

ウプトラビ錠 0.2mg、ウプトラビ錠 0.4mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
日本新薬株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の
営利目的に本資料を利用することはできません。

日本新薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2	肺動脈性肺高血圧症について	2
1.5.3	国内外での薬物治療の現状.....	3
1.5.4	開発の経緯.....	4
1.5.5	試験成績の概要.....	6
1.5.6	特徴及び有用性.....	15
1.5.7	承認申請.....	16
1.5.8	申請効能以外の開発について	16

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

セレキシパグ¹は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）作動薬であり、日本新薬株式会社（日本新薬）が創製した化合物である。IP受容体作動薬としては、プロスタサイクリン（PGI₂）及びプロスタノイド構造を有するPGI₂誘導体が肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療薬として応用されているが、それらは半減期が短いために薬効が持続しないことが欠点である。この点を克服するべく、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たところ、非プロスタノイド構造でありながら、既存のプロスタノイド構造を有するIP受容体作動薬と遜色のない薬理活性を示すMRE-269を見い出した。MRE-269の薬物動態は良好であったが、より長時間の薬効持続を目指してMRE-269のカルボキシル基にメチルスルホニルアミンをアミド結合させたセレキシパグを合成した（図 1.5.1-1）。

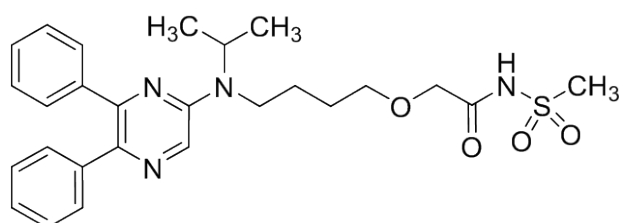


図 1.5.1-1 セレキシパグの化学構造式

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

分子式：C₂₆H₃₂N₄O₄S、分子量：496.62

セレキシパグ及びMRE-269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。ラットを始めとする各種実験動物にセレキシパグを経口投与したところ速やかに吸収され、カルボキシルエステラーゼ1によりMRE-269に代謝された。このMRE-269がセレキシパグの主代謝物であるとともに、消失半減期が長いことが確認された。このような特徴から、セレキシパグは経口投与で薬効持続可能なPAH治療薬として有望であると考えられた。そこで、セレキシパグの経口服液剤を用いた第I相臨床試験を実施した後、経口剤としてセレキシパグのフィルムコーティング錠（NS-304）を開発し、PAHを対象とした臨床開発に着手した。

1.5.2 肺動脈性肺高血圧症について

PAHは、肺動脈内腔の狭窄などにより、肺血管抵抗（PVR）が増大し、肺動脈圧（PAP）が上昇する疾患である。疾患の進行に伴い、右室から肺への血液拍出能が制限されることによる息切れや身体能力の低下などの症状があらわれ、最終的には右心不全を生じて死に至る。PAHの病態生理は完全には解明されていないが、肺動脈の血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の間の異常な相互

¹本申請資料において、セレキシパグ、NS-304（MRE-304）、ACT-293987、ウブトラビ錠などの記載は、すべてセレキシパグ及びその製剤を指している。また、MRE-269とACT-333679は同一のものである。

作用による血管収縮及びこれらの細胞の異常増殖、並びに血栓の付着などが肺動脈内腔の狭窄を生じる要因と考えられている。

PAH は、2013 年第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムで提唱されている肺高血圧症の臨床分類（ニース分類）の第 1 群に分類され、特発性 PAH（IPAH）、遺伝性 PAH（HPAH）、薬物・毒物誘発性 PAH、各種疾患〔結合組織病、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、門脈肺高血圧、先天性心疾患及び住血吸虫症〕に伴う PAH が含まれる。PAH は希少疾病であり、日本の PAH 患者の総数は不明であるが、特定疾患医療受給者証の交付を受けている PAH 患者は平成 25 年度で 2587 人であった。

PAH に対して無治療の場合、IPAH/HPAH の平均生存期間は、診断時の WHO 機能分類の重症度が IV 度の患者では 6 ヶ月、III 度の患者では 2.5 年、I 度又は II 度の患者では 6 年とされている。PAH 治療として、一般的処置（避妊、過度の身体活動の禁止、感染予防など）や支持療法（抗凝固療法、酸素療法、利尿薬やジゴキシンの投与など）に加え、近年では、PAH 治療薬を用いた薬物療法を速やかに開始することが推奨されるようになった。このような治療環境下においても、依然として PAH は完全に治癒することはなく、最終的に死に至る進行性の疾患である。

1.5.3 国内外での薬物治療の現状

現在、国内での PAH の治療は、肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）に基づいて行われている。欧米には、2013 年第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでの議事録を集約した米国心臓病学会誌のガイドラインや欧州の心臓病学会及び呼吸器病学会が作成した肺高血圧症診断・治療ガイドラインが存在する。国内の肺高血圧症治療ガイドラインは、基本的にはこれら欧米の最新ガイドラインに準拠しつつ、国内固有の事情を加味して作成されており、国内外の治療環境に大きな違いはないと考えられる。

現在使用されている PAH 治療薬は、PAH の発症機序に関連するとされる 3 つの標的経路（ PGI_2 を介する経路、エンドセリンを介する経路、一酸化窒素を介する経路）に対応している。PAH の薬物療法としては、治療の推奨度を考慮して、作用機序の異なる PAH 治療薬のいずれかを用いて単剤治療を開始する。単剤で十分な効果が得られない場合には、作用機序の異なる薬剤を組み合わせた 2 剤又は 3 剤での併用療法が行われる。近年では、患者ごとの病態を考慮して、治療初期から積極的な多剤併用療法も試みられている。

以下に国内で使用されている PAH 治療薬の現状について記載する。

エンドセリンを介する経路としては、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）であるボセンタン水和物やアンブリセンタンが使用されており、2015 年 6 月には、マシテンタンが発売された。一酸化窒素を介する経路としては、ホスホジエステラーゼ 5（PDE-5）阻害薬であるシルデナフィルとタダラフィルが使用され、2015 年 3 月には、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトが PAH で使用可能となった。以上のように、エンドセリンを介する経路及び一酸化窒素を介する経路に関しては、徐々に薬剤が充実しつつある。

一方、 PGI_2 を介する経路では、重症度の高い患者を中心に、エポプロステノールナトリウムが持続静脈内投与で、2014 年に承認された PGI_2 誘導体であるトレプロスチニルが持続静脈内投与や持続皮下投与で使用されている。これら注射剤を使用する際には、専用の医療機器を患者が装着

し続ける必要があり、QOL の低下につながっている。また、2015 年 9 月に吸入投与剤として承認された PGI₂ 誘導体であるイロprost は半減期が短く、1 日に 6～9 回の吸入が必要である。経口剤としては、PGI₂ 誘導体であるベラprost ナトリウムの即放錠や徐放錠が比較的軽症の PAH 患者で広く処方されている。しかし、ベラprost ナトリウムは、欧州や米国で実施された試験で、運動耐容能の改善が認められたものの、その効果は 3～6 ヶ月間しか持続せず、欧米では PAH 治療薬として承認されていない。国内の治療ガイドラインでも、WHO 機能分類の重症度が III 度の患者に対してのみ「推奨度 IIb-B（弱い推奨）」とされるにとどまっている。このように、PGI₂ を介する経路を標的とする治療薬には、経口投与可能で十分な有効性のエビデンスを持つ推奨度の高い薬剤は存在しない。

1.5.4 開発の経緯

NS-304 のヒトでの薬物動態及び安全性を確認するため、日本新薬は、20 年 月 に早期探索的臨床試験、20 年 月から単回・反復投与・ワルファリンとの併用試験、20 年 月から単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討を海外で実施した。

2008 年 4 月に日本新薬は、海外での開発、販売についてスイスの Actelion Pharmaceuticals 社とライセンス契約を締結し、以後本剤の海外開発は Actelion Pharmaceuticals 社が実施した。PAH 患者を対象とした臨床試験として、2008 年 4 月から欧州 7 カ国で第 II 相プラセボ対照二重盲検試験が、2009 年 12 月から海外 39 カ国において第 III 相プラセボ対照二重盲検試験が実施された。さらに、Actelion Pharmaceuticals 社は、追加の第 I 相試験として、健康成人を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験、用量漸増反復投与試験、光安全性試験及び QT/QTc 評価試験、並びに肝障害や腎障害が薬物動態に与える影響やロピナビル・リトナビル配合錠併用が薬物動態に与える影響を確認した。

国内では、20 年 月から健康成人並びに健康高齢者を対象とした第 I 相の単回及び反復投与試験を日本新薬が実施した。第 II 相試験を実施するにあたり、日本新薬と Actelion Pharmaceuticals 社の日本法人であるアクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社は、医薬品医療機器総合機構と医薬品 相談（平成 年 月 日実施、# P ）を行い、助言に基づいて、20 年 月から PAH 患者を対象にした第 II 相の非対照オープンラベル試験を実施した。

なお、本剤は PAH の希少疾病用医薬品の指定を、欧州で 2005 年 8 月に、米国で 2010 年 4 月に、国内で 2014 年 9 月 17 日（指定番号（26 薬）第 347 号）に受けている。

図 1.5.4-1 に品質に関する試験、非臨床試験及び臨床試験の開発の経緯図を示し、各試験成績の概要を 1.5.5 項に示す。

資料 区分	試験項目	
品質	原薬 ^a 製剤 ^a	
非臨床	薬効薬理試験	
	安全性薬理試験	
	薬物動態試験	
	毒性試験	
臨床	国内 第 I 相	単回・反復投与試験 【NS304/P1/01】(評価資料)
	国内 第 II 相	PAH 患者対象のオープンラベル試験 【AC-065A201】(評価資料) ^b
	海外 第 I 相	早期探索的臨床試験【PS003】(参考資料)
		単回・反復投与、ワルファリンとの併用試験 【QGUY/2006/NS-304/-01】(評価資料)
		単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討 【186933】(評価資料)
		用量漸増反復投与試験 【AC-065-101】(評価資料)
		光安全性試験【AC-065-102】(評価資料)
		肝障害患者における単回投与試験 【AC-065-104】(評価資料)
		腎障害患者における単回投与試験 【AC-065-105】(評価資料)
		QT/QTc 評価試験【AC-065-106】(評価資料)
		ロピナビル・リトナビル配合錠との併用試験 【AC-065-109】(評価資料)
		絶対的バイオアベイラビリティ試験 【AC-065-110】(評価資料)
海外 第 II 相	海外 第 II 相	PAH 患者対象の二重盲検比較試験 【NS-304/-02】(評価資料)
		NS-304/-02 試験の継続投与試験(オープンラベル)【NS-304/-03】 ^c
	海外 第 III 相	PAH 患者対象の二重盲検比較試験 【AC-065A302】(評価資料)
海外 第 III 相	海外 第 III 相	AC-065A302 試験の継続投与試験(オープンラベル)【AC-065A303】 ^d

図 1.5.4-1 NS-304 の開発の経緯図



1.5.5 試験成績の概要

1.5.5.1 品質に関する試験

原薬の規格及び試験方法については日本新薬が確立し、設定した。原薬の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付、医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付、薬審第 422 号）に従って実施し、長期保存試験（36 箇月）及び加速試験（6 箇月）の成績より、原薬の有効期間を「室温 48 ヶ月間」と設定した。

製剤は、セレキシパグを 0.2 mg 含有するフィルムコーティング錠とセレキシパグを 0.4 mg 含有するフィルムコーティング錠の規格及び試験方法を日本新薬が確立し、設定した。製剤の安定性試験は、原薬と同様、安定性試験の両ガイドラインに従って実施し、長期保存試験（24 箇月）及び加速試験（6 箇月）の成績より、製剤の有効期間を「室温 24 ヶ月間」と設定した。

1.5.5.2 非臨床試験

日本新薬及び Actelion Pharmaceuticals 社はセレキシパグの薬理、薬物動態及び毒性に関する非臨床試験を実施又は委託した。活性代謝物である MRE-269 についても *in vitro* 及び *in vivo* 試験で必要な試験を実施した。安全性薬理試験及び毒性試験は、予備試験や不純物に関する試験を除いて医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に従って実施した。

1.5.5.2.1 薬理試験

セレキシパグ及び活性代謝物である MRE-269 はヒト IP 受容体に選択的に作用し、結合阻害定数はそれぞれ 263.0 ± 24.3 及び 19.8 ± 0.6 nmol/L であった。ヒト IP 受容体へのアゴニスト作用として cyclic AMP 生成量の増加作用を指標とした検討では、MRE-269 はセレキシパグより約 15 倍高い効力を示した。インピーダンス法による細胞形態変化を指標とした検討では、MRE-269 の効力はセレキシパグより約 37 倍高かった。また、IP 受容体を介する作用として、MRE-269 のラット摘出肺葉内動脈標本に対する弛緩作用、ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞を用いた細胞増殖抑制作用並びにヒト多血小板血漿を用いた血小板凝集抑制作用を確認した。肺高血圧モデルラットを用いた検討では、セレキシパグ 1 mg/kg の 1 日 2 回、反復経口投与により右心肥大の形成抑制、肺小動脈の肥厚抑制並びに生存日数の延長が認められた。また、セレキシパグ 10 mg/kg の 1 日 2 回、反復経口投与において、肺高血圧モデルラットで上昇した肺動脈圧を低下させた。収縮期の右心室圧を上昇させる急性の肺高血圧モデルラットへのセレキシパグ 3 mg/kg の単回十二指腸内投与は、体血圧や心拍数に影響することなく収縮期の右心室圧を低下させた。高血圧自然発症ラットの体血圧は、セレキシパグ 10 mg/kg の経口投与により低下した。

副次的薬理としては、種々の酵素活性、神経伝達物質受容体、その他の受容体、イオンチャネル及びトランスポーター等の結合活性に対し、セレキシパグ及び MRE-269 は 10 µmol/L を中心にした検討において 50%阻害濃度が得られるような抑制を示さなかった。

セレキシパグの安全性薬理試験については、ラットに経口投与して中枢神経系に及ぼす影響を検討したところ、セレキシパグは 100 mg/kg で一般症状及び行動に各種症状が認められた。さらに、30 mg/kg 以上の用量で体温低下、100 mg/kg でヘキソバルビタール誘発睡眠の延長及び圧刺激

に対する回避反応閾値の上昇が認められた。心血管系に及ぼす影響を検討したイヌの一般状態観察においては、1 mg/kg 以上の用量で嘔吐、3 mg/kg 以上の用量で摂餌量の減少及び軟便、10 mg/kg で下痢便（ゼリー状便）が観察された。心血管系についての *in vitro* 試験では、セレキシパグの 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で 30%再分極時活動電位持続時間の短縮、30 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度でヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）電流の抑制及び 90%再分極時活動電位持続時間の短縮、100 $\mu\text{mol/L}$ で静止膜電位上昇、活動電位振幅減少、収縮力増加及び拍動数増加が認められた。MRE-269 は 30 $\mu\text{mol/L}$ で収縮力の増加が認められたが、hERG 電流に影響は認められなかった。イヌ経口投与における心血管系への影響は、1 mg/kg 以上の用量で平均血圧の低下、拡張期血圧の低下及び QT 間隔の短縮、3 mg/kg 以上の用量で収縮期血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。呼吸系に対しては、ラット経口投与において 30 mg/kg 以上の用量で 1 分間呼吸数、1 回換気量及び分時換気量の増加が認められた。また、イヌ経口投与において 3 mg/kg 以上の用量で呼吸数の増加が認められた。その他の器官系に対しては、ラット経口投与もしくは十二指腸内投与において、10 mg/kg 以上の用量で尿中 Cl^- 排泄量の減少、 Na^+/K^+ 比の減少、小腸における炭末移行率の減少並びに胃液量及び胃液総酸度の減少、30 mg/kg 以上の用量で尿量及び尿中 Na^+ 排泄量の減少、100 mg/kg で胃液 pH の上昇が認められた。また、MRE-269 の 30 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で摘出子宮平滑筋の自動運動の収縮回数の減少が認められた。これらの成績から、 PGI_2 に関連した事象を除いて臨床使用にあたり特別に注意を要する作用は認められなかった。

なお、薬力学的薬物相互作用に該当する試験は実施していない。

1.5.5.2.2 薬物動態試験

セレキシパグをラット、イヌ及びカニクイザルに単回経口投与すると速やかに吸収され、すべての動物種において血漿中に活性代謝物 MRE-269 が確認された。ラット、イヌ及びカニクイザルにおける MRE-269 の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）はそれぞれセレキシパグの AUC の約 7 倍、約 13 倍及び約 3 倍であった。ラットに ^{14}C -セレキシパグを単回経口投与した後の放射能の全身曝露量は用量依存的に増加し、反復経口投与時と単回経口投与時の血漿中動態にほとんど差は認められなかった。セレキシパグを単回経口投与した後の MRE-269 の生物学的利用率はラットで 55%、カニクイザルで 52%であった。

ラットに ^{14}C -セレキシパグを単回経口投与した後の放射能は全身に分布し、主として胆管、肝臓、脾臓、腎臓及び副腎の放射能濃度は血漿より高く、脳を含むその他のほとんどの組織中放射能濃度は血漿より低かった。

セレキシパグは主にカルボキシルエステラーゼ 1 による MRE-269 への加水分解に続き、肝のウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素により MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体である MRE-6001 へと代謝される。また、ラット、イヌ及びヒトにおいてセレキシパグ及び MRE-269 の酸化的代謝物も認められ、ヒトにおいてこの代謝物の生成に関与するのはシトクロム P450 (CYP) 2C8、CYP3A4 又は CYP1A2 と考えられた。

ラット、イヌ及びカニクイザルに ^{14}C -セレキシパグを単回経口又は単回静脈内投与した後の放射能の主な排泄経路は糞中であり、体内での残留性は認められなかった。

セレキシパグ及び MRE-269 は、CYP の誘導及び阻害並びに薬物トランスポーターの阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

1.5.5.2.3 毒性試験

セレキシパグの単回経口投与時の概略の致死量はラットで 500 mg/kg、イヌで 2000 mg/kg であり、単回静脈内投与時の概略の致死量はマウス、ラット共に 40 mg/kg 超であった。これらの単回投与毒性試験では、セレキシパグ投与による血管拡張作用を反映した潮紅が認められたのに加え、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ないし脱落などの変化が認められた。さらに、イヌでは嘔吐に加えて下痢便や血便などの便の異常が観察され、腸重積による死亡も認められた。腸重積はセレキシパグの投与に起因した変化ではあるが、イヌは IP 受容体アゴニストによる腸重積への感受性が高いと考えられ、本変化は直ちにヒトでのリスクに直結しないものと考えられた。

反復投与毒性試験における無毒性量は、マウス 13 週間試験で 100 mg/kg、ラットの 4 週間及び 26 週間試験で 6 mg/kg、イヌの 2 週間試験で 2 mg/kg、4 週間試験で 1.5 mg/kg、39 週間試験で 1 mg/kg 未満とそれぞれ判断した。マウス及びラットへの経口投与では、潮紅及び筋緊張低下に加え、ラットでは高用量の投与により尾部の黒色化及び脱落が認められた。上記の変化はセレキシパグ投与による血管拡張作用に起因した変化と考えられた。そのほか、両動物を通じて酵素誘導による小葉中心性の肝細胞肥大が認められたのに加え、ラットでは尿量の増加、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。ラット 26 週間試験では MRE-269 で約 21 倍、セレキシパグで約 3 倍の安全域が示され、投与終了時に観察された変化について良好な回復性が確認された。イヌでは単回投与試験と同様に下痢便、血便などの便の異常及び腸重積が認められた。さらに大腿骨及び胸骨では骨形成の亢進や骨髓造血組織の線維化が観察されたのに加え、骨髓造血組織の減少若しくは増加も認められた。4 週間試験で観察された骨形成の亢進は、4 週間の休薬によりその回復傾向が確認された。本変化は MRE-269 の 4 型プロスタグランジン E₂ 受容体を介したイヌ特異的な作用によるものと推察され、ヒトへの外挿性がないと考えられた。

遺伝毒性に関してはセレキシパグ及び MRE-269 は細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性を示し、MRE-269 は哺乳類細胞を用いる染色体異常試験でも陰性を示した。一方、セレキシパグは哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では陽性を示したが、マウスを用いた小核試験及びラットを用いたコメットアッセイでは共に陰性を示し、セレキシパグは生体内で遺伝毒性を示さないと判断した。

マウス及びラットを用いたがん原性試験では、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が、ラットでは精巣ライディッヒ細胞腫の増加が認められたが、いずれも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、ラットでは眼科学的検査において網膜の小動脈の拡張及び蛇行が認められたが、ヒトで重篤な障害を示唆するものとは考えられなかった。

生殖発生毒性試験では、ラットを用いた受胎能試験において生殖能及び胚・胎児に対して影響を示さず、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験においても胚胎児致死や催奇形

性を示す所見は観察されなかった。またラットを用い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においても、母動物の生殖能及び出生児に対する影響は認められなかった。幼若イヌを用いた 39 週間反復投与試験では、体重増加抑制に伴う性成熟の遅れ及び骨端軟骨の閉鎖遅延が認められたが、幼若動物に特異的な新たな毒性標的器官は見いだされなかった。

局所刺激性に関しては、ウサギを用いた局所刺激性試験で陰性であった。また、光毒性に関しては、*in vitro* 光毒性試験において、セレキシパグ及び MRE-269 とともに光毒性を示したが、セレキシパグの臨床試験において光毒性を示唆する変化は認められず、ヒトにおける光毒性の懸念は低いものと考えられた。不純物の遺伝毒性に関しては、細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性であった。

以上、毒性試験で認められた変化はセレキシパグの薬理作用とそれに付随した変化、実験動物に特異的な変化、あるいは広い安全域を有する変化であり、セレキシパグがヒトにおいて重篤な副作用を誘発する可能性は低いと考えられた。

1.5.5.3 臨床試験

本申請の評価資料となる国内外で実施された臨床試験(図 1.5.4-1 参照)の各試験成績について、以下に概説する。

1.5.5.3.1 国内の臨床試験

(1) 国内第 I 相：健康成人男性及び健康高齢男性における単回・反復投与試験 (NS304/P1/01)

日本人健康成人男性に本剤 0.2、0.4、0.6 mg を絶食時に単回投与したとき、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) はセレキシパグが 1.00～1.08 時間、MRE-269 が 2.83～3.17 時間であった。セレキシパグの消失半減期 ($t_{1/2}$) は 0.92～2.36 時間、MRE-269 の $t_{1/2}$ は 6.18～8.68 時間であった。セレキシパグ及び MRE-269 の最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は用量に伴って増加し、用量比例性が確認された。

健康成人男性に本剤 1 回 0.2、0.4、0.4/0.6 mg を食後に 1 日 2 回反復投与したとき、0.2 mg 群及び 0.4 mg 群における Day 1 と反復投与最終日 (Day 10) のセレキシパグの血漿中濃度推移は類似していた。一方、MRE-269 は 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群では反復投与 3 日目 (Day 5) に、0.4/0.6 mg 群では反復投与 5 日目 (Day 7) に定常状態に達したと推察された。また、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC は用量に伴って増加し、用量比例性が確認された。安全性については、1 回 0.6 mg までの 1 日 2 回反復経口投与の忍容性は良好であった。

健康成人男性に本剤 0.4 mg を絶食時又は標準食の摂取後に単回投与したとき、食後投与では絶食時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 のいずれも t_{max} の遅延、 C_{max} の低下及び $AUC_{0-\infty}$ の減少が認められた。しかしながら、食後投与による $AUC_{0-\infty}$ の減少の程度は小さく、本剤の薬物動態に対する食事の影響は大きくないと考えられた。

健康成人男性 (20～26 歳) 及び健康高齢男性 (65～74 歳) を対象に、本剤 0.2 mg を絶食時に単回投与したとき、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} 及び $t_{1/2}$ はいずれも成人男性群及び高齢男性群で同程度であった。高齢男性群は成人男性群と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max}

及び $AUC_{0-\infty}$ の低下が認められた。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。

健康成人男性（21～29 歳）及び健康高齢男性（67～74 歳）を対象に、本剤 1 回 0.4 mg 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）における成人男性群及び高齢男性群の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。安全性については、健康成人男性に比べ有害事象の発現件数が増加したが、全て軽度であり、忍容性は良好であった。

（2） 国内第 II 相：PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（AC-065A201）

日本人 PAH 患者 37 例を対象として、本剤単独投与又は ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬との併用投与による本剤の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的として、非対照、オープンラベル試験を実施した。

本剤を 1 回 0.2～1.6 mg、1 日 2 回食後に経口投与とした。1 回 0.2 mg から開始し、1 回 0.8 mg までは 3 日間以上の間隔で、1 回 1.0～1.6 mg までは 1 週間以上の間隔で 1 回あたり 0.2 mg ずつ漸増し、投与 12 週目までに被験者ごとの維持用量を決定した。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 1.6 mg を上限として増量（又は減量）可能とした。

主要評価項目である PVR の投与 16 週目のベースラインからの変化量の中央値（95%信頼区間）は -120.9（-184.5～-59.5） $\text{dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ で、ベースラインと比べて 20.3% の有意な低下を示し、改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定： $P<0.0001$ ）。また、副次評価項目では、投与 16 週目の 6 分間歩行距離（6MWD；平均値 ± 標準偏差）は、ベースライン時の $445.0 \pm 102.2 \text{ m}$ から $14.1 \pm 44.1 \text{ m}$ 延長した。また、投与 16 週目の WHO 機能分類では、33 例中 4 例（12.1%）で改善が認められ（II 度から I 度への改善：1 例、III 度から II 度への改善：3 例）、悪化例は認められなかった。

探索的評価項目である治験薬投与開始からカットオフ時まで morbid/mortality（MM）イベントが発生した症例は 8 例であった。内訳は死亡が 2 例、PAH の悪化による入院が 2 例、PAH の悪化による非経口 PGI_2 又は長期酸素療法の開始が 4 例であった。投与 120 週目の 6MWD（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインから $61.8 \pm 85.8 \text{ m}$ 延長した（4 例）。投与 16 週目より後の WHO 機能分類クラスは、ベースラインと比べほとんどの被験者で変化はなく、悪化した被験者より改善した被験者の方が多かった。

1.5.5.3.2 海外の臨床試験

（1） 海外第 I 相：健康成人男性における絶対的バイオアベイラビリティ試験（AC-065-110）

外国人健康成人男性を対象に、セレキシパグ 0.2 mg（注射剤）を絶食時に 80 分間かけて単回静脈内投与し、本剤 0.4 mg を絶食時に単回経口投与した際、静脈内投与に対する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（95%信頼区間）は 49.4%（42.6%～57.2%）であった。また、静脈内投与したときのセレキシパグの全身クリアランス（95%信頼区間）は、17.93（14.95

～21.50) L/hr であり、定常状態での分布容積 (95%信頼区間) は、11.73 (10.55～13.04) L であった。

(2) 海外第Ⅰ相：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併用試験
(QGUY/2006/NS-304/-01)

外国人健康成人男性を対象に、本剤 0.1～0.8 mg の用量で絶食時に単回経口投与したとき、セレキシパグ及び MRE-269 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加した。また、いずれの用量においてもセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-269 グルクロン酸抱合体の尿中への排泄はほとんど認められなかった。安全性については、0.4 mg まで忍容性が良好であったが、0.6 及び 0.8 mg では頭痛、浮動性めまい、悪心及び嘔吐が発現し、忍容性は良好ではなかった。

本剤 0.4 mg の食後投与では、絶食時投与と比較してセレキシパグでは $C_{\max}$ の低下及び $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められ、MRE-269 では $C_{\max}$ の低下及び $AUC_{0-\infty}$ の減少が認められた。しかしながら、食後投与による $AUC_{0-\infty}$ の増加又は減少の程度は小さく、本剤の薬物動態に対する食事の影響は大きくないと考えられた。

本剤を 1 回 0.2～0.6 mg で 1 日 2 回食後に反復経口投与したとき、いずれの用量においてもセレキシパグ及び MRE-269 は投与 8 日目までには定常状態に達していると判断され、定常状態にてセレキシパグ及び MRE-269 の蓄積性は認められなかった。また、いずれの用量においても、セレキシパグ、MRE-269 及び MRE-269 グルクロン酸抱合体の尿中への排泄はほとんど認められなかった。安全性については食後の 1 回 0.6 mg までの 1 日 2 回反復経口投与の忍容性は良好であった。

本剤 1 回 0.4 mg を 1 日 2 回食後に 12 日間経口投与し、投与 8 日目にワルファリン錠 20 mg を経口投与したとき、ワルファリン併用時におけるセレキシパグの $C_{\max}$ は単独投与と比較して 6% 低下したが、他には影響は認められなかった。また、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ず、さらにワルファリンの薬力学作用 [プロトロンビン時間の国際標準比 (INR)] にも影響はなかった。安全性については、忍容性は良好であった。

(3) 海外第Ⅰ相：健康成人男性における用量漸増反復投与試験 (AC-065-101)

外国人健康成人男性を対象に、本剤を 1 回 0.4 mg から 3 日ごとに 0.2 mg 漸増し (最高用量 1 回 1.8 mg のみ 2.5 日間投与)、1 日 2 回食後に反復経口投与したとき、いずれの用量においてもセレキシパグ及び MRE-269 は各用量漸増後の 1 日目に定常状態に達し、各用量の投与 3 日間で蓄積性はなかった。また、セレキシパグと MRE-269 の AUC_t 及び $C_{\max}$ は用量にほぼ比例し、線形と考えられた。

薬力学については、血小板凝集能検査、血管内皮機能マーカー、ヘモグロビン、活性化部分トロンボプラスチン時間、骨代謝マーカー、プロトロンビン時間の INR 及び甲状腺マーカーに対する本剤投与の影響は認められなかった。

安全性については、1 回 1.8 mg で薬物治療が必要な中等度の有害事象が増えたため、漸増法による 1 日 2 回反復投与した際の最大耐用量は 1 回 1.6 mg であった。

(4) 海外第Ⅰ相：健康成人男性における¹⁴C-セレキシパグ単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討 (186933)

外国人健康成人男性を対象に¹⁴C-セレキシパグ 0.4 mg (経口服液) を食後に単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの総放射能の投与量に対する糞中累積排泄率は約 93%、尿中累積排泄率は約 12%であり、放射能は主に糞中から排泄された。総放射能濃度の AUC_{0-∞}は、全血中と比較して血漿中で 1.9 倍大きく、血漿中と全血中で総放射能濃度の t_{max} と t_{1/2} が同様であることから、放射能が血球にはほとんど移行しないことが示された。

(5) 海外第Ⅰ相：肝障害患者における単回投与試験 (AC-065-104)

外国人軽度肝障害患者、中等度肝障害患者及び健康成人を対象に本剤 0.4 mg を、高度肝障害患者を対象に本剤 0.2 mg を食後に単回経口投与したとき、軽度及び中等度の肝障害患者では、セレキシパグの曝露量は健康被験者と比較して 2～4 倍高かった。MRE-269 の曝露量は、軽度肝障害患者では健康被験者と違いはなかったが、中等度肝障害患者では健康被験者と比較して 2 倍高かった。なお、高度肝障害患者においては、例数が限定的であったため、結論を導くことができなかった。安全性については、軽度及び中等度の肝障害患者の安全性プロファイルは、健康被験者と同様であった。

(6) 海外第Ⅰ相：腎障害患者における単回投与試験 (AC-065-105)

外国人高度腎障害患者及び健康成人を対象に、本剤 0.4 mg を食後に単回経口投与したとき、高度腎障害患者のセレキシパグ及び MRE-269 の AUC_{0-∞}は、健康成人と比較して 1.7 倍及び 1.6 倍高くなった。セレキシパグと MRE-269 の非結合型分率については、高度腎障害患者と健康成人で差は認められなかった。安全性については、この曝露量増加によって予測できない有害事象は発現しなかった。

(7) 海外第Ⅰ相：健康成人男性におけるロピナビル・リトナビル配合錠との併用試験 (AC-065-109)

外国人健康成人男性を対象に、ロピナビル・リトナビル配合錠 (ロピナビル 400 mg・リトナビル 100 mg を 1 日 2 回反復投与) を併用したとき、本剤 0.4 mg 単独投与と比較して、セレキシパグでは C_{max} 及び AUC_{0-∞}が 2 倍増加したが、MRE-269 では C_{max} は 1.3 倍増加するも AUC_{0-∞}はほとんど変化はなかった。安全性については、本剤の既知の安全性プロファイルと一致し、ロピナビル・リトナビル配合錠との併用においても、本剤の忍容性は良好であった。セレキシパグの血漿中濃度はロピナビル・リトナビル配合錠の併用で上昇したが、セレキシパグの IP 受容体への効力は活性代謝物 MRE-269 より低いため、本剤は肝トランスポーター OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬、さらには CYP3A 阻害薬及び P 糖タンパク阻害薬と併用可能であることが示された。

(8) 海外第Ⅰ相：健康成人男性における光安全性試験 (AC-065-102)

外国人健康成人男性を対象に、本剤 1 回 0.8 mg 及び 1.2 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、UV-A (320～400 nm) 及び UV-B (290～320 nm) に対する光毒性指数は、用量間及び対照群 (プラセ

ボ及びシプロフロキサシン)との間で、有意な差は認められなかった。また、UV-Bに光感作性を示した被験者数においても、用量間及び対照群との間で差は認められなかった。

(9) 海外第Ⅰ相：健康成人におけるQT/QTc評価試験(AC-065-106)

外国人健康成人を対象に、本剤1回0.8 mg及び1.6 mgを1日2回反復投与したとき、両投与群とも被験者ごとに補正したQT間隔(QTcI)において、ベースラインからの変化量のプラセボとの差($\Delta\Delta\text{QTcI}$)の90%信頼区間の上限値は、いずれの時点においても10 ms未満であった。

また、線形混合効果モデルを用いて、セレキシパグ及びMRE-269の C_{max} の幾何平均値に対するそれぞれの $\Delta\Delta\text{QTcI}$ の平均値及び95%信頼区間を推定し、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中濃度と $\Delta\Delta\text{QTcI}$ との関係を検討した結果、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中濃度に依存した $\Delta\Delta\text{QTcI}$ の変化は認められなかった。

以上より、本剤は心室再分極に影響しないことが示唆された。

(10) 海外第Ⅱ相：PAH患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(NS-304/-02)

外国人PAH患者44例を対象に、本剤単独投与又はERA及び／又はPDE-5阻害薬との併用投与による本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、オープンラベル単回投与によるAcute hemodynamic studyと、それに続くプラセボ対照、ランダム化二重盲検並行群間比較による第Ⅱ相試験を海外7カ国7施設で実施した。

Acute hemodynamic studyでは、本剤0.2 mg又は0.4 mgを単回経口投与した。二重盲検試験では、1回0.2 mg 1日2回から開始し、1回最大0.8 mgの1日2回まで0.2 mgずつ漸増して35日目までに被験者ごとに最終至適用量となるよう用量調節した。その後、維持用量にて17週まで投与した。

Acute hemodynamic studyの主要評価項目である、単回経口投与4時間後のベースラインからのPVR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。また、0.2 mgと0.4 mgの用量間で効果に差は認められなかった。

Acute hemodynamic studyに次いで実施された二重盲検試験では43例(NS-304群33例、プラセボ群10例)に治験薬を投与し、40例(NS-304群：31例、プラセボ群：9例)が二重盲検試験を終了した。二重盲検試験の主要評価項目であるPVRの投与17週目のベースラインからの変化量は、幾何平均値(95%信頼区間)として、NS-304群で80.7%(72.8%~89.6%)、プラセボ群で115.9%(106.5%~126.1%)であり、NS-304群ではプラセボ群と比較して有意に低下した($P=0.0045$ 、Wilcoxon順位和検定)。副次評価項目では、6MWDはベースラインから投与17週目までに両群で延長し、NS-304群の延長距離の中央値は25.0 mで、プラセボ群の6.0 mより長かった。治療効果の中央値(95%信頼区間)は18.0 (-12.4~61.4) m、平均値(95%信頼区間)は24.2 (-23.7~72.2) mであった。また、MMイベントが発現した被験者の割合は、NS-304群3.0%(1/33例)の方がプラセボ群20.0%(2/10例)より低かった。

(11) 海外第Ⅲ相：PAH患者対象の二重盲検比較試験(AC-065A302試験)

外国人PAH患者1156例(NS-304群574例、プラセボ群582例)を対象に、本剤単独投与又はERA及び／又はPDE-5阻害薬との併用投与における最初のMMイベントが発現するまでの期間

に対する本剤の効果を明らかにすることを主目的として、海外 39 カ国 181 施設でランダム化、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。

本剤 1 回 0.2～1.6 mg 又はプラセボを 1 日 2 回食後に経口投与とした。本剤 1 回 0.2 mg 又はプラセボから投与を開始し、被験者の忍容性を確認しながら 1 週間ごとに 0.2 mg ずつ漸増して、投与 12 週目までに被験者ごとに最大耐用量（最大 1 回 1.6 mg）となるよう調整した。その後、投与 26 週目までの 14 週間は一定用量を投与した。投与 26 週目以降は 1 回 1.6 mg を上限として増量（又は減量）可能とした。

有効性評価において、全ての MM イベントを用いた解析において、最初の MM イベントを発現した被験者は、NS-304 群 155 例（27.0%）、プラセボ群 242 例（41.6%）であった。MM イベント発現におけるプラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.60（99%信頼区間：0.46～0.78）であり、NS-304 は最初の MM イベント発現を有意に低下させた（ $P<0.0001$ 、片側 log rank 検定）。プラセボ群に対し NS-304 群のイベント発生リスクは 40%低下し、3 年目のリスク差は 16.5%であった。NS-304 の治療効果は早期から現れ、3 年以上継続した。

層別解析において、本剤投与開始前から ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬を併用している患者においても、NS-304 単剤療法と同様の治療効果が認められた。また、通常、反応しにくい結合組織病に伴う PAH 患者を含む様々な PAH の疾患分類間、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラス間、及び維持用量間でも一貫して効果がみられた。

副次評価項目では、ベースラインから投与 26 週目までの 6MWD 変化量の中央値は、NS-304 群 4.0 m、プラセボ群-9.0 m であり、プラセボ群と比較して NS-304 群の方が有意に延長した（ $P=0.0027$ 、片側 Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。プラセボ群に対する NS-304 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。

投与 26 週目に NYHA/WHO 機能分類の重症度がベースラインから改善又は不変であった被験者の割合は、NS-304 群 77.8%（444/571 例）及びプラセボ群 74.9%（430/574 例）であった。

安全性プロファイルは主に IP 受容体を介したセレキシパグの薬理作用に基づいて説明可能であり、ベネフィットを上回るような重大なリスクは認められなかった。

1.5.6 特徴及び有用性

- (1) セレキシパグは経口投与により速やかに吸収されて、活性代謝物である MRE-269 に変換され、この MRE-269 の消失半減期が長いことから、1 日 2 回の経口投与で有効性の持続が可能である。
- (2) セレキシパグ及びその活性代謝物である MRE-269 は、IP 受容体以外のプロスタノイド受容体にはほとんど作用せず、IP 受容体選択的で強力なアゴニスト作用を示した。IP 受容体への効力はセレキシパグより MRE-269 の方が高く、薬物動態も踏まえ、ヒトにセレキシパグを投与したときの薬効発現の主体は MRE-269 であると考えられた。
- (3) PAH 患者に対して、本剤 1 回 0.2 mg 1 日 2 回経口投与から開始し、忍容性を確認しながら 1 回 0.2 mg の増量幅で患者ごとの最大耐用量（1 回 1.6 mg を最高用量）まで漸増する用法・用量により、本剤はプラセボよりも最初の MM イベントの発現を有意に低下させ、エポプロステノールナトリウムや PGI₂ 誘導体で報告されているような効果の減弱を示すことなく、長期間にわたり効果を持続した。
- (4) PAH 患者に対して、本剤の投与によりベースラインよりも PVR を有意に低下させ、PAH の肺血行動態を改善した。
- (5) ERA 及び PDE-5 阻害薬の単剤又は 2 剤併用患者に本剤を投与した場合でも、十分な治療効果が認められ、他の PAH 治療薬との併用が可能であった。
- (6) 本剤の安全性評価では、既承認の IP 受容体作動薬と同様に、PGI₂ 関連の有害事象が多くみられたが、重篤なものは少なく、問題となる影響は認められなかった。

以上のことから、本剤は進行性で予後不良の疾患である PAH に対し、病態の改善もしくは進行を抑制し、経口投与の PAH 治療剤として有用と考えられる。

1.5.7 承認申請

日本新薬は、本剤を以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。申請区分は「(1) 新有効成分含有医薬品」である。

販売名	ウプトラビ錠 0.2 mg、ウプトラビ錠 0.4 mg
効能・効果(案)	肺動脈性肺高血圧症
用法・用量(案)	通常、成人にはセレキシパグとして1回 0.2 mg 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 0.2 mg 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 1.6 mg 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。

1.5.8 申請効能以外の開発について

NS-304 は、PAH 以外に、肺高血圧症の分類が異なる「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を対象として開発を行っている。

また、「間歇性跛行を伴う閉塞性動脈硬化症」も対象疾患の候補として開発を進めている。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

セレキシパグの海外での開発及び販売は、ライセンス契約先の Actelion Pharmaceuticals 社が担当している。Actelion Pharmaceuticals 社は 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（フィルムコーティング錠）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 21 日に、欧州では 2016 年 5 月 12 日に承認された。なお、欧州及び米国の製剤は、国内申請製剤である 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠の他に、0.6 mg 錠、0.8 mg 錠、1.0 mg 錠、1.2 mg 錠、1.4 mg 錠及び 1.6 mg 錠を加えた合計 8 種類の規格がある。

その他、同じ効能・効果でカナダ（2016 年 1 月 21 日）、ニュージーランド（2016 年 3 月 17 日）、オーストラリア（2016 年 3 月 18 日）及び韓国（2016 年 5 月 11 日）でも承認を取得した。

販売は Upravi のブランド名で 2016 年 1 月 4 日から米国で開始された。

セレキシパグの米国添付文書及び欧州製品概要に記載されている効能・効果及び用法・用量の要約を表 1.6-1 に示す。

また、米国添付文書及び和訳を別添 1 に、欧州製品概要及び和訳を別添 2 に示す。

表 1.6-1 Upravi 錠の効能・効果及び用法・用量

出典	米国添付文書（2015 年 12 月版）	欧州製品概要（2016 年 5 月版）
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 （WHO 機能分類クラス II～III）	肺動脈性肺高血圧症 （WHO 機能分類クラス II～III）
用法・用量	本剤の推奨開始用量は 1 回 200 μg 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。 1 回 200 μg 1 日 2 回の用量幅、通常 1 週間間隔で、最高用量を 1 回 1600 μg 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。	（患者ごとの用量調節） 本剤は 1 回 200～1600 μg 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。 本剤の推奨開始用量は 1 回 200 μg 1 日 2 回であり、約 12 時間間隔で投与する。1 回 200 μg 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。 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 1600 μg 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。 （患者ごとの維持用量） 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。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use UPTRAVI® safely and effectively. See full prescribing information for UPTRAVI®.

UPTRAVI® (selexipag) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2015

INDICATIONS AND USAGE

UPTRAVI® is a prostacyclin receptor agonist indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group I) to delay disease progression and reduce the risk of hospitalization for PAH. (1.1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Starting dose: 200 mcg twice daily. (2.1)
- Increase the dose by 200 mcg twice daily at weekly intervals to the highest tolerated dose up to 1600 mcg twice daily. (2.1)
- Maintenance dose is determined by tolerability. (2.1)
- Moderate hepatic impairment: Starting dose 200 mcg once daily, increase the dose by 200 mcg once daily at weekly intervals to the highest tolerated dose up to 1600 mcg. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1000 mcg, 1200 mcg, 1400 mcg, 1600 mcg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Pulmonary edema in patients with pulmonary veno-occlusive disease. If confirmed, discontinue treatment. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions occurring more frequently ($\geq 5\%$) on UPTRAVI compared to placebo are headache, diarrhea, jaw pain, nausea, myalgia, vomiting, pain in extremity, and flushing. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Actelion at 1-866-228-3546 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Strong CYP2C8 inhibitors: increased exposure to selexipag and its active metabolite. Avoid concomitant use. (7.1, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing mothers: discontinue UPTRAVI or breastfeeding. (8.2)
- Severe hepatic impairment: Avoid use. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 12/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE**

1.1 Pulmonary Arterial Hypertension

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

2.2 Interruptions and Discontinuations

2.3 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

5.1 Pulmonary Veno-Occlusive Disease (PVOD)

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP2C8 Inhibitors

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Patients with Hepatic Impairment

8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Pulmonary Arterial Hypertension

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Pulmonary Arterial Hypertension

UPTRAVI is indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group I) to delay disease progression and reduce the risk of hospitalization for PAH.

Effectiveness was established in a long-term study in PAH patients with WHO Functional Class II-III symptoms.

Patients had idiopathic and heritable PAH (58%), PAH associated with connective tissue disease (29%), PAH associated with congenital heart disease with repaired shunts (10%) [*see Clinical Studies (14.1)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended starting dose of UPTRAVI is 200 micrograms (mcg) given twice daily. Tolerability may be improved when taken with food [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Increase the dose in increments of 200 mcg twice daily, usually at weekly intervals, to the highest tolerated dose up to 1600 mcg twice daily. If a patient reaches a dose that cannot be tolerated, the dose should be reduced to the previous tolerated dose.

Do not split, crush, or chew tablets.

2.2 Interruptions and Discontinuations

If a dose of medication is missed, patients should take a missed dose as soon as possible unless the next dose is within the next 6 hours.

If treatment is missed for 3 days or more, restart UPTRAVI at a lower dose and then retitrate.

2.3 Dosage Adjustment in Patients with Hepatic Impairment

No dose adjustment of UPTRAVI is necessary for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A).

For patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the starting dose of UPTRAVI is 200 mcg once daily. Increase in increments of 200 mcg once daily at weekly intervals, as tolerated [*see Use in Specific Populations (8.6)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Avoid use of UPTRAVI in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

UPTRAVI is available in the following strengths:

- 200 mcg [Light yellow tablet debossed with 2]
- 400 mcg [Red tablet debossed with 4]
- 600 mcg [Light violet tablet debossed with 6]
- 800 mcg [Green tablet debossed with 8]
- 1000 mcg [Orange tablet debossed with 10]
- 1200 mcg [Dark violet tablet debossed with 12]
- 1400 mcg [Dark yellow tablet debossed with 14]
- 1600 mcg [Brown tablet debossed with 16]

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Pulmonary Veno-Occlusive Disease (PVOD)

Should signs of pulmonary edema occur, consider the possibility of associated PVOD. If confirmed, discontinue UPTRAVI.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of UPTRAVI has been evaluated in a long-term, placebo-controlled study enrolling 1156 patients with symptomatic PAH (GRIPHON study) [*see Clinical Studies (14)*]. The exposure to UPTRAVI in this trial was up to 4.2 years with median duration of exposure of 1.4 years.

Table 1 presents adverse reactions more frequent on UPTRAVI than on placebo by $\geq 3\%$.

Table 1 Adverse Reactions

<i>Adverse Reaction</i>	UPTRAVI N=575	Placebo N=577
Headache	65%	32%
Diarrhea	42%	18%
Jaw pain	26%	6%
Nausea	33%	18%
Myalgia	16%	6%
Vomiting	18%	9%
Pain in Extremity	17%	8%
Flushing	12%	5%
Arthralgia	11%	8%
Anemia	8%	5%
Decreased appetite	6%	3%
Rash	11%	8%

These adverse reactions are more frequent during the dose titration phase.

Hyperthyroidism was observed in 1% (n=8) of patients on UPTRAVI and in none of the patients on placebo.

Laboratory Test Abnormalities

Hemoglobin

In a Phase 3 placebo-controlled study in patients with PAH, mean absolute changes in hemoglobin at regular visits compared to baseline ranged from -0.34 to -0.02 g/dL in the selexipag group compared to -0.05 to 0.25 g/dL in the placebo group. A decrease in hemoglobin concentration to below 10 g/dL was reported in 8.6% of patients treated with selexipag and 5.0% of placebo-treated patients.

Thyroid function tests

In a Phase 3 placebo-controlled study in patients with PAH, a reduction (up to -0.3 MU/L from a baseline median of 2.5 MU/L) in median thyroid-stimulating hormone (TSH) was observed at most visits in the selexipag group. In the placebo group, little change in median values was apparent. There were no mean changes in triiodothyronine or thyroxine in either group.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP2C8 Inhibitors

Concomitant administration with strong inhibitors of CYP2C8 may result in a significant increase in exposure to selexipag and its active metabolite. Avoid concomitant administration of UPTRAVI with strong inhibitors of CYP2C8 (e.g., gemfibrozil) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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 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 up to 50 times the human exposure at the maximum recommended human dose.

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.

Data

Animal Data

Pregnant rats were treated with selexipag using oral doses of 2, 6, and 20 mg/kg/day (up to 47 times the exposure at the maximum recommended human 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.

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 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.

8.2 Lactation

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.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 1368 subjects in clinical studies of UPTRAVI 248 subjects were 65 years of age and older, while 19 were 75 and older. No overall differences were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity cannot be ruled out.

8.6 Patients with Hepatic Impairment

No adjustment to the dosing regimen is needed in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A).

A once-daily regimen is recommended in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) due to the increased exposure to selexipag and its active metabolite. There is no experience with UPTRAVI in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Avoid use of UPTRAVI in patients with severe hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Patients with Renal Impairment

No adjustment to the dosing regimen is needed in patients with estimated glomerular filtration rate $> 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

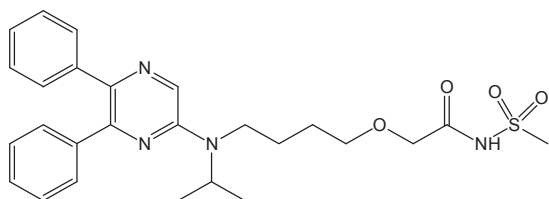
There is no clinical experience with UPTRAVI in patients undergoing dialysis or in patients with glomerular filtration rates $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

Isolated cases of overdose up to 3200 mcg were reported. Mild, transient nausea was the only reported consequence. In the event of overdose, supportive measures must be taken as required. Dialysis is unlikely to be effective because selexipag and its active metabolite are highly protein-bound.

11 DESCRIPTION

UPTRAVI (selexipag) is a selective non-prostanoid IP prostacyclin receptor agonist. The chemical name of selexipag is 2-{4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl) acetamide. It has a molecular formula of $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ and a molecular weight of 496.62. Selexipag has the following structural formula:



Selexipag is a pale yellow crystalline powder that is practically insoluble in water. In the solid state selexipag is very stable, is not hygroscopic, and is not light sensitive.

Depending on the dose strength, each round film-coated tablet for oral administration contains 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, or 1600 mcg of selexipag. The tablets include the following inactive ingredients: D-mannitol, corn starch, low substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, and magnesium stearate. The tablets are film coated with a coating material containing hypromellose, propylene glycol, titanium dioxide, carnauba wax along with mixtures of iron oxide red, iron oxide yellow or iron oxide black.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Selexipag is an oral prostacyclin receptor (IP receptor) agonist that is structurally distinct from prostacyclin. Selexipag is hydrolyzed by carboxylesterase 1 to yield its active metabolite, which is approximately 37-fold as potent as selexipag. Selexipag and the active metabolite are selective for the IP receptor versus other prostanoid receptors (EP₁₋₄, DP, FP and TP).

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac electrophysiology:

At the maximum tolerated dose of 1600 mcg twice daily, selexipag does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

Platelet aggregation:

Both selexipag and its active metabolite caused concentration-dependent inhibition of platelet aggregation *in vitro* with an IC₅₀ of 5.5 μ M and 0.21 μ M, respectively. However, at clinically relevant concentrations, there was no effect on platelet aggregation test parameters as seen following multiple-dose administrations of selexipag in healthy subjects from 400 mcg up to 1800 mcg twice daily.

Pulmonary hemodynamics:

A Phase 2 clinical study assessed hemodynamic variables after 17 weeks of treatment in patients with PAH WHO Functional Class II–III and concomitantly receiving endothelin receptor antagonists (ERAs) and/or phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors. Patients titrating selexipag to an individually tolerated dose (200 mcg twice daily increments up to 800 mcg twice daily) (N=33) achieved a statistically-significant mean reduction in pulmonary vascular resistance of 30.3% (95% confidence interval [CI] –44.7%, –12.2%) and an increase in cardiac

index (median treatment effect) of 0.41 L/min/m² (95% CI 0.10, 0.71) compared to placebo (N=10).

Drug interaction:

In a study in healthy subjects, selexipag (400 mcg twice a day) did not influence the pharmacodynamic effect of warfarin on the international normalized ratio.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of selexipag and its active metabolite have been studied primarily in healthy subjects. The pharmacokinetics of selexipag and the active metabolite, after both single- and multiple-dose administration, were dose-proportional up to a single dose of 800 mcg and multiple doses of up to 1800 mcg twice daily. No accumulation in plasma, either of parent compound or active metabolite, occurred after multiple-dose administration.

In healthy subjects, inter-subject variability in exposure (area under the curve over a dosing interval, AUC) at steady-state was 43% and 39% for selexipag and the active metabolite, respectively. Intra-subject variability in exposure was 24% and 19% for selexipag and the active metabolite, respectively.

Exposures to selexipag and the active metabolite at steady-state in PAH patients and healthy subjects were similar. The pharmacokinetics of selexipag and the active metabolite in PAH patients were not influenced by the severity of the disease and did not change with time.

Both in healthy subjects and PAH patients, exposure at steady-state to the active metabolite is approximately 3- to 4-fold that of selexipag.

Absorption

Upon oral administration, maximum observed plasma concentrations of selexipag and its active metabolite after oral administration are reached within about 1–3 hours and 3–4 hours, respectively.

In the presence of food, the absorption of selexipag was prolonged resulting in a delayed time to peak concentration (T_{max}) and ~30% lower peak plasma concentration (C_{max}). The exposure to selexipag and the active metabolite (AUC) did not significantly change in the presence of food.

Distribution

Selexipag and its active metabolite are highly bound to plasma proteins (approximately 99% in total and to the same extent to albumin and alpha1-acid glycoprotein).

Metabolism

Selexipag undergoes enzymatic hydrolysis of the acylsulfonamide by hepatic carboxylesterase 1, to yield the active metabolite. Oxidative metabolism catalyzed by CYP3A4 and CYP2C8 leads to the formation of hydroxylated and dealkylated products. UGT1A3 and UGT2B7 are involved in the glucuronidation of the active metabolite. Except for the active metabolite, none of the circulating metabolites in human plasma exceeds 3% of the total drug-related material.

Elimination

Elimination of selexipag is predominately via metabolism with a mean terminal half-life of 0.8-2.5 hours. The active metabolite has a terminal half-life of 6.2-13.5 hours. The apparent oral clearance of selexipag is on average 35 L/hour.

Excretion

In a study in healthy subjects with radiolabeled selexipag, approximately 93% of radioactive drug material was eliminated in feces and only 12% in urine. Neither selexipag nor its active metabolite were found in urine.

Specific Populations:

No clinically relevant effects of sex, race, age or body weight on the pharmacokinetics of selexipag and its active metabolite have been observed in healthy subjects or PAH patients.

Age:

The pharmacokinetic variables (C_{max} and AUC) were similar in adult and elderly subjects up to 75 years of age. There was no effect of age on the pharmacokinetics of selexipag and the active metabolite in PAH patients.

Hepatic Impairment:

In subjects with mild (*Child-Pugh class A*) or moderate (*Child-Pugh class B*) hepatic impairment, exposure to selexipag was 2- and 4-fold that seen in healthy subjects. Exposure to the active metabolite of selexipag remained almost unchanged in subjects with mild hepatic impairment and was doubled in subjects with moderate hepatic impairment. [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Based on pharmacokinetic modeling of data from a study in subjects with hepatic impairment, the exposure to the active metabolite at steady state in subjects with moderate hepatic impairment (*Child-Pugh class B*) after a once daily regimen is expected to be similar to that in healthy subjects receiving a twice daily regimen. The exposure to selexipag at steady state in these patients during a once daily regimen is predicted to be approximately 2-fold that seen in healthy subjects receiving a twice-daily regimen.

Renal Impairment:

A 40-70% increase in exposure (maximum plasma concentration and area under the plasma concentration-time curve) to selexipag and its active metabolite was observed in subjects with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate ≥ 15 mL/min/1.73 m² and < 30 mL/min/1.73 m²) [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Drug Interaction Studies:

In vitro studies

Selexipag is hydrolyzed to its active metabolite by hepatic carboxylesterase 1. Selexipag and its active metabolite both undergo oxidative metabolism by CYP2C8 and CYP3A4. The glucuronidation of the active metabolite is catalyzed by UGT1A3 and UGT2B7. Selexipag and its active metabolite are substrates of OATP1B1 and OATP1B3. Selexipag is a substrate of P-gp,

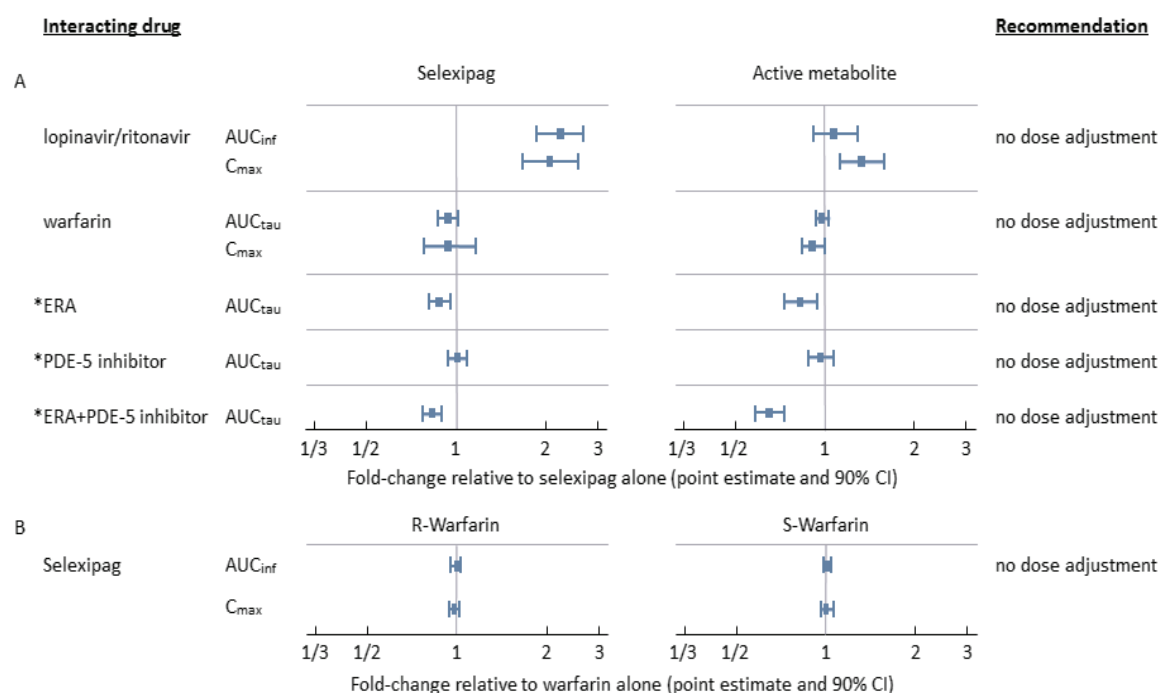
and the active metabolite is a substrate of the transporter of breast cancer resistance protein (BCRP).

Selexipag and its active metabolite do not inhibit or induce hepatic cytochrome P450 enzymes at clinically relevant concentrations. Selexipag and its active metabolite do not inhibit hepatic or renal transport proteins.

The effect of strong inhibitors of CYP2C8 (such as gemfibrozil) on the exposure to selexipag or its active metabolite has not been studied. Concomitant administration with strong inhibitors of CYP2C8 may result in a significant increase in exposure to selexipag and its active metabolite [see *Drug Interactions (7.1)*].

The results on in vivo drug interaction studies are presented in Figure 1.

Figure 1 Effect of Other Drugs on UPTRAVI and its Active Metabolite (A) and Effect of UPTRAVI on Warfarin (B)



*ERA and PDE-5 inhibitor data from GRIPHON.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: In the 2-year carcinogenicity studies, chronic oral administration of selexipag revealed no evidence of carcinogenic potential in rats at 100 mg/kg/day and mice at 500 mg/kg/day. The exposures were more than 25-fold human exposure.

Mutagenesis: Selexipag and the active metabolite are not genotoxic on the basis of the overall evidence of conducted genotoxicity studies.

Fertility: The no effect dose for effects on fertility was 60 mg/kg/day in a study in which rats were administered selexipag orally. This dose corresponded to an exposure of 175-times (active metabolite) the human therapeutic exposure.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Pulmonary Arterial Hypertension

The effect of selexipag on progression of PAH was demonstrated in a multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel group, event-driven study (GRIPHON) in 1156 patients with symptomatic (WHO Functional Class I [0.8%], II [46%], III [53%], and IV [1%]) PAH. Patients were randomized to either placebo (N = 582), or UPTRAVI (N = 574). The dose was increased in weekly intervals by increments of 200 mcg twice a day to the highest tolerated dose up to 1600 mcg twice a day.

The primary study endpoint was the time to first occurrence up to end-of-treatment of: a) death, b) hospitalization for PAH, c) PAH worsening resulting in need for lung transplantation, or balloon atrial septostomy, d) initiation of parenteral prostanoid therapy or chronic oxygen therapy, or e) other disease progression based on a 15% decrease from baseline in 6MWD plus worsening of Functional Class or need for additional PAH-specific therapy.

The mean age was 48 years, the majority of patients were white (65%) and female (80%). Nearly all patients were in WHO Functional Class II and III at baseline.

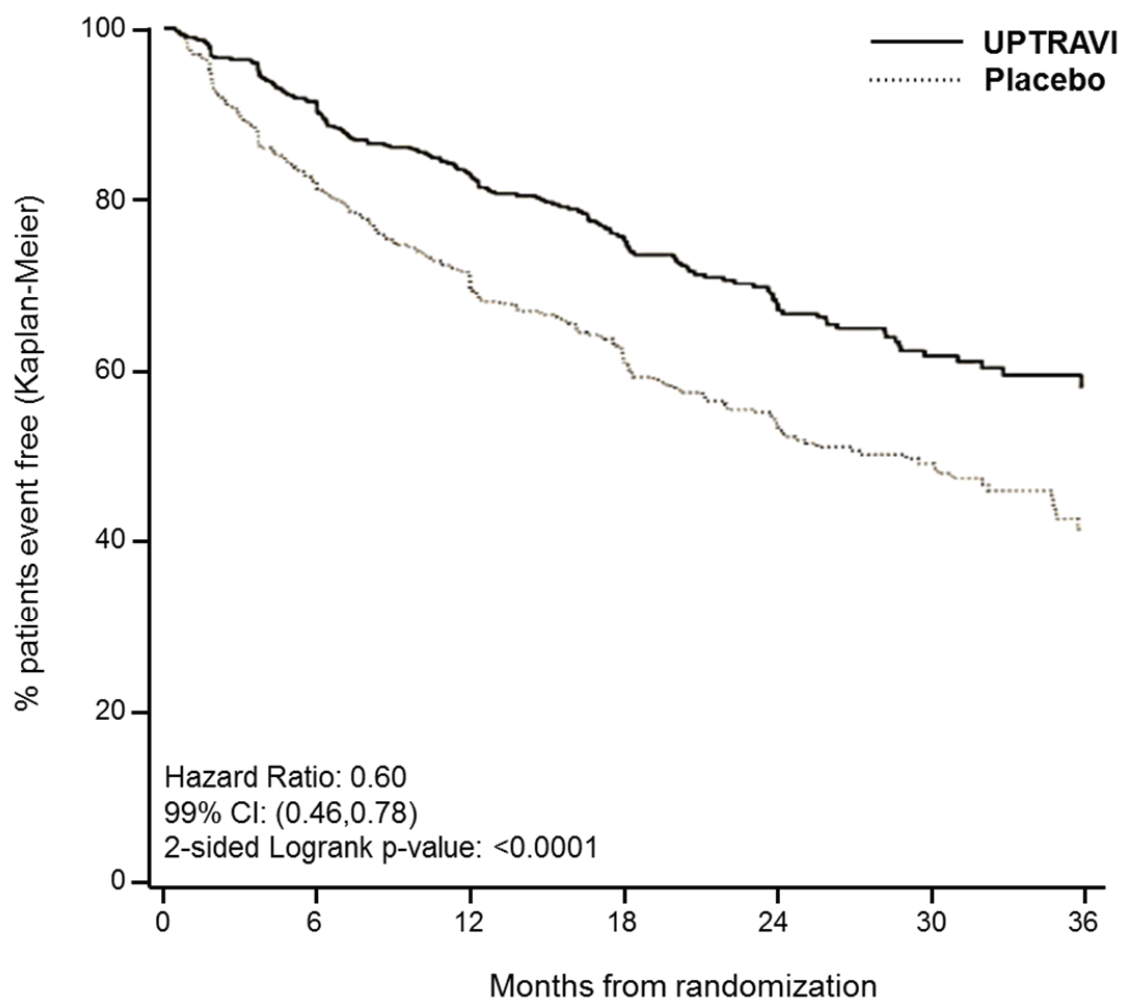
Idiopathic or heritable PAH was the most common etiology in the study population (58%) followed by PAH associated with connective tissue disease (29%), PAH associated with congenital heart disease with repaired shunts (10%), drugs and toxins (2%), and HIV (1%).

At baseline, the majority of enrolled patients (80%) were being treated with a stable dose of an endothelin receptor antagonist (15%), a PDE-5 inhibitor (32%), or both (33%).

Patients on selexipag achieved doses within the following groups: 200 - 400 mcg (23%), 600 - 1000 mcg (31%) and 1200 - 1600 mcg (43%).

Treatment with UPTRAVI resulted in a 40% reduction (99% CI: 22 to 54%; two-sided log-rank p -value < 0.0001) of the occurrence of primary endpoint events compared to placebo (Table 2; Figure 2). The beneficial effect of UPTRAVI was primarily attributable to a reduction in hospitalization for PAH and a reduction in other disease progression events (Table 2). The observed benefit of UPTRAVI was similar regardless of the dose achieved when patients are titrated to their highest tolerated dose [see *Dosage and Administration (2.1)*].

Figure 2 Kaplan-Meier Estimates of the First Morbidity-Mortality Event in GRIPHON



UPTRAVI patients:

at risk	574	455	361	246	171	101	40
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Placebo patients:

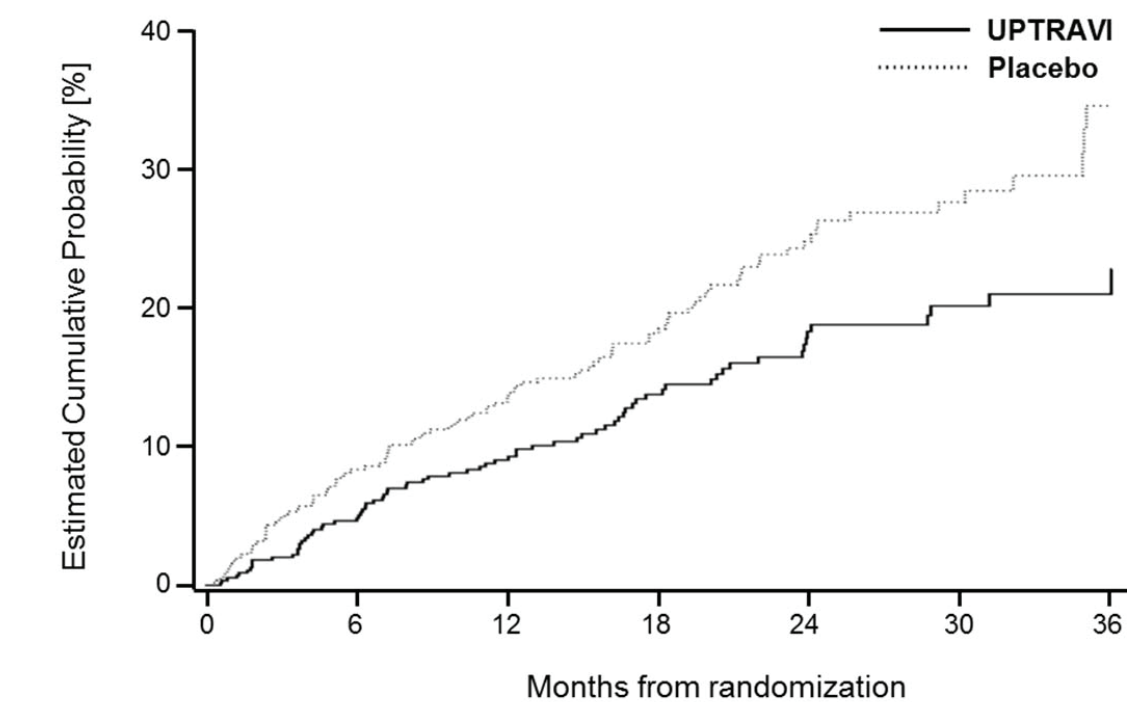
at risk	582	433	347	220	149	88	28
---------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

Table 2 Primary Endpoints and Related Components in GRIPHON

	UPTRAVI N=574		Placebo N=582		Hazard Ratio (99% CI)	p-value
	n	%	n	%		
Primary endpoint events up to the end of treatment						
All primary endpoint events	155	27.0	242	41.6	0.60 [0.46,0.78]	<0.0001
As first event:						
• Hospitalization for PAH	78	13.6	109	18.7		
• Other disease Progression (Decrease in 6MWD plus worsening functional class or need for other therapy)	38	6.6	100	17.2		
• Death	28	4.9	18	3.1		
• Parenteral prostanoid or chronic oxygen therapy	10	1.7	13	2.2		
• PAH worsening resulting in need for lung transplantation or balloon atrial septostomy	1	0.2	2	0.3		

It is not known if the excess number of deaths in the selexipag group is drug-related because there were so few deaths and the imbalance was not observed until 18 months into GRIPHON.

Figures 3A, B and C show time to first event analyses for primary endpoint components of hospitalization for PAH (A), other disease progression (B), and death (C)—all censored 7 days after any primary end point event (because many patients on placebo transitioned to open-label UPTRAVI at this point).

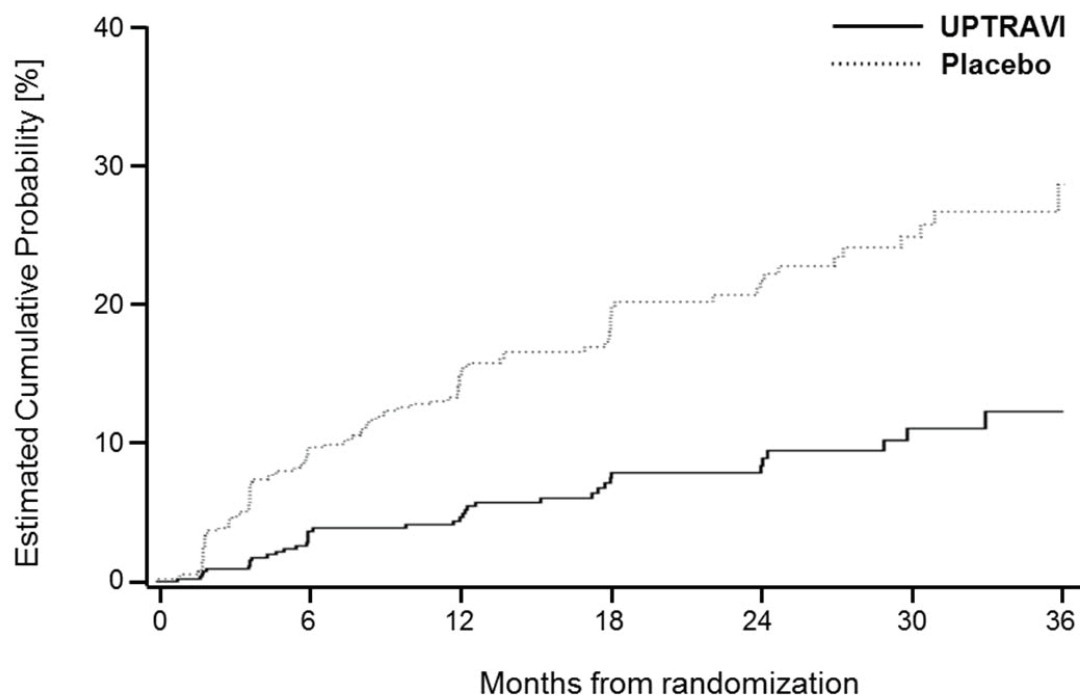
Figure 3 A Hospitalization for PAH as the First Endpoint in GRIPHON**UPTRAVI patients:**

at risk	574	455	361	246	171	101	40
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Placebo patients:

at risk	582	433	347	220	149	88	28
---------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

Figure 3B **Disease Progression as the First Endpoint in GRIPHON**

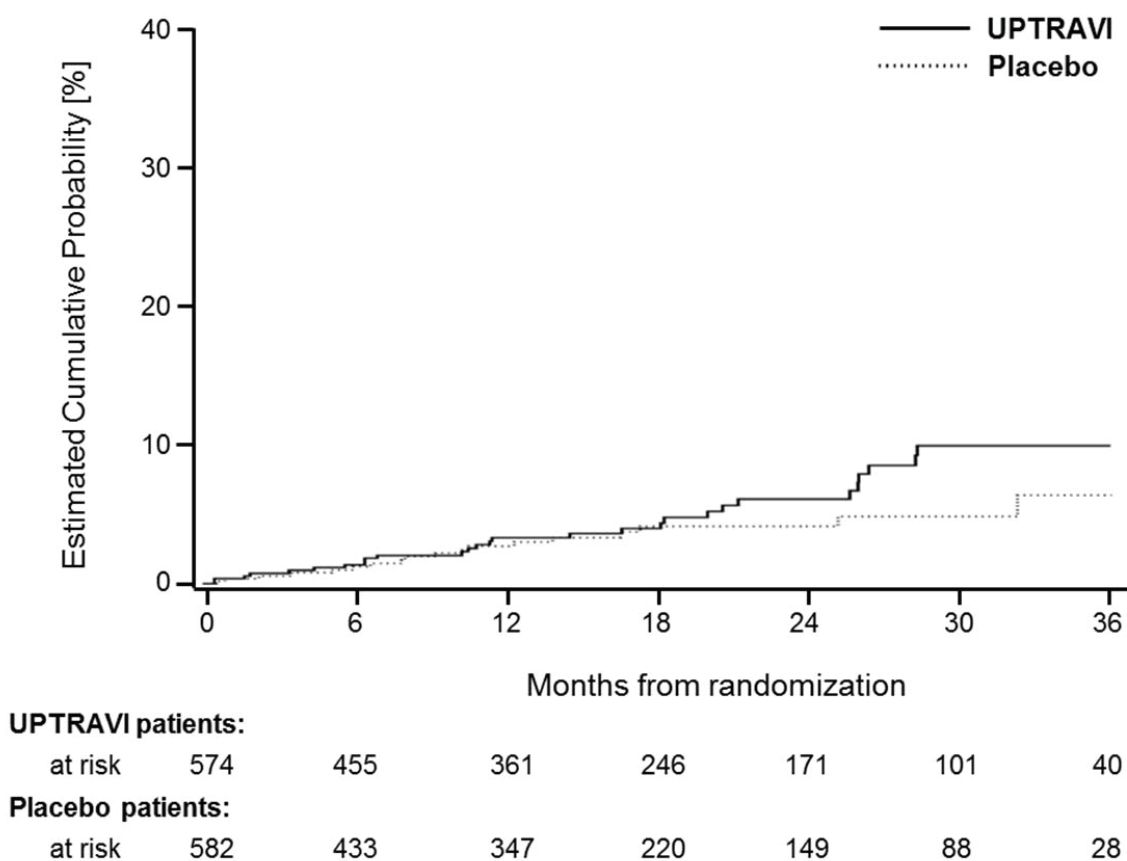


UPTRAVI patients:

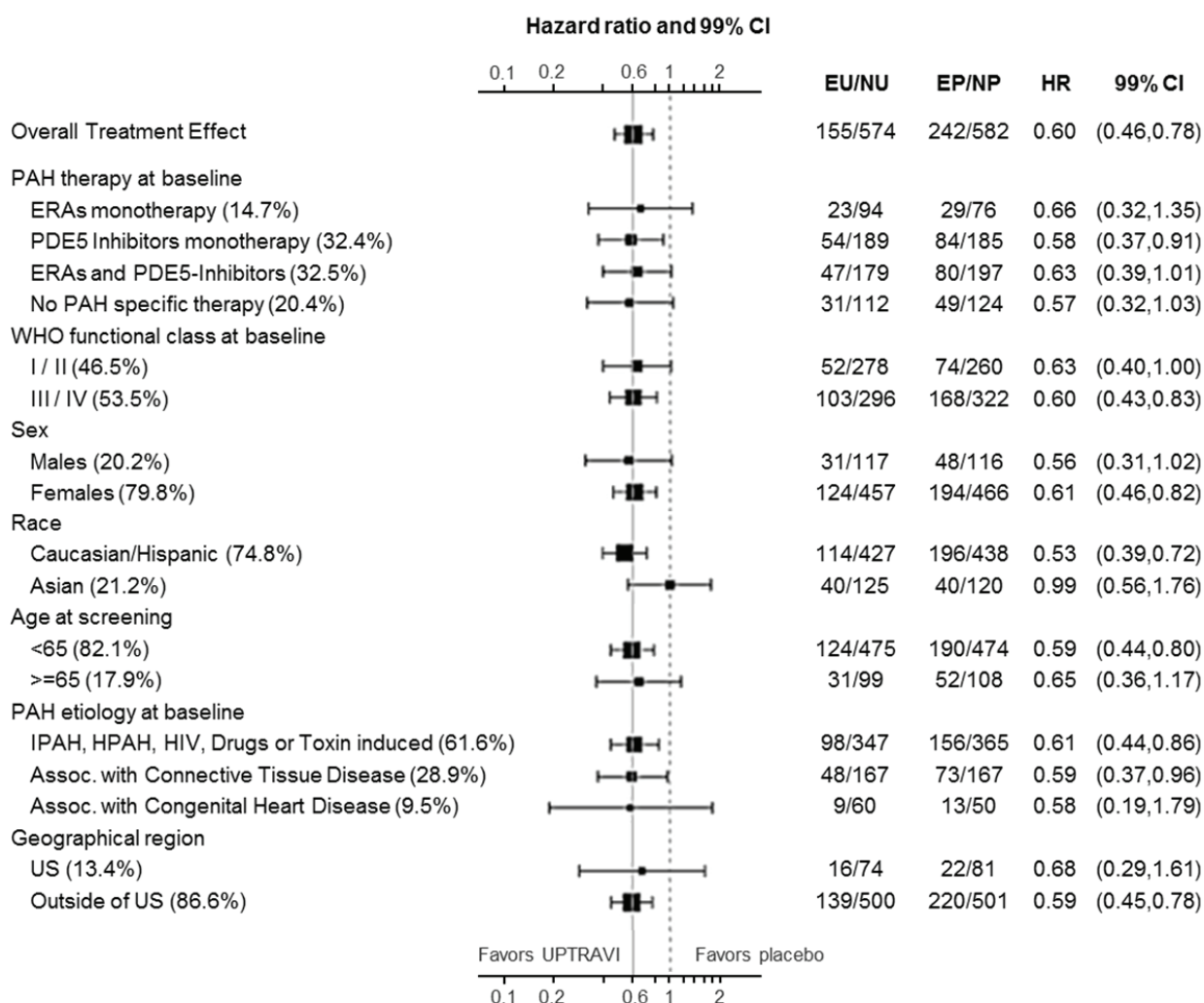
at risk	574	455	361	246	171	101	40
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Placebo patients:

at risk	582	433	347	220	149	88	28
---------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

Figure 3 C Death as the First Endpoint in GRIPHON

The treatment effect of UPTRAVI on time to first primary event was consistent irrespective of background PAH therapy (i.e., in combination with ERA, PDE5i, or both, or without background therapy) (Figure 4).

Figure 4 Subgroup Analyses of the Primary Endpoint in GRIPHON

Note: Race group “Other” is not displayed in analysis, as the population is less than 30. EU = Number of UPTRAVI patients with events, NU = Number of patients randomized to UPTRAVI, EP = Number of Placebo patients with events, NP = Number of patients randomized to Placebo, HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, the size of the squares represent the number of patients in the subgroup.

Note: The figure above presents effects in various subgroups all of which are baseline characteristics and all were pre-specified. The 99% confidence limits that are shown do not take into account how many comparisons were made, nor do they reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

6-Minute Walk Distance (6MWD)

Exercise capacity was evaluated as a secondary endpoint. Median absolute change from baseline to week 26 in 6MWD measured at trough (i.e. at approximately 12 hours post-dose) was +4 meters with UPTRAVI and -9 meters in the placebo group. This resulted in a placebo-corrected median treatment effect of 12 meters (99% CI: 1, 24 meters; two-sided $p = 0.005$).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

UPTRAVI (selexipag) film-coated, round tablets are supplied in the following configurations:

Strength (mcg)	Color	Debossing	NDC-XXX	NDC-XXX
			Bottle of 60	Bottle of 140
200	Light yellow	2	66215-602-06	66215-602-14
400	Red	4	66215-604-06	Not Applicable
600	Light violet	6	66215-606-06	Not Applicable
800	Green	8	66215-608-06	Not Applicable
1000	Orange	10	66215-610-06	Not Applicable
1200	Dark violet	12	66215-612-06	Not Applicable
1400	Dark yellow	14	66215-614-06	Not Applicable
1600	Brown	16	66215-616-06	Not Applicable

UPTRAVI is also supplied in a Titration Pack [NDC 66215-628-20] that includes a 140 count bottle of 200 mcg tablets and a 60 count bottle of 800 mcg tablets.

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Excursions are permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F). [See USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Package Insert).

Inform patients:

- what to do if they miss a dose
- not to split, crush, or chew tablets.

Manufactured for:

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.

5000 Shoreline Court, Ste. 200

South San Francisco, CA 94080, USA

ACT20151221b

© 2015 Actelion Pharmaceuticals US, Inc. All rights reserved.

米国添付文書（和訳）

全処方情報

1 効能・効果

1.1 肺動脈性肺高血圧症

本剤は肺動脈性肺高血圧症（PAH、WHO 分類 I）の進行遅延及び PAH による入院のリスク減少を目的とした治療に適用する。

WHO 機能分類クラス II～III の症状を有する PAH 患者を対象とした長期試験で、有効性が確立されている。

患者の内訳は、特発性 PAH 及び遺伝性 PAH（58%）、結合組織病に伴う PAH（29%）、シャント修復術実施済みの先天性心疾患に伴う PAH（10%）であった [臨床試験（14.1）の項参照]。

2 用法・用量

2.1 推奨される用法・用量

本剤の推奨開始用量は 1 回 200 µg 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 [臨床薬理（12.3）の項参照]。

1 回 200 µg 1 日 2 回の用量幅、通常 1 週間間隔で、最高用量を 1 回 1600 µg 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。

錠剤の分割や粉砕をしないこと、及び噛まないこと。

2.2 投与の中断及び中止

本剤の服用を忘れた場合、次の服用まで 6 時間以内であれば、服用しないこと。

本剤の投与を 3 日以上中断した場合、低用量から再投与して再度用量調節すること。

2.3 肝障害患者の用量調節

軽度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 A）には本剤の用量調節は必要ない。

中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）には、本剤を 1 回 200 µg 1 日 1 回から投与開始する。

1 回 200 µg 1 日 1 回の用量幅、1 週間の間隔で忍容できる用量まで増量する [特別な集団への投与（8.6）の項及び臨床薬理（12.3）の項参照]。

高度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）には本剤の投与を避けること。

3 剤形及び含有量

本剤は以下の含量規格がある。

- －200 µg [2 の刻印がある淡黄色の錠剤]
- －400 µg [4 の刻印がある赤色の錠剤]
- －600 µg [6 の刻印がある淡紫色の錠剤]
- －800 µg [8 の刻印がある緑色の錠剤]

- －1000 µg [10 の刻印がある橙色の錠剤]
- －1200 µg [12 の刻印がある暗紫色の錠剤]
- －1400 µg [14 の刻印がある暗黄色の錠剤]
- －1600 µg [16 の刻印がある茶色の錠剤]

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 肺静脈閉塞性疾患（PVOD）

肺水腫の徴候が発現した場合には、肺静脈閉塞性疾患と関連する可能性を考慮すること。肺静脈閉塞性疾患と確認された場合は、本剤の投与を中止すること。

6 副作用

6.1 臨床試験

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験における副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、日常診療での発現率を反映していないと考えられる。

本剤の安全性は、症候性 PAH 患者 1156 例を対象としたプラセボ対照長期比較試験（GRIPHON 試験）で評価された [臨床試験（14）の項参照]。本試験での本剤の投与期間は最長 4.2 年で、中央値は 1.4 年であった。

本剤群の発現率がプラセボ群と比較して 3%以上高かった副作用を表 1 に示す。

表 1 副作用

副作用	本剤群 N=575	プラセボ群 N=577
頭痛	65%	32%
下痢	42%	18%
顎痛	26%	6%
悪心	33%	18%
筋肉痛	16%	6%
嘔吐	18%	9%
四肢痛	17%	8%
潮紅	12%	5%
関節痛	11%	8%
貧血	8%	5%
食欲減退	6%	3%
発疹	11%	8%

これらの副作用は用量調節期でより多く発現している。

甲状腺機能亢進症が本剤群で 1%（n=8）発現し、プラセボ群では発現しなかった。

臨床検査値異常

ヘモグロビン

PAH 患者を対象とした第 III 相プラセボ対照比較試験で、規定来院時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群では $-0.05 \sim 0.25$ g/dL であるのに対し、本剤群では $-0.34 \sim -0.02$ g/dL であった。ヘモグロビン濃度が 10 g/dL 未満に低下した患者が、本剤群で 8.6%、プラセボ群で 5.0% 報告された。

甲状腺機能検査

PAH 患者を対象とした第 III 相プラセボ対照比較試験で、本剤群では大半の来院時に甲状腺刺激ホルモン (TSH) の中央値が減少した (ベースラインの中央値 2.5 MU/L から最大で -0.3 MU/L)。プラセボ群では TSH の中央値にほとんど変化は認められなかった。トリヨードサイロニン及びサイロキシンの平均値は両群共に変化が認められなかった。

7 薬物相互作用

7.1 強力な CYP2C8 阻害薬

強力な CYP2C8 阻害薬を併用した場合、セレキシパグ及びその活性代謝物の曝露量が有意に増加する可能性がある。本剤と強力な CYP2C8 阻害薬 (ゲムフィブロジルなど) の併用は避けること [臨床薬理 (12.3) の項参照]。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

妊婦に対して、十分かつ適切な対照を置いた比較試験は実施していない。セレキシパグを投与した動物の生殖発生毒性試験では、胚・胎児の発生及び生存率に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。胎児器官形成期の妊娠ラットに、ヒトに最大推奨用量を投与した際の約 47 倍の曝露量をもたらす用量を投与したところ、胎児と同様に母体でも若干の体重減少が認められた。胎児器官形成期の妊娠ウサギに、ヒトに最大推奨用量を投与した際の約 50 倍までの曝露量をもたらす用量を経口投与したところ、胚・胎児の発生に有害な影響は認められなかった。

適応患者における主要な先天性欠損及び流産の推定された背景リスクは不明である。米国の一般集団においては、臨床的に認められた妊娠で主要な先天性欠損及び流産の推定された背景リスクは、それぞれ 2%~4% 及び 15%~20% である。

データ

動物データ

胎児器官形成期 (妊娠 7~17 日) の妊娠ラットに、セレキシパグ 2、6、20 mg/kg/日 [時間-曲線下面積 (AUC) に基づくと、ヒトの最大推奨用量である 1 回 1600 µg 1 日 2 回経口投与した際の約 47 倍までの曝露量をもたらす] を経口投与した。本試験で、セレキシパグは胎児の発生に有害な影響を及ぼさなかった。高用量群で、胎児及び母体に若干の体重減少が認められた。

妊娠ウサギの胎児器官形成期（妊娠 6～18 日）に、セレキシパグ 3、10、30 mg/kg/日（AUC に基づくと、ヒトの最大推奨用量である 1 回 1600 µg 1 日 2 回経口投与した際の約 50 倍までの活性代謝物の曝露量をもたらす）を経口投与した。本試験で、セレキシパグは胎児の発生に有害な影響を及ぼさなかった。

8.2 授乳婦

本剤がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。セレキシパグ又はその活性代謝物がラットの乳汁中に認められた。多くの薬剤がヒトの乳汁中に移行し、乳児で重篤な副作用が発現する可能性があることから、授乳婦は授乳又は本剤投与を中止すること。

8.4 小児への投与

小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

本剤を投与した臨床試験の対象患者 1368 例のうち、248 例が 65 歳以上、19 例が 75 歳以上であった。これらの高齢者と非高齢者の間で全体的に差はなく、他の臨床試験においても高齢者と非高齢者の間で差はなかったが、感受性の高い高齢者がいる可能性は否定できない。

8.6 肝障害患者への投与

軽度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 A）に用量調節の必要はない。

中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）には、セレキシパグ及びその活性代謝物の曝露量が増加するため、1 日 1 回の投与が推奨される。高度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）には本剤を投与した経験がない。高度の肝障害患者には本剤の投与を避けること [用法・用量（2.3）及び臨床薬理（12.3）の項参照]。

8.7 腎障害患者への投与

糸球体濾過率推定値 >15 mL/min/1.73 m² の患者に対する用量調節の必要はない。

透析中又は糸球体濾過率推定値 <15 mL/min/1.73 m² の患者に本剤を使用した臨床経験はない [臨床薬理（12.3）の項参照]。

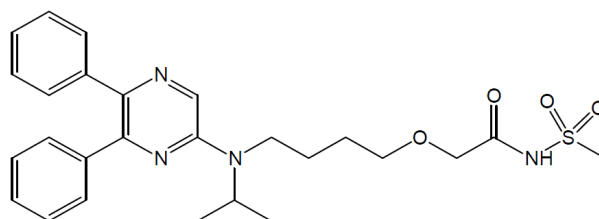
10 過量投与

本剤を 3200 µg まで過量投与した症例が報告されている。報告された副作用は軽度で一過性の悪心のみであった。過量投与が発生した場合は、必要に応じて対症療法で処置すること。なお、セレキシパグ及びその活性代謝物はタンパク結合率が高いため、透析は効果がないと考えられる。

11 性状

本剤（セレキシパグ）は非プロスタノイドの選択的 IP 受容体作動薬である。セレキシパグの化学名は、2-{4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl) acetamide である。

分子式は $C_{26}H_{32}N_4O_4S$ で、分子量は 496.62 である。セレキシパグの化学構造式は以下の通りである：



セレキシパグは淡黄色の結晶性の粉末で、水にほとんど溶けない。固体状態のセレキシパグは非常に安定であり、吸湿性はなく、光に対しても安定である。

有効成分含量に応じて、経口投与用の円形の各フィルムコーティング錠にはセレキシパグを 200、400、600、800、1000、1200、1400 又は 1600 μg 含む。本錠剤には添加物として、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを含む。本錠剤は、ヒプロメロース、プロピレングリコール、二酸化チタン、カルナウバロウと共に、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄又は黒色酸化鉄の混合物を含むコーティング剤でフィルムコートされている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

セレキシパグはプロスタサイクリンと構造上異なる経口投与の IP 受容体作動薬である。セレキシパグはカルボキシルエステラーゼ 1 により活性代謝物に加水分解され、活性代謝物の IP 受容体への効力はセレキシパグの約 37 倍である。セレキシパグ及びその活性代謝物は他のプロスタノイド受容体 ($EP_{1/4}$ 、DP、FP 及び TP) に比べて IP 受容体に選択的である。

12.2 薬力学

心臓電気生理学：

本剤の最大耐用量 1 回 1600 μg 1 日 2 回投与では、臨床上問題となる QT 間隔の延長は認められていない。

血小板凝集能：

セレキシパグ及びその活性代謝物は、*in vitro* 試験で濃度依存的に血小板凝集を抑制し、 IC_{50} はそれぞれ 5.5 及び 0.21 $\mu\text{mol/L}$ であった。しかしながら、健康被験者に本剤を 1 回 400～1800 μg 1 日 2 回反復投与した際、すなわち、臨床濃度で、血小板凝集検査のパラメータに影響は認められなかった。

肺血行動態：

第 II 相臨床試験で、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) 及び／又はホスホジエステラーゼ-5

(PDE-5) 阻害薬を併用している WHO 機能分類クラス II～III の PAH 患者を対象に、本剤を 17 週間投与後の肺血行動態パラメータを評価した。本剤を各々の最大耐用量まで漸増投与した患者 (1 回 200 μ g 1 日 2 回の用量幅で最大用量 1 回 800 μ g 1 日 2 回まで漸増、N=33) では、プラセボ群 (N=10) と比較して統計学的に有意に、肺血管抵抗 (平均値) が 30.3%減少し [95%信頼区間 (CI) : -44.7%～-12.2%]、心係数 (治療効果の中央値) が 0.41 L/min/m² 増加した (95% CI : 0.10～0.71)。

薬物相互作用：

健康被験者を対象とした試験で、本剤 1 回 400 μ g を 1 日 2 回投与した際、ワルファリンの薬力学効果 (プロトンビン時間の国際標準比) に影響を及ぼさなかった。

12.3 薬物動態

セレキシパグ及びその活性代謝物の薬物動態は、主に健康被験者で検討した。本剤を単回投与で 800 μ g まで、反復投与で 1 回 1800 μ g 1 日 2 回までの用量で投与した際のセレキシパグ及びその活性代謝物の薬物動態において、用量比例性が認められた。反復投与後に、セレキシパグ及びその活性代謝物の血漿中での蓄積性は認められなかった。

健康被験者において、定常状態における曝露量 (1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積) の被験者間変動はセレキシパグ 43%、活性代謝物 39%で、被験者内変動はセレキシパグ 24%、活性代謝物 19%であった。

PAH 患者と健康被験者では、定常状態におけるセレキシパグ及び活性代謝物の曝露量は同程度であった。PAH 患者におけるセレキシパグ及び活性代謝物の薬物動態は、疾患重症度に影響を受けず、経時的变化もなかった。

健康被験者及び PAH 患者のいずれも、定常状態の活性代謝物の曝露量はセレキシパグの曝露量の約 3～4 倍であった。

吸収

本剤を経口投与後、セレキシパグは 1～3 時間で、活性代謝物は 3～4 時間で最高血漿中濃度に到達した。

食後投与ではセレキシパグの吸収が遅延し、 $t_{\max}$ の遅延及び $C_{\max}$ の低下 (～30%) が認められた。セレキシパグ及びその活性代謝物の曝露量 (AUC) は、食後投与で有意な変化は認められなかった。

分布

セレキシパグ及びその活性代謝物は、高い血漿タンパク結合率を有する (血漿タンパク結合率は約 99%、アルブミン及び α 1-酸性糖タンパクとの結合率は同程度)。

代謝

セレキシパグは肝カルボキシルエステラーゼ 1 によりアシルスルホンアミドが酵素的加水分解

を受け、活性代謝物となる。CYP3A4 及び CYP2C8 により酸化代謝を受け、水酸化体及び脱アルカリ化体が生成する。UGT1A3 及び UGT2B7 は、活性代謝物のグルクロン酸抱合に関与する。活性代謝物以外で、セレキシパグに関連する物質の総量の 3%を超えるヒト血漿中での循環代謝物はなかった。

消失

セレキシパグの消失は主に代謝を介して行われ、終末相の半減期の平均値は 0.8～2.5 時間である。活性代謝物の終末相の半減期は 6.2～13.5 時間である。セレキシパグの見かけの経口クリアランス（平均値）は 35 L/時間である。

排泄

健康被験者を対象に放射標識したセレキシパグを投与した試験で、放射能の約 93%は糞中に排泄され、尿中に排泄された放射能は 12%のみであった。セレキシパグ及びその活性代謝物のいずれも尿中に検出されなかった。

特別な集団：

健康被験者又は PAH 患者において、性別、人種、年齢又は体重は、セレキシパグ及びその活性代謝物の薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

年齢：

非高齢者と 75 歳までの高齢者の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) は同様であった。PAH 患者において、年齢はセレキシパグ及びその活性代謝物の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

肝障害：

セレキシパグの曝露量は、健康被験者と比べて、軽度肝障害患者 (Child-Pugh 分類 A) で 2 倍、中等度肝障害患者 (Child-Pugh 分類 B) で 4 倍に増加した。活性代謝物の曝露量は軽度肝障害患者ではほとんど変化しなかったが、中等度肝障害患者では 2 倍に増加した [特別な集団への投与 (8.6) の項参照]。

肝障害患者を対象とした試験の薬物動態モデリングのデータに基づくと、中等度肝障害患者 (Child-Pugh 分類 B) に本剤を 1 日 1 回投与した際の定常状態での曝露量は、健康成人に本剤を 1 日 2 回投与した際と比較して、活性代謝物では同程度、セレキシパグでは約 2 倍増加と推定される。

腎障害：

高度腎障害患者 (糸球体濾過率推定値 ≥ 15 mL/min/1.73 m² 及び <30 mL/min/1.73 m²) では、セレキシパグ及びその活性代謝物の曝露量 (最高血漿中濃度及び血漿中濃度－時間曲線下面積) が 40%～70%増加した [特別な集団への投与 (8.7) の項参照]。

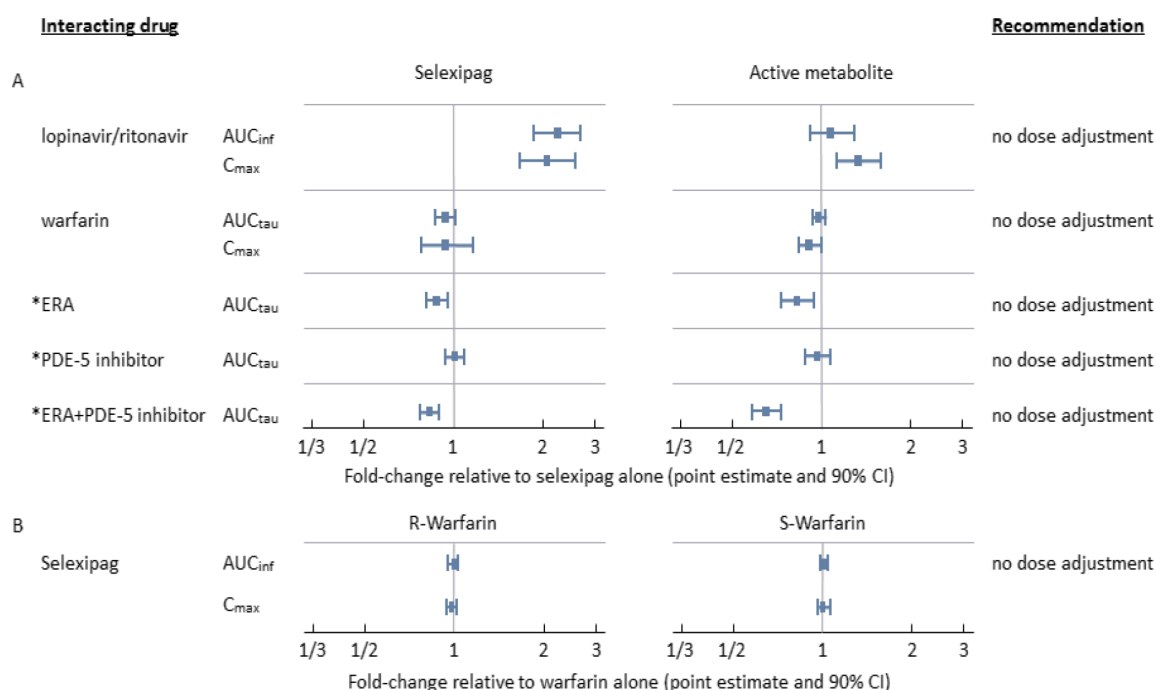
薬物相互作用試験：***in vitro* 試験**

セレキシパグは肝カルボキシシルエステラーゼ 1 で活性代謝物に加水分解される。セレキシパグ及びその活性代謝物は、CYP2C8 及び CYP3A4 により酸化代謝を受ける。活性代謝物は、UGT1A3 及び UGT2B7 によりグルクロン酸抱合を受ける。セレキシパグ及びその活性代謝物は、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。セレキシパグは P 糖タンパクの基質で、活性代謝物はトランスポーターの乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。

セレキシパグ及びその活性代謝物は臨床濃度では肝シトクロム P450 を阻害又は誘導せず、肝又は腎の輸送体タンパクを阻害しない。

CYP2C8 の強力な阻害薬（ゲムフィブロジルなど）がセレキシパグ及びその活性代謝物の曝露量に及ぼす影響を評価した試験は実施していない。本剤を CYP2C8 の強力な阻害薬と併用すると、セレキシパグ及びその活性代謝物の曝露量が有意に増加する可能性がある〔薬物相互作用（7.1）の項参照〕。

in vivo の薬物相互作用試験の結果を図 1 に示す。



*ERA and PDE-5 inhibitor data from GRIPHON.

図 1 他の医薬品がセレキシパグ及びその活性代謝物に及ぼす影響（A）
並びに本剤がワルファリンに及ぼす影響（B）

13 非臨床毒性**13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害****がん原性：**

2 年間のがん原性試験において、セレキシパグを反復経口投与したところ、ラットでは 100

mg/kg/day で、マウスでは 500 mg/kg/day でがん原性は認められなかった。曝露量はヒトの曝露量の 25 倍以上であった。

変異原性：

実施された全ての遺伝毒性試験のエビデンスに基づき、セレキシパグ及びその活性代謝物は遺伝毒性を示さない。

受胎能：

ラットにセレキシパグを経口投与したところ、受胎能に対する無影響量は 60 mg/kg/day であり、これはヒト治療曝露量（活性代謝物）の 175 倍の曝露量をもたらす用量であった。

14 臨床試験

14.1 肺動脈性肺高血圧症

症候性 [WHO 機能分類クラス I (0.8%)、II (46%)、III (53%)、IV (1%)] PAH 患者 1156 例を対象とした、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、イベント駆動型試験 (GRIPHON) で、本剤の PAH の進行に対する効果が示された。対象患者をプラセボ群 (N=582) 又は本剤群 (N=574) にランダム化した。本剤 1 回 200 µg 1 日 2 回の用量幅、1 週間間隔で、最高用量を 1 回 1600 µg 1 日 2 回として最大耐用量まで漸増した。

主要評価項目は、治験薬の最終投与までに次の a)～e) が最初に発現するまでの期間とした：a) 死亡、b) PAH 悪化による入院、c) 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、d) PAH 悪化による非経口プロスタノイド療法又は長期酸素療法の開始、e) その他の疾患進行として、6 分間歩行距離のベースラインからの短縮 (15%以上) と共に WHO 機能分類クラスの悪化又は PAH 治療薬の追加が必要。

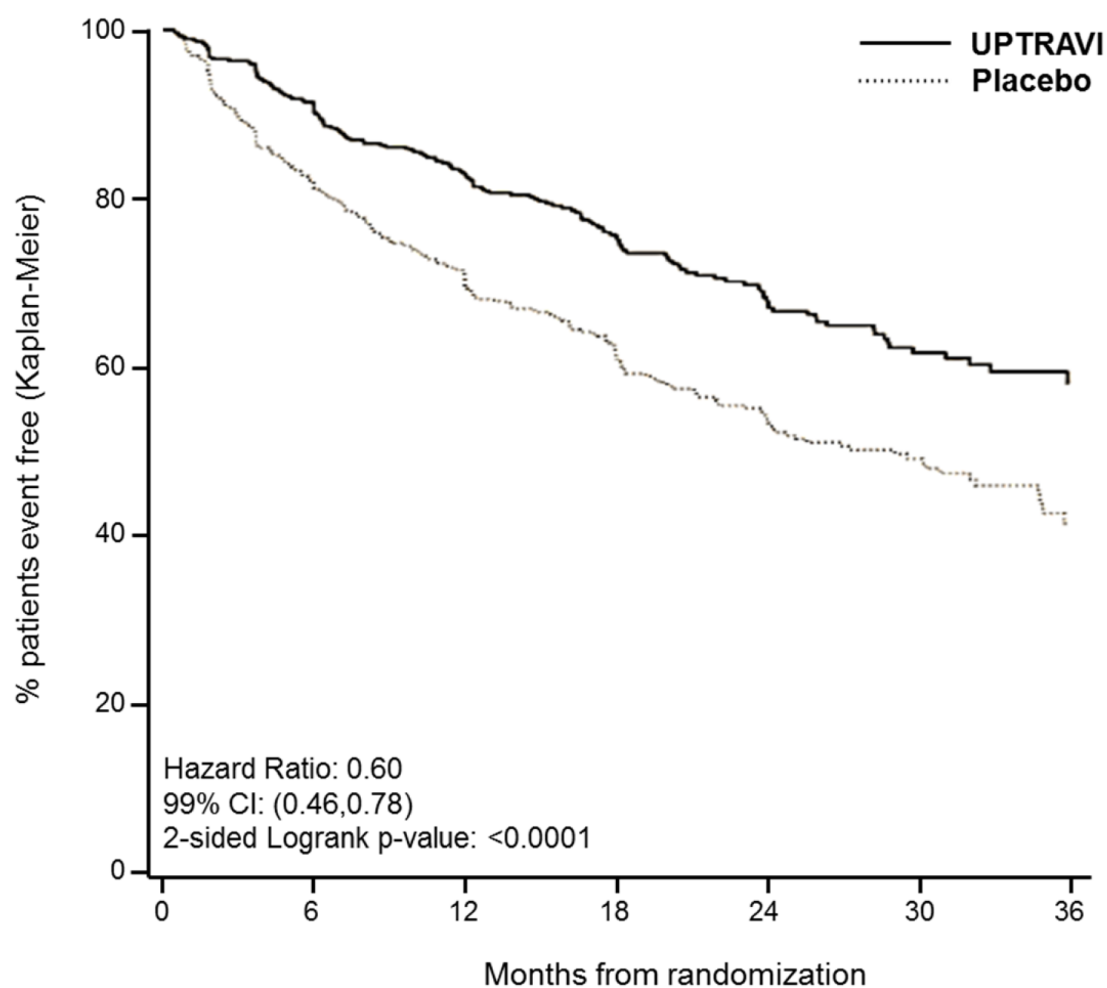
年齢の平均値は 48 歳で、大部分は白人 (65%) 及び女性 (80%) であった。ほとんど全ての患者がベースライン時の WHO 機能分類クラスは II 及び III であった。

試験対象集団で最も多かった病因は特発性 PAH 又は遺伝性 PAH (58%) であり、次いで結合組織病に伴う PAH (29%)、シャント修復術実施済みの先天性心疾患に伴う PAH (10%)、薬物又は毒物誘発性の PAH (2%) 及び HIV 感染症の PAH (1%) であった。

大部分の患者 (80%) はベースライン時に一定用量の PAH 治療薬が投与されていた [ERA (15%)、PDE-5 阻害薬 (32%)、両方 (33%)]。

各維持用量群とその患者の割合は、200～400 µg (23%)、600～1000 µg (31%)、1200～1600 µg (43%) であった。

本剤群では主要評価項目のイベントの発現がプラセボ群と比較して 40%減少した (99%信頼区間：22%～54%；両側 log rank 検定 $P<0.0001$) (表 2；図 2)。本剤の治療効果は、主に PAH 悪化による入院の減少とその他の疾患進行の減少に起因した (表 2)。認められた本剤の有効性は、患者ごとの最大耐用量、すなわち維持用量に関係なく同様であった [用法・用量 (2.1) の項参照]。



UPTRAVI patients:

at risk	574	455	361	246	171	101	40
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Placebo patients:

at risk	582	433	347	220	149	88	28
---------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

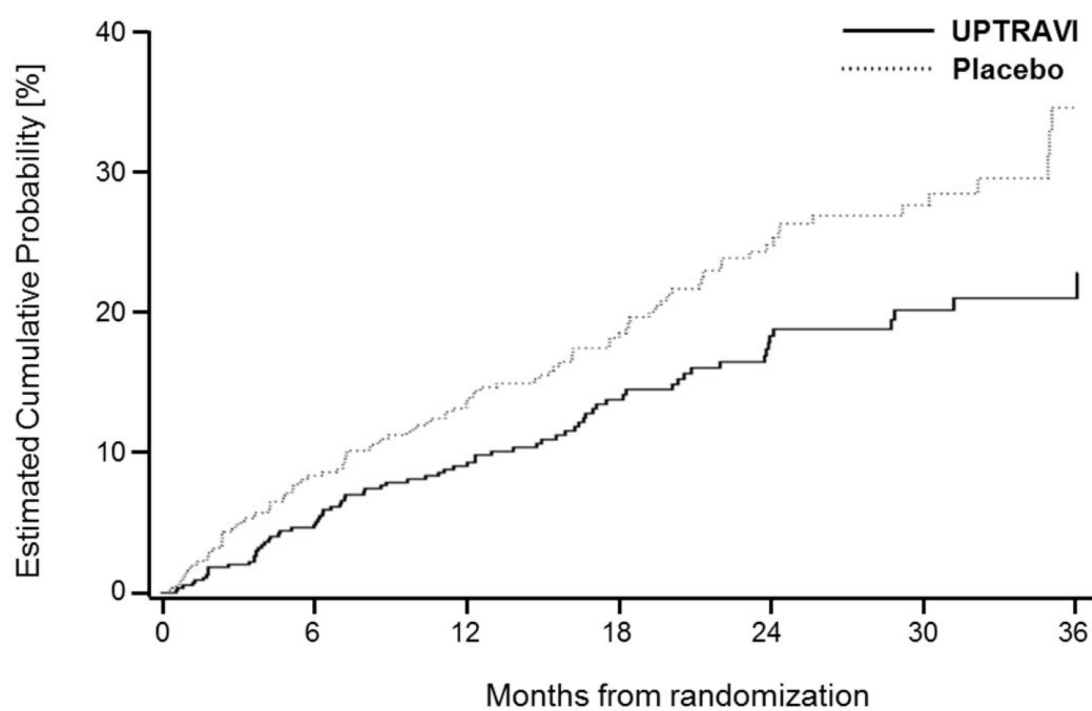
図2 GRIPHON 試験における最初の morbidity/mortality イベントが
発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線

表 2 GRIPHON 試験における発現した主要評価項目のイベント及び内訳

	本剤群 N=574		プラセボ群 N=582		ハザード比 (99%CI)	P 値
	n	%	n	%		
治験薬の最終投与までに発現した主要評価項目のイベント						
主要評価項目の全イベント	155	27.0	242	41.6	0.60 (0.46, 0.78)	<0.0001
最初に発現したイベント：						
PAH 悪化による入院	78	13.6	109	18.7		
その他の疾患進行（6 分間歩行距離の減少と共に WHO 機能分類クラスの悪化又は他の治療薬の追加が必要）	38	6.6	100	17.2		
死亡	28	4.9	18	3.1		
非経口プロスタノイド又は長期酸素療法の開始	10	1.7	13	2.2		
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	1	0.2	2	0.3		

GRIPHON 試験では死亡例数は少なく、群間の不均衡は 18 ヶ月まで認められなかったことから、本剤群で死亡例数が多かった原因が本剤に関連しているかどうかは不明である。

主要評価項目のイベントとして、(A) PAH 悪化による入院、(B) その他の疾患進行、及び (C) 死亡が最初のイベントとして発現するまでの期間をそれぞれ図 3A、図 B 及び図 C に示す。ただし、いずれの主要評価項目もイベント発現後 7 日間で打ち切りとした（プラセボ群の大部分の患者がオープンラベルの本剤群に移行するため）。



UPTRAVI patients:

at risk	574	455	361	246	171	101	40
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Placebo patients:

at risk	582	433	347	220	149	88	28
---------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

図 3A GRIPHON 試験における PAH の悪化による入院が
最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線

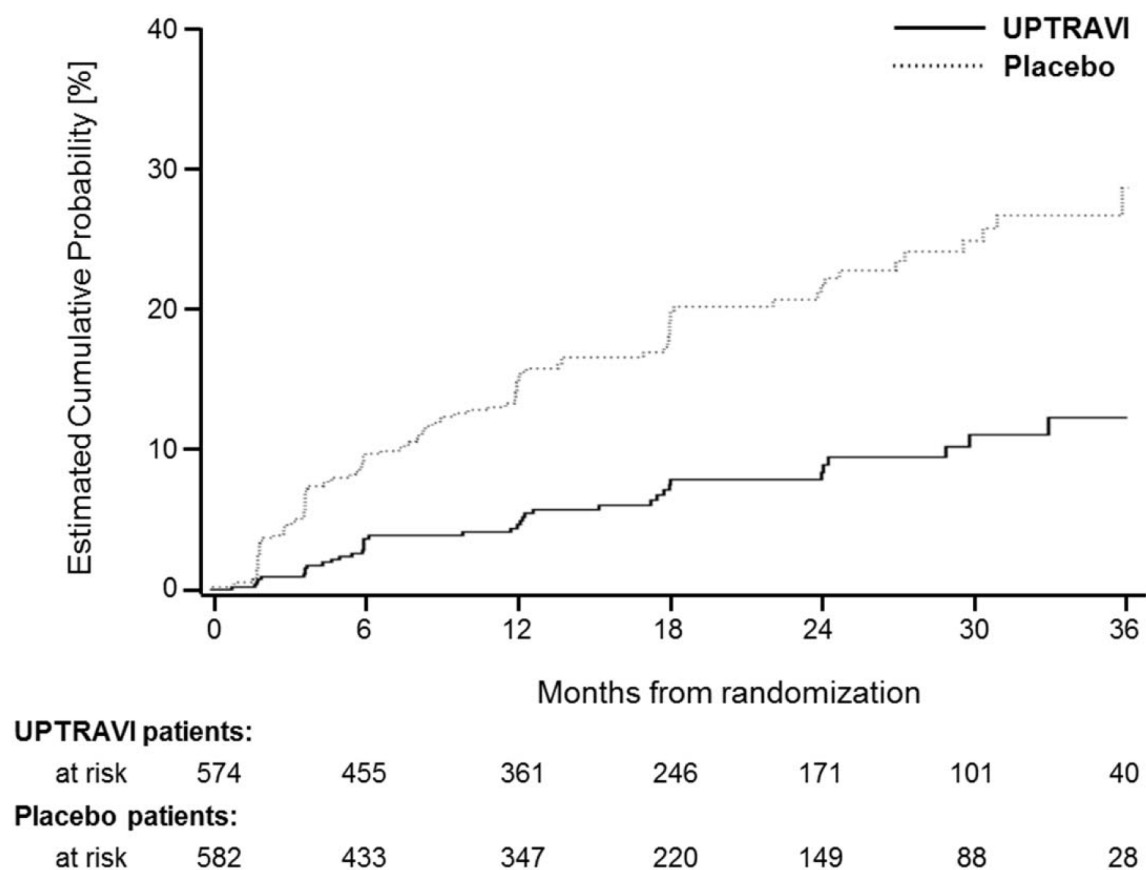
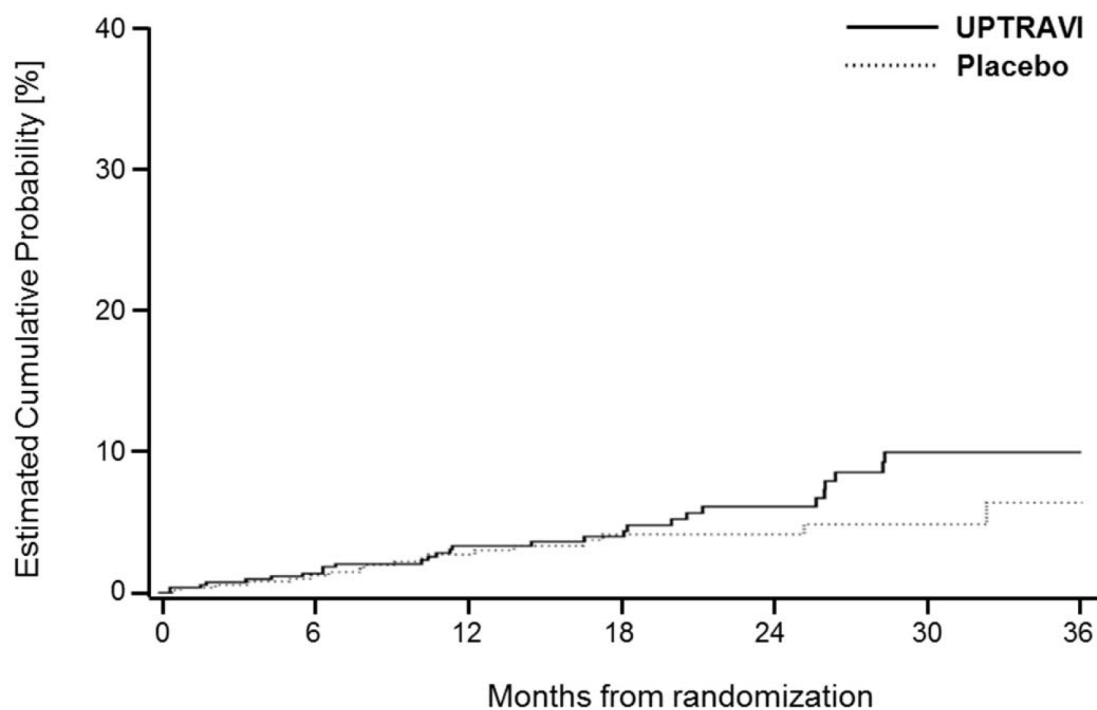


図 3B GRIPHON 試験におけるその他の疾患進行が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線



UPTRAVI patients:

at risk 574 455 361 246 171 101 40

Placebo patients:

at risk 582 433 347 220 149 88 28

図 3C GRIPHON 試験における死亡が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線

最初の主要評価項目のイベントが発現するまでの時間における本剤群の治療効果は、PAH 治療薬の併用状況に関係なく同様であった (ERA、PDE-5 阻害薬、その両方の併用、併用なし) (図 4)。

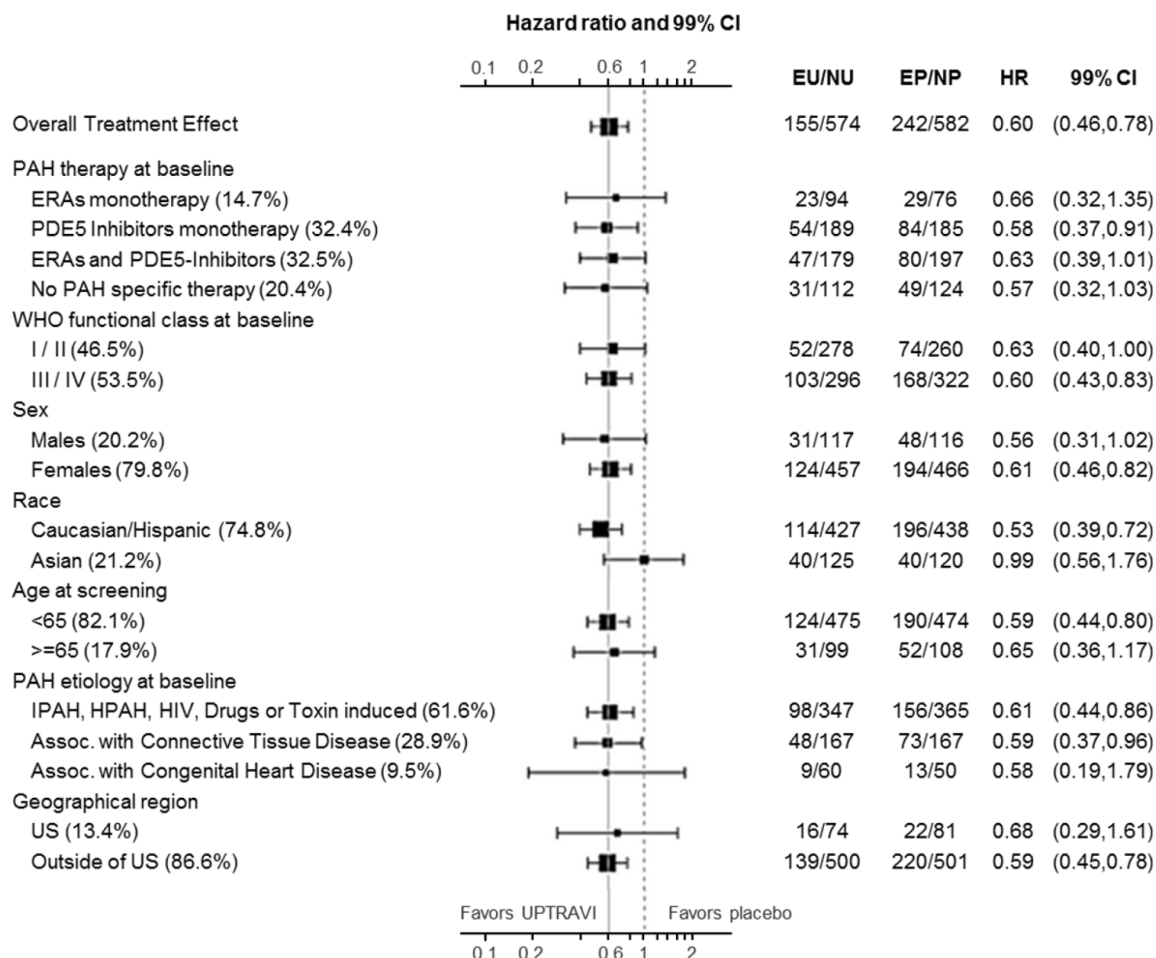


図4 GRIPPHON試験における主要評価項目のサブグループ解析

Note: 人種の”その他”は30例未満であったため、解析中に示していない。EU=本剤群のイベントを発現した例数、NU=本剤群にランダム化された例数、EP=プラセボ群のイベントを発現した例数、NP=プラセボ群にランダム化された例数、HR=ハザード比、CI: 信頼区間、■の大きさはサブグループの例数を示す。

Note: 上図はベースライン時の特性値として事前に定義された様々なサブグループにおける効果を示す。99%信頼限界は比較の数を考慮しておらず、また、他の全ての因子で調整した上でその因子の影響を反映しているわけではない。集団間の同種性又は異種性を拡大解釈しないこと。

6 6分間歩行距離 (6MWD)

副次評価項目として運動耐容能を評価した。トラフ時（投与約12時間後）に測定した6分間歩行距離におけるWeek 26のベースラインからの変化量の中央値は、本剤群が+4 m、プラセボ群が-9 mであった。プラセボで補正した治療効果の中央値は12 mであった（99%信頼区間: 1~24 m: 両側 p=0.005）。

16 包装/貯法及び取り扱い

ウプトラビ錠（セレキシパグ）はフィルムコーティングされた円形の錠剤である。供給品は以下のとおりである。

含有量 (μg)	色	刻印	NDC-XXX	
			60 錠入りボトル	140 錠入りボトル
200	淡黄色	2	66215-602-06	66215-602-14
400	赤色	4	66215-604-06	該当なし
600	淡紫色	6	66215-606-06	該当なし
800	緑色	8	66215-608-06	該当なし
1000	橙色	10	66215-610-06	該当なし
1200	暗紫色	12	66215-612-06	該当なし
1400	暗黄色	14	66215-614-06	該当なし
1600	茶色	16	66215-616-06	該当なし

本剤は 200 μg 錠の 140 錠入りボトル及び 800 μg 錠の 60 錠入りボトルの用量調節用パック [NDC 66215-628-20] でも供給される。

20°C～25°C (68°F～77°F) で保管すること。許容範囲は 15°C～30°C (59°F～86°F) である [USP の室温の調整の項参照]。

17 患者向け情報

患者には、FDA から承認された患者用添付文書（患者向け医薬品ガイド）を読むように助言すること。

患者への説明：

- ・服用を忘れた場合の対処
- ・錠剤の分割や粉砕をしないこと、及び噛まないこと

製造：

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
5000 Shoreline Court, Ste. 200
South San Francisco, CA 94080, USA
ACT20151221b

©2015 Actelion Pharmaceuticals US, Inc. 全権利所有

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Uptravi 200 microgram film-coated tablets.
Uptravi 400 microgram film-coated tablets.
Uptravi 600 microgram film-coated tablets.
Uptravi 800 microgram film-coated tablets.
Uptravi 1,000 microgram film-coated tablets.
Uptravi 1,200 microgram film-coated tablets.
Uptravi 1,400 microgram film-coated tablets.
Uptravi 1,600 microgram film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Uptravi 200 microgram film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 200 micrograms of selexipag.

Uptravi 400 microgram film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 400 micrograms of selexipag.

Uptravi 600 microgram film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 600 micrograms of selexipag.

Uptravi 800 microgram film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 800 micrograms of selexipag.

Uptravi 1,000 microgram film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 1,000 micrograms of selexipag.

Uptravi 1,200 microgram film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 1,200 micrograms of selexipag.

Uptravi 1,400 microgram film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 1,400 micrograms of selexipag.

Uptravi 1,600 microgram film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 1,600 micrograms of selexipag.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Uptravi 200 microgram film-coated tablets

Round, light-yellow, film-coated tablets with “2” debossed on one side.

Uptravi 400 microgram film-coated tablets

Round, red, film-coated tablets with “4” debossed on one side.

Uptravi 600 microgram film-coated tablets

Round, light-violet, film-coated tablets with “6” debossed on one side.

Uptravi 800 microgram film-coated tablets

Round, green, film-coated tablets with “8” debossed on one side.

Uptravi 1,000 microgram film-coated tablets

Round, orange, film-coated tablets with “10” debossed on one side.

Uptravi 1,200 microgram film-coated tablets

Round, dark-violet, film-coated tablets with “12” debossed on one side.

Uptravi 1,400 microgram film-coated tablets

Round, dark-yellow, film-coated tablets with “14” debossed on one side.

Uptravi 1,600 microgram film-coated tablets

Round, brown, film-coated tablets with “16” debossed on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Uptravi is indicated for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in adult patients with WHO functional class (FC) II–III, either as combination therapy in patients insufficiently controlled with an endothelin receptor antagonist (ERA) and/or a phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitor, or as monotherapy in patients who are not candidates for these therapies.

Efficacy has been shown in a PAH population including idiopathic and heritable PAH, PAH associated with connective tissue disorders, and PAH associated with corrected simple congenital heart disease (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of PAH.

Posology

Individualised dose titration

Each patient should be up-titrated to the highest individually tolerated dose, which can range from 200 micrograms given twice daily to 1,600 micrograms given twice daily (individualised maintenance dose).

The recommended starting dose is 200 micrograms given twice daily, approximately 12 hours apart. The dose is increased in increments of 200 micrograms given twice daily, usually at weekly intervals. At the beginning of treatment and at each up-titration step it is recommended to take the first dose in the evening. During dose titration some adverse reactions, reflecting the mode of action of Uptravi (such as headache, diarrhoea, nausea and vomiting, jaw pain, myalgia, pain in extremity, arthralgia, and flushing), may occur. They are usually transient or manageable with symptomatic treatment (see section 4.8). However, if a patient reaches a dose that cannot be tolerated, the dose should be reduced to the previous dose level.

In patients in whom up-titration was limited by reasons other than adverse reactions reflecting the mode of action of Uptravi, a second attempt to continue up-titration to the highest individually tolerated dose up to a maximum dose of 1,600 micrograms twice daily may be considered.

Individualised maintenance dose

The highest tolerated dose reached during dose titration should be maintained. If the therapy over time is less tolerated at a given dose, symptomatic treatment and/or a dose reduction to the next lower dose

should be considered.

Interruptions and discontinuations

If a dose is missed, it should be taken as soon as possible. The missed dose should not be taken if the next scheduled dose is within approximately 6 hours.

If treatment is missed for 3 days or more, Uptravi should be restarted at a lower dose and then up-titrated.

There is limited experience with abrupt discontinuation of Uptravi in patients with PAH. No evidence for acute rebound has been observed.

However, if the decision to withdraw Uptravi is taken, it should be done gradually while an alternative therapy is introduced.

Elderly (≥ 65 years)

No adjustment to the dose regimen is needed in elderly people (see section 5.2). There is limited clinical experience in patients over the age of 75 years, therefore Uptravi should be used with caution in this population (see section 4.4).

Hepatic impairment

Uptravi should not be administered in patients with severe liver impairment (Child-Pugh class C; see section 4.4). For patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the starting dose of Uptravi should be 200 micrograms once daily, and increased at weekly intervals by increments of 200 micrograms given once daily until adverse reactions, reflecting the mode of action of selexipag, that cannot be tolerated or medically managed are experienced. No adjustment to the dose regimen is needed in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A).

Renal impairment

No adjustment to the dose regimen is needed in patients with mild or moderate renal impairment. No change in starting dose is required in patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m²); dose titration should be done with caution in these patients (see section 4.4).

Paediatric population (< 18 years)

The safety and efficacy of Uptravi in children aged 0 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. Administration of selexipag in the paediatric population is not recommended. Animal studies indicated an increased risk of intussusception, but the clinical relevance of these findings is unknown (see section 5.3).

Method of administration

Oral use.

The film-coated tablets are to be taken orally in the morning and in the evening. To improve tolerability, it is recommended to take Uptravi with food and, at the beginning of each up-titration phase, to take the first increased dose in the evening.

The tablets should not be split, crushed or chewed, and are to be swallowed with water.

Patients who have poor vision or are blind must be instructed to get assistance from another person when taking Uptravi during the titration period.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Severe coronary heart disease or unstable angina.

- Myocardial infarction within the last 6 months.
- Decompensated cardiac failure if not under close medical supervision.
- Severe arrhythmias.
- Cerebrovascular events (e.g., transient ischaemic attack, stroke) within the last 3 months.
- Congenital or acquired valvular defects with clinically relevant myocardial function disorders not related to pulmonary hypertension.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypotension

Upravi has vasodilatory properties that may result in lowering of blood pressure. Before prescribing Upravi, physicians should carefully consider whether patients with certain underlying conditions could be adversely affected by vasodilatory effects (e.g., patients on antihypertensive therapy or with resting hypotension, hypovolaemia, severe left ventricular outflow obstruction or autonomic dysfunction).

Hyperthyroidism

Hyperthyroidism has been observed with Upravi. Thyroid function tests are recommended as clinically indicated in the presence of signs or symptoms of hyperthyroidism.

Pulmonary veno-occlusive disease

Cases of pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclins) when used in patients with pulmonary veno-occlusive disease. Consequently, if signs of pulmonary oedema occur when Upravi is administered in patients with PAH, the possibility of pulmonary veno-occlusive disease should be considered. If confirmed, treatment with Upravi should be discontinued.

Elderly (≥ 65 years)

There is limited clinical experience with selexipag in patients over the age of 75 years, therefore Upravi should be used with caution in this population (see section 4.2).

Hepatic impairment

There is no clinical experience with selexipag in patients with severe liver impairment (Child-Pugh class C), therefore Upravi should not be administered in these patients. The exposure to selexipag and its active metabolite is increased in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B; see section 5.2). In patients with moderate hepatic impairment, Upravi should be dosed once daily (see section 4.2).

Renal impairment

In patients with severe renal impairment ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), caution should be exercised during dose titration. There is no experience with Upravi in patients undergoing dialysis (see section 5.2), therefore Upravi should not be used in these patients.

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should practise effective contraception while taking selexipag.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on selexipag

Selexipag is hydrolysed to its active metabolite by hepatic carboxylesterase 1 (CES1; see section 5.2).

Selexipag and its active metabolite both undergo oxidative metabolism by CYP2C8 and CYP3A4. The glucuronidation of the active metabolite is catalysed by UGT1A3 and UGT2B7. Selexipag and its active metabolite are substrates of OATP1B1 and OATP1B3. Selexipag is a weak substrate of the P-gp efflux pump. The active metabolite is a weak substrate of the breast cancer resistance protein (BCRP).

The pharmacokinetics of selexipag and its active metabolite are not affected by warfarin.

Inhibitors or inducers of CYP2C8, UGT1A3, and UGT2B7

The effect of inhibitors of CYP2C8 (gemfibrozil), inhibitors of UGT1A3 and UGT2B7 (valproic acid, probenecid, and fluconazole), inducers of CYP2C8 (rifampicin, rifapentine), or inducers of UGT1A3, and UGT2B7 (rifampicin) on the exposure to selexipag and its active metabolite has not been studied. Caution is required when administering these medicinal products concomitantly with Uptravi. A potential pharmacokinetic interaction with strong inhibitors or inducers of these enzymes cannot be excluded.

Inhibitors and inducers of CYP3A4

In the presence of 400/100 mg lopinavir/ritonavir twice daily, a strong CYP3A4 inhibitor, exposure to selexipag increased approximately 2-fold, whereas the exposure to the active metabolite of selexipag did not change. Given the 37-fold higher potency of the active metabolite, this effect is not clinically relevant. Since a strong inhibitor of CYP3A4 did not affect the pharmacokinetics of the active metabolite, indicating that the CYP3A4 pathway is not important in the elimination of the active metabolite, no effect of inducers of CYP3A4 on the pharmacokinetics of the active metabolite is expected.

PAH-specific therapies

In the Phase 3 placebo-controlled trial in patients with PAH, the use of selexipag in combination with both an ERA and a PDE-5 inhibitor resulted in a 30% lower exposure to the active metabolite.

Transporter inhibitors (lopinavir/ritonavir)

In the presence of 400/100 mg lopinavir/ritonavir twice daily, a strong OATP (OATP1B1 and OATP1B3) and P-gp inhibitor, exposure to selexipag increased approximately 2-fold, whereas the exposure to the active metabolite of selexipag did not change. Given that the majority of the pharmacological effect is driven by the active metabolite, this effect is not clinically relevant.

Effect of selexipag on other medicinal products

Selexipag and its active metabolite do not inhibit cytochrome P450 enzymes at clinically relevant concentrations. Selexipag and its active metabolite do not inhibit transport proteins. Selexipag and its active metabolite are not expected to induce cytochrome P450 enzymes in the liver and kidney at clinically relevant concentrations. *In vitro* data indicate that selexipag could be an inducer of both CYP3A4 and CYP2C9 in the intestine.

Anticoagulants or inhibitors of platelet aggregation

Selexipag is an inhibitor of platelet aggregation *in vitro*. In the Phase 3 placebo-controlled study in patients with PAH, no increased risk of bleeding was detected with selexipag compared to placebo, including when selexipag was administered with anticoagulants (such as heparin, coumarin-type anticoagulants) or inhibitors of platelet aggregation. In a study in healthy subjects, selexipag (400 micrograms twice daily) did not alter the exposure to S-warfarin (CYP2C9 substrate) or R-warfarin (CYP3A4 substrate) after a single dose of 20 mg warfarin. Selexipag did not influence the pharmacodynamic effect of warfarin on the international normalised ratio.

Hormonal contraceptives

Specific drug-drug interaction studies with hormonal contraceptives have not been conducted. Since selexipag did not affect the exposure to the CYP3A4 substrate R-warfarin or to the CYP2C9 substrate S-warfarin, reduced efficacy of hormonal contraceptives is not expected.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should practise effective contraception while taking selexipag.

Pregnancy

There are no data from the use of selexipag in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. Selexipag and its main metabolite showed 20- to 80-times lower prostacyclin (IP) receptor potency *in vitro* for animal species used in reproductive toxicity testing compared to humans. Therefore, safety margins for potential IP receptor-mediated effects on reproduction are accordingly lower than for non-IP-related effects (see section 5.3).

Upravi is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether selexipag or its metabolites are excreted in human milk. In rats, selexipag or its metabolites are excreted in milk (see section 5.3). A risk to the suckling child cannot be excluded. Upravi should not be used during breast-feeding.

Fertility

There are no clinical data available. In rat studies, selexipag at high doses caused transient disturbances in oestrus cycles that did not affect fertility (see section 5.3). The relevance for humans is not known.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Upravi has minor influence on the ability to drive and use machines. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile of selexipag (such as headache or hypotension) should be kept in mind when considering the patient's ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions are headache, diarrhoea, nausea and vomiting, jaw pain, myalgia, pain in extremity, arthralgia, and flushing. These reactions are more frequent during the up-titration phase. The majority of these reactions are of mild to moderate intensity.

Tabulated list of adverse reactions

The safety of selexipag has been evaluated in a long-term, Phase 3 placebo-controlled study enrolling 1,156 patients with symptomatic PAH. The mean treatment duration was 76.4 weeks (median 70.7 weeks) for patients receiving selexipag versus 71.2 weeks (median 63.7 weeks) for patients on placebo. The exposure to selexipag was up to 4.2 years.

Adverse reactions obtained from the pivotal clinical study are tabulated below. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	<u>Very common</u> ($\geq 1/10$)	<u>Common</u> ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	<u>Uncommon</u> ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
Blood and lymphatic disorders		Anaemia Haemoglobin decreased	
Endocrine disorders		Hyperthyroidism Thyroid-stimulating Hormone decreased (see section 4.4)	
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite Weight decrease	
Nervous system disorders	Headache*		
Cardiac disorders			Sinus tachycardia (see section 4.4)
Vascular disorders	Flushing*	Hypotension (see section 4.4)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasopharyngitis (of non-infectious origin)	Nasal congestion	
Gastro-intestinal disorders	Diarrhoea* Vomiting * Nausea*	Abdominal pain	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Urticaria Erythema	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Jaw pain* Myalgia* Arthralgia* Pain in extremity*		
General disorders and administration site conditions		Pain	

* See section Description of selected adverse reactions.

Description of selected adverse reactions

Pharmacological effects associated with titration and maintenance treatment

Adverse reactions associated with the mode of action of selexipag have been observed frequently, in particular during the phase of individualised dose titration, and are tabulated below:

Prostacyclin-like associated adverse reactions	Titration		Maintenance	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Headache	64%	28%	40%	20%
Diarrhoea	36%	12%	30%	13%
Nausea	29%	13%	20%	10%
Pain in jaw	26%	4%	21%	4%
Myalgia	15%	5%	9%	3%
Pain in extremity	14%	5%	13%	6%
Vomiting	14%	4%	8%	6%
Flushing	11%	4%	10%	3%
Arthralgia	7%	5%	9%	5%

These effects are usually transient or manageable with symptomatic treatment. 7.5% of patients on selexipag discontinued treatment due to these adverse reactions. The approximate rate of adverse reactions that were serious was 2.3% in the selexipag group and 0.5% in the placebo group. In clinical

practice, gastro-intestinal events have been observed to respond to anti-diarrhoeal, anti-emetic, and anti-nauseant medicinal products and/or medicinal products for functional gastro-intestinal disorders. Pain-associated events have frequently been treated with analgesics (such as paracetamol).

Haemoglobin decrease

In a Phase 3 placebo-controlled study in patients with PAH, mean absolute changes in haemoglobin at regular visits compared to baseline ranged from -0.34 to -0.02 g/dL in the selexipag group compared to -0.05 to 0.25 g/dL in the placebo group. A decrease from baseline in haemoglobin concentration to below 10 g/dL was reported in 8.6% of selexipag-treated patients and 5.0% of placebo-treated patients.

Thyroid function tests

In a Phase 3 placebo-controlled study in patients with PAH, hyperthyroidism was reported for 1.6% of patients in the selexipag group, compared to no case in the placebo group (see section 4.4). A reduction (up to -0.3 MU/L from a baseline median of 2.5 MU/L) in median thyroid-stimulating hormone was observed at most visits in the selexipag group. In the placebo group, little change in median values was apparent. There were no mean changes in triiodothyronine or thyroxine in either group.

Increase in heart rate

In the Phase 3 placebo-controlled study in patients with PAH, a transient increase in mean heart rate of 3–4 bpm at 2–4 hours post-dose was observed. Electrocardiogram investigations showed sinus tachycardia in 11.3% of patients in the selexipag group compared to 8.8% in the placebo group (see also sections 4.4 and 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#).

4.9 Overdose

Isolated cases of overdose up to 3,200 micrograms were reported. Mild, transient nausea was the only reported consequence. In the event of overdose, supportive measures must be taken as required. Dialysis is unlikely to be effective because selexipag and its active metabolite are highly protein bound.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agents, platelet aggregation inhibitors excluding heparin, ATC code: B01AC27

Mechanism of action

Selexipag is a selective IP receptor agonist distinct from prostacyclin and its analogues. Selexipag is hydrolysed by CES1 to yield its active metabolite, which is approximately 37-fold more potent than selexipag. Selexipag and the active metabolite are high-affinity IP receptor agonists with a high selectivity for the IP receptor versus other prostanoid receptors (EP₁–EP₄, DP, FP, and TP). Selectivity against EP₁, EP₃, FP, and TP is important because these are well-described contractile receptors in the gastro-intestinal tract and blood vessels. Selectivity against EP₂, EP₄, and DP₁ is important because these receptors mediate immune depressive effects.

Stimulation of the IP receptor by selexipag and the active metabolite leads to vasodilatory as well as anti-proliferative and anti-fibrotic effects. Selexipag prevents cardiac and pulmonary remodelling in a rat model of PAH and causes proportional decreases in pulmonary and peripheral pressures, indicating that peripheral vasodilation reflects pulmonary pharmacodynamic efficacy. Selexipag does not cause IP receptor desensitisation *in vitro* nor tachyphylaxis in a rat model.

Pharmacodynamic effects

Cardiac electrophysiology

In a thorough QT study in healthy subjects, repeated doses of 800 and 1,600 micrograms of selexipag twice daily did not show an effect on cardiac repolarisation (QT_c interval) or conduction (PR and QRS intervals) and had a mild accelerating effect on heart rate (the placebo-corrected, baseline-adjusted increase in heart rate reached 6–7 bpm at 1.5 to 3 h after dosing with 800 micrograms selexipag and 9–10 bpm at the same timepoints after 1,600 micrograms selexipag).

Coagulation factors

In Phase 1 and 2 studies a slight decrease in plasma levels of von Willebrand factor (vWF) was observed with selexipag; the vWF values remained above the lower limit of the normal range.

Pulmonary haemodynamics

A Phase 2 double-blind, placebo-controlled clinical study assessed haemodynamic variables after 17 weeks of treatment in patients with PAH WHO FC II–III and concomitantly receiving ERAs and/or PDE-5 inhibitors. Patients titrating selexipag to an individually tolerated dose (200 micrograms twice daily increments up to 800 micrograms twice daily; N = 33) achieved a statistically significant mean reduction in pulmonary vascular resistance of 30.3% (95% confidence interval [CI]: –44.7%, –12.2%; p = 0.0045) and an increase in cardiac index (median treatment effect) of 0.41 L/min/m² (95% CI: 0.10, 0.71) compared to placebo (N = 10).

Clinical efficacy and safety

Efficacy in patients with PAH

The effect of selexipag on progression of PAH was demonstrated in a multi-centre, long-term (maximum duration of exposure approximately 4.2 years), double-blind, placebo-controlled, parallel-group, event-driven Phase 3 study in 1,156 patients with symptomatic (WHO FC I–IV) PAH. Patients were randomised to either placebo (N = 582) or selexipag (N = 574) twice daily. The dose was increased at weekly intervals by increments of 200 micrograms given twice daily to determine the individualised maintenance dose (200–1,600 micrograms twice daily).

The primary study endpoint was the time to first occurrence of a morbidity or mortality event up to end of treatment, defined as a composite of death (all causes); or hospitalisation for PAH; or progression of PAH resulting in need for lung transplantation or balloon atrial septostomy; or initiation of parenteral prostanoid therapy or chronic oxygen therapy; or other disease-progression events (patients in WHO FC II or III at baseline) confirmed by a decrease in 6-minute walk distance (6MWD) from baseline ($\geq 15\%$) and worsening of WHO FC or (patients in WHO FC III or IV at baseline) confirmed by a decrease in 6MWD from baseline ($\geq 15\%$) and need for additional PAH-specific therapy.

All events were confirmed by an independent adjudication committee, blinded to treatment allocation.

The mean age was 48.1 years (range 18–80 years of age), with the majority of subjects being Caucasian (65.0%) and female (79.8%). 17.9% of patients were ≥ 65 and 1.1% ≥ 75 years of age. Approximately 1%, 46%, 53%, and 1% of patients were in WHO FC I, II, III and IV, respectively, at baseline.

Idiopathic or heritable PAH was the most common aetiology in the study population (58%) followed by PAH due to connective tissue disorders (29%), PAH associated with simple corrected congenital

heart disease (10%), and PAH associated with other aetiologies (drugs and toxins [2%] and HIV [1%]).

At baseline, the majority of enrolled patients (80%) were being treated with a stable dose of a specific therapy for PAH, either an ERA (15%) or a PDE-5 inhibitor (32%) or both an ERA and a PDE-5 inhibitor (33%).

The overall median double-blind treatment duration was 63.7 weeks for the placebo group and 70.7 weeks for the selexipag group. 23% of patients on selexipag achieved maintenance doses in the range of 200–400 micrograms, 31% achieved doses in the range of 600–1,000 micrograms, and 43% achieved doses in the range of 1,200–1,600 micrograms.

Treatment with selexipag 200–1,600 micrograms twice daily resulted in a 40% reduction (hazard ratio [HR] 0.60; 99% CI: 0.46, 0.78; one-sided log-rank p value < 0.0001) of the occurrence of morbidity or mortality events up to 7 days after last dose compared to placebo (Figure 1). The beneficial effect of selexipag was primarily attributable to a reduction in hospitalisation for PAH and a reduction in other disease-progression events (Table 1).

Figure 1 Kaplan-Meier estimates of the first morbidity-mortality event

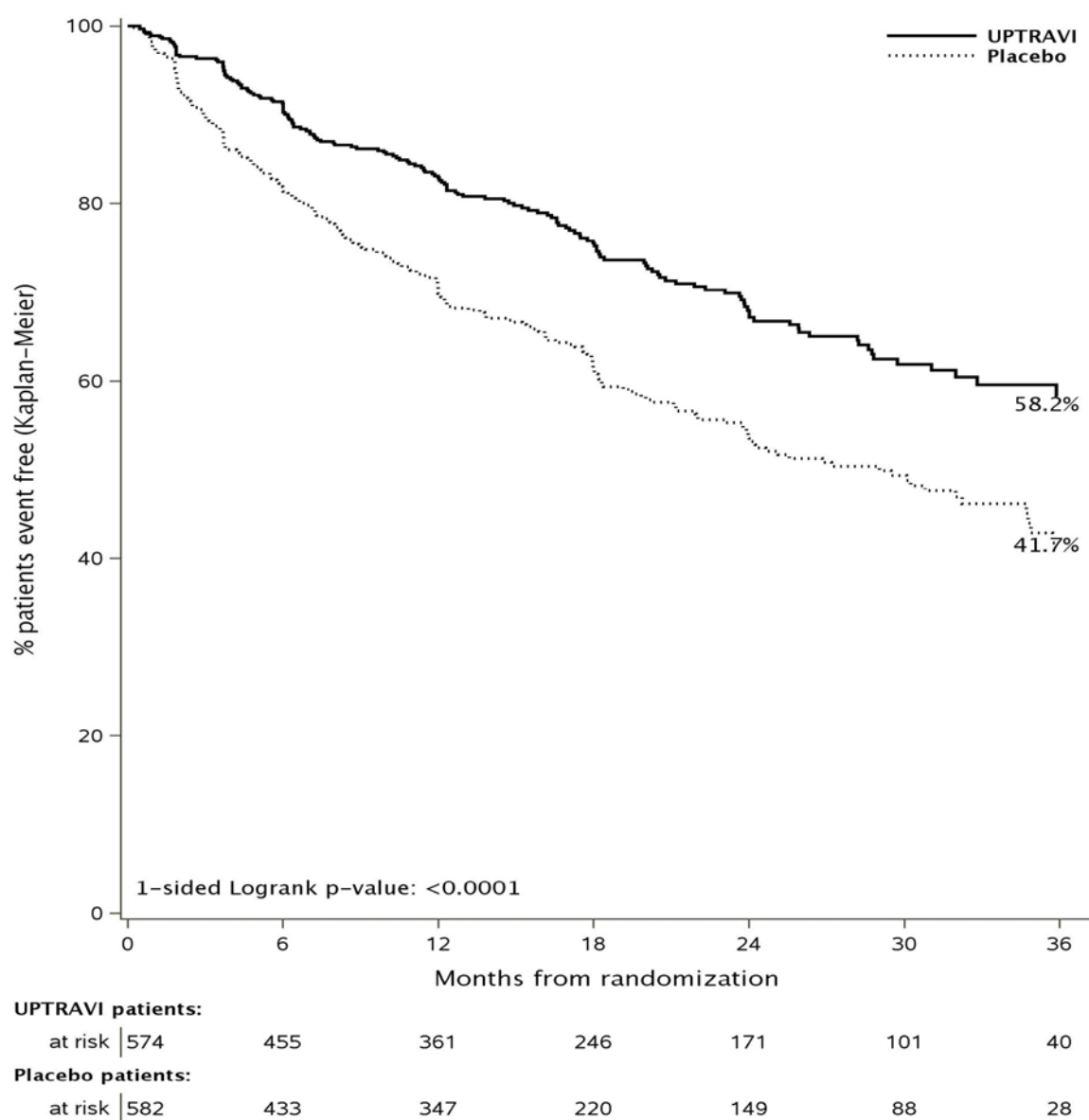


Table 1 Summary of outcome events

Endpoints & statistics	Patients with an event		Treatment comparison: selexipag vs placebo			
	Placebo (N=582)	Selexipag (N=574)	Absolute risk reduction	Relative risk reduction (99% CI)	HR (99% CI)	p-value
Morbidity-mortality event^a	58.2%	41.7%	16.5%	40% (22%; 54%)	0.60 (0.46; 0.78)	< 0.0001
Hospitalisation due to PAH^b n (%)	109 (18.7%)	78 (13.6%)	5.1%	33% (2%; 54%)	0.67 (0.46; 0.98)	0.04
Disease progression^b n (%)	100 (17.2%)	38 (6.6%)	10.6%	64% (41%; 78%)	0.36 (0.22; 0.59)	< 0.0001
i.v./s.c. Prostanoid initiation or oxygen therapy^b n (%)	15 (2.6%)	11 (1.9%)	0.7%	32% (−90%; 76%)	0.68 (0.24; 1.90)	0.53
Death up to EOT + 7 days^d n (%)	37 (6.4%)	46 (8.0%)	−1.7%	−17% (−107%; 34%)	1.17 (0.66; 2.07)	0.77
Death up to study closure^d n (%)	105 (18.0%)	100 (17.4%)	0.6%	3% (−39%; 32%)	0.97 (0.68; 1.39)	0.42

CI = confidence interval; EOT = end of treatment; HR = hazard ratio; i.v. = intravenous; PAH = pulmonary arterial hypertension; s.c. = subcutaneous.

(a) % of patients with an event at 36 months = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier estimate})$; hazard ratio estimated using Cox's proportional hazard model; unstratified one-sided log-rank p-value

(b) % of patients with an event as part of the primary endpoint up to EOT + 7 days; hazard ratio estimated using Aalen Johansen method; 2-sided p-value using Gray's test

(c) Includes 'Need for lung transplantation or atrial septostomy' (1 patient on selexipag and 2 on placebo)

(d) % of patients with an event up to EOT + 7 days (study closure); hazard ratio estimated using Cox's proportional hazard model; unstratified one-sided log-rank p-value

The numerical increase in deaths up to end of treatment + 7 days but not up to study closure was further investigated by mathematical modelling, showing that the imbalance in deaths is consistent with the assumption of a neutral effect on PAH mortality and reduction of non-fatal events.

The observed effect of selexipag versus placebo on the primary endpoint was consistent across individualised maintenance dose as shown by the hazard ratio for the three pre-defined categories (0.60 for 200–400 micrograms twice daily, 0.53 for 600–1,000 micrograms twice daily, and 0.64 for 1,200–1,600 micrograms twice daily), which was consistent with the overall treatment effect (0.60).

The efficacy of selexipag on the primary endpoint was consistent across subgroups of age, sex, race, aetiology, geographical region, WHO FC, and as monotherapy or in combination with an ERA or a PDE-5 inhibitor or triple combination with both an ERA and a PDE-5 inhibitor.

Time to PAH-related death or hospitalisation for PAH was assessed as a secondary endpoint. The risk of an event for this endpoint was reduced by 30% in patients receiving selexipag compared to placebo (HR 0.70, 99% CI: 0.50, 0.98; one-sided log-rank $p = 0.0031$). The percentages of patients with an event at Month 36 were 28.9% and 41.3% in the selexipag and placebo groups, respectively, with an absolute risk reduction of 12.4%.

The number of patients who experienced, as a first event, death due to PAH or hospitalisation for PAH up to end of treatment was 102 (17.8%) in the selexipag group and 137 (23.5%) in the placebo group. Death due to PAH as a component of the endpoint was observed in 16 (2.8%) patients on selexipag and 14 (2.4%) on placebo. Hospitalisation for PAH was observed in 86 (15.0%) patients on selexipag and 123 (21.1%) patients on placebo. Selexipag reduced the risk of hospitalisation for PAH as a first outcome event compared to placebo (HR 0.67, 99% CI: 0.46, 0.98; one-sided log-rank $p = 0.04$).

The total number of deaths of all causes up to study closure was 100 (17.4%) for the selexipag group and 105 (18.0%) for the placebo group (HR 0.97, 99% CI: 0.68, 1.39). The number of deaths due to PAH up to study closure was 70 (12.2%) for the selexipag group and 83 (14.3%) for the placebo group.

Symptomatic endpoints

Exercise capacity was evaluated as a secondary endpoint. Median 6MWD at baseline was 376 m (range: 90–482 m) and 369 m (range: 50–515 m) in selexipag patients and placebo patients, respectively. Treatment with selexipag resulted in a placebo-corrected median effect on 6MWD measured at trough (i.e., approximately 12 h post-dose) of 12 m at Week 26 (99% CI: 1, 24 m; one-sided p value = 0.0027). In patients without concurrent PAH-specific therapy, the placebo-corrected treatment effect measured at trough was 34 m (99% CI: 10, 63 m).

Quality of life was assessed in a subset of patients in the GRIPHON study using the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR) questionnaire. There was no significant treatment effect from baseline to Week 26.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Uptravi in one or more subsets of the paediatric population for treatment of pulmonary hypertension, (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of selexipag and its active metabolite have been studied primarily in healthy subjects. The pharmacokinetics of selexipag and the active metabolite, both after single- and multiple-dose administration, were dose-proportional up to a single dose of 800 micrograms and multiple doses of up to 1,800 micrograms twice daily. After multiple-dose administration, steady state conditions of selexipag and the active metabolite were reached within 3 days. No accumulation in plasma, either of parent compound or active metabolite, occurred after multiple-dose administration.

In healthy subjects, inter-subject variability in exposure (area under the curve over a dosing interval) at steady state was 43% and 39% for selexipag and the active metabolite, respectively. Intra-subject variability in exposure was 24% and 19% for selexipag and the active metabolite, respectively.

Exposure to selexipag and the active metabolite at steady state in PAH patients and healthy subjects was similar. The pharmacokinetics of selexipag and the active metabolite in PAH patients were not influenced by the severity of the disease and did not change with time.

Absorption

Selexipag is rapidly absorbed and is hydrolysed by CES1 in the liver to its active metabolite.

Maximum observed plasma concentrations of selexipag and its active metabolite after oral administration are reached within 1–3 h and 3–4 h, respectively.

The absolute bioavailability of selexipag in humans is approximately 49%. This is most probably due to a first-pass effect of selexipag, as plasma concentrations of the active metabolite are similar after the same oral and intravenous dose administration.

In the presence of food, the exposure to selexipag after a single dose of 400 micrograms was increased by 10% in Caucasian subjects and decreased by 15% in Japanese subjects, whereas exposure to the active metabolite was decreased by 27% (Caucasian subjects) and 12% (Japanese subjects). More subjects reported adverse events after administration in the fasted than in the fed state.

Distribution

Selexipag and its active metabolite are highly bound to plasma proteins (approximately 99% in total and to the same extent to albumin and alpha1-acid glycoprotein). The volume of distribution of selexipag at steady state is 11.7 L.

Biotransformation

Selexipag undergoes enzymatic hydrolysis of the acyl sulphonamide by CES1 to yield the active metabolite. Oxidative metabolism catalysed by CYP3A4 and CYP2C8 leads to the formation of hydroxylated and dealkylated products. UGT1A3 and UGT2B7 are involved in the glucuronidation of the active metabolite. Except for the active metabolite, none of the circulating metabolites in human plasma exceed 3% of the total drug-related material. Both in healthy subjects and PAH patients, exposure at steady state to the active metabolite is approximately 3- to 4-fold higher than to the parent compound.

Elimination

Elimination of selexipag is predominantly via metabolism with a mean terminal half-life of 0.8–2.5 h. The active metabolite has a half-life of 6.2–13.5 h. The total body clearance of selexipag is 17.9 L/h. Excretion in healthy subjects was complete 5 days after administration and occurred primarily via faeces (accounting for 93% of the administered dose) compared to 12% in urine.

Special populations

No clinically relevant effects of sex, race, age, or body weight on the pharmacokinetics of selexipag and its active metabolite have been observed in healthy subjects or PAH patients.

Renal impairment

A 1.4- to 1.7-fold increase in exposure (maximum plasma concentration and area under the plasma concentration-time curve) to selexipag and its active metabolite was observed in subjects with severe renal impairment ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

Hepatic impairment

In subjects with mild (Child-Pugh class A) or moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment, exposure to selexipag was 2- and 4-fold higher, respectively, when compared to healthy subjects. Exposure to the active metabolite remained almost unchanged in subjects with mild hepatic impairment and was doubled in subjects with moderate hepatic impairment. Only two subjects with severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment were dosed with selexipag. Exposure to selexipag and its active metabolite in these two subjects was similar to that in subjects with moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment.

Based on modelling and simulation data from a study in subjects with hepatic impairment, the exposure to selexipag at steady state in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) after a once-daily regimen is predicted to be approximately 2-fold higher than that in healthy subjects during a twice-daily regimen. The exposure to the active metabolite at steady state in these patients during a once-daily regimen is predicted to be similar to that in healthy subjects during a twice-daily regimen. Subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) showed similar

predicted exposure at steady state as subjects with moderate hepatic impairment during a once-daily regimen.

5.3 Preclinical safety data

In the repeated-dose toxicity studies in rodents, strong blood pressure decrease as a result of exaggerated pharmacology induced transient clinical signs and reduced food consumption and body-weight gain. In adult and juvenile dogs, intestine and bone / bone marrow were identified as the main target organs after treatment with selexipag. A delay in the closure of the femoral and/or tibial epiphyseal growth plate was observed in juvenile dogs. A no-observed-adverse-effect level was not established. In juvenile dogs, intussusception due to prostacyclin-related effects on intestinal motility was observed sporadically. Safety margins adapted for IP receptor potency for the active metabolite were 2-fold (based on total exposure) in relation to human therapeutic exposure. The finding did not occur in mouse or rat toxicity studies. Because of the species-specific sensitivity of dogs to develop intussusception, this finding is considered not relevant for adult humans.

Increased bone ossification and related changes in the bone marrow in dog studies are considered to be due to the activation of EP₄ receptors in dogs. As human EP₄ receptors are not activated by selexipag or its active metabolite, this effect is species-specific and, therefore, not relevant to humans.

Selexipag and the active metabolite are not genotoxic on the basis of the overall evidence of conducted genotoxicity studies.

In the 2-year carcinogenicity studies, selexipag caused an increased incidence of thyroid adenomas in mice and Leydig cell adenomas in rats. The mechanisms are rodent-specific. Tortuosity of retinal arterioles was noted after 2 years of treatment only in rats. Mechanistically, the effect is considered to be induced by life-long vasodilation and subsequent changes in ocular haemodynamics. Additional histopathological findings of selexipag were observed only at exposures sufficiently in excess of the maximum human exposure, indicating little relevance to humans.

In a fertility study performed in rats, a prolongation of oestrus cycles resulting in increases in days until copulation was observed at exposures 173-fold above therapeutic exposures (based on total exposures), the no-observed-effect level being 30-fold above therapeutic exposures. Otherwise, fertility parameters were not affected.

Selexipag was not teratogenic in rats and rabbits (exposure margins above therapeutic exposure of 13-fold for selexipag and 43-fold for the active metabolite, based on total exposure). Safety margins for potential IP receptor-related effects on reproduction were 20 for fertility and 5 and 1 (based on free exposure) for embryo-foetal development in rats and rabbits, respectively, when adapted for differences in receptor potency. In the rat pre-/post-natal development study, selexipag induced no effects on maternal and pup reproductive function.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Mannitol (E421),
maize starch,
low substituted hydroxypropyl cellulose,
hydroxypropyl cellulose,
magnesium stearate.

Film coating

Uptravi 200 microgram film-coated tablet
Hypromellose,

propylene glycol,
titanium dioxide (E171),
iron oxide yellow (E172),
carnauba wax.

Uptravi 400 microgram film-coated tablet

Hypromellose,
propylene glycol,
titanium dioxide (E171),
iron oxide red (E172),
carnauba wax.

Uptravi 600 microgram film-coated tablet

Hypromellose,
propylene glycol,
titanium dioxide (E171),
iron oxide red (E172),
iron oxide black (E172),
carnauba wax.

Uptravi 800 microgram film-coated tablet

Hypromellose,
propylene glycol,
titanium dioxide (E171),
iron oxide yellow (E172),
iron oxide black (E172),
carnauba wax.

Uptravi 1,000 microgram film-coated tablet

Hypromellose,
propylene glycol,
titanium dioxide (E171),
iron oxide red (E172),
iron oxide yellow (E172),
carnauba wax.

Uptravi 1,200 microgram film-coated tablet

Hypromellose,
propylene glycol,
titanium dioxide (E171),
iron oxide black (E172),
iron oxide red (E172),
carnauba wax.

Uptravi 1,400 microgram film-coated tablet

Hypromellose,
propylene glycol,
titanium dioxide (E171),
iron oxide yellow (E172),
carnauba wax.

Uptravi 1,600 microgram film-coated tablet

Hypromellose,
propylene glycol,
titanium dioxide (E171),
iron oxide black (E172),
iron oxide red (E172),

iron oxide yellow (E172),
carnauba wax.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Polyamide / aluminium / HDPE / PE with an embedded desiccant agent / HDPE blister sealed with an aluminium foil.

Uptravi 200 microgram film-coated tablets

Cartons of 10 or 60 film-coated tablets, or 140 film-coated tablets (titration pack).

Uptravi 400 microgram, 600 microgram, 800 microgram, 1,000 microgram, 1,200 microgram, 1,400 microgram, and 1,600 microgram film-coated tablets

Cartons of 60 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1083/001
EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

欧州製品概要（和訳）

▼この医薬品はモニタリング強化対象となっている。モニタリング強化により、新たな安全性情報を迅速に把握できる。医療従事者は副作用が疑われる事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については、4.8 項を参照すること。

1. 医薬品の名称

Uptravi 200 µg フィルムコーティング錠
Uptravi 400 µg フィルムコーティング錠
Uptravi 600 µg フィルムコーティング錠
Uptravi 800 µg フィルムコーティング錠
Uptravi 1000 µg フィルムコーティング錠
Uptravi 1200 µg フィルムコーティング錠
Uptravi 1400 µg フィルムコーティング錠
Uptravi 1600 µg フィルムコーティング錠

2. 成分及び含有量

Uptravi 200 µg フィルムコーティング錠
各フィルムコーティング錠はセレキシパグ 200 µg を含む。

Uptravi 400 µg フィルムコーティング錠
各フィルムコーティング錠はセレキシパグ 400 µg を含む。

Uptravi 600 µg フィルムコーティング錠
各フィルムコーティング錠はセレキシパグ 600 µg を含む。

Uptravi 800 µg フィルムコーティング錠
各フィルムコーティング錠はセレキシパグ 800 µg を含む。

Uptravi 1000 µg フィルムコーティング錠
各フィルムコーティング錠はセレキシパグ 1000 µg を含む。

Uptravi 1200 µg フィルムコーティング錠
各フィルムコーティング錠はセレキシパグ 1200 µg を含む。

Uptravi 1400 µg フィルムコーティング錠
各フィルムコーティング錠はセレキシパグ 1400 µg を含む。

Uptravi 1600 µg フィルムコーティング錠
各フィルムコーティング錠はセレキシパグ 1600 µg を含む。

添加物の全一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

フィルムコーティング錠

Uptravi 200 µg フィルムコーティング錠

円形、淡黄色で、片面に「2」の刻印があるフィルムコーティング錠

Uptravi 400 µg フィルムコーティング錠

円形、赤色で、片面に「4」の刻印があるフィルムコーティング錠

Uptravi 600 µg フィルムコーティング錠

円形、淡紫色で、片面に「6」の刻印があるフィルムコーティング錠

Uptravi 800 µg フィルムコーティング錠

円形、緑色で、片面に「8」の刻印があるフィルムコーティング錠

Uptravi 1000 µg フィルムコーティング錠

円形、橙色で、片面に「10」の刻印があるフィルムコーティング錠

Uptravi 1200 µg フィルムコーティング錠

円形、暗紫色で、片面に「12」の刻印があるフィルムコーティング錠

Uptravi 1400 µg フィルムコーティング錠

円形、暗黄色で、片面に「14」の刻印があるフィルムコーティング錠

Uptravi 1600 µg フィルムコーティング錠

円形、茶色で、片面に「16」の刻印があるフィルムコーティング錠

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

本剤の適応は、WHO 機能分類クラス (FC) II～III の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を有する成人患者の長期治療とし、また、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) 及び／又はホスホジエステラーゼ-5 (PDE-5) 阻害薬で十分にコントロールできない患者に対する併用治療、若しくは ERA 及び PDE-5 阻害薬の治療対象ではない患者に対する単剤治療とする。

本剤の有効性は、特発性 PAH、遺伝性 PAH、結合組織疾患に伴う PAH 及び修復手術済みの単純先天性心疾患に伴う PAH を含む PAH 患者集団で示されている (5.1 項参照)。

4.2 用法・用量

本剤の投与開始及びモニタリングは、PAH 治療経験のある医師のみが行うこと。

用量

患者ごとの用量調節

本剤は 1 回 200～1600 µg 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 (患者ごとの維持用量)。

本剤の推奨開始用量は 1 回 200 µg 1 日 2 回であり、約 12 時間間隔で投与する。1 回 200 µg 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 (4.8 項参照)。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。

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 1600 μ g 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。

患者ごとの維持用量

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。

投与の中断又は中止

本剤の服用を忘れた場合には、可及的速やかに服用すること。ただし、次の服用時間が約 6 時間以内の場合は、その回の分は服用しないこと。

本剤の投与を 3 日以上中断した場合は、低用量から再投与して用量調節すること。

PAH 患者において、本剤投与を突然中止した臨床経験は限られている。急激な反跳現象のエビデンスは認められていない。

しかしながら、本剤投与の中止を決定した場合は、代替療法が導入される間に段階的に投与を中止すること。

高齢者（65 歳以上）

高齢者に対する用量調節の必要はない（5.2 項参照）。75 歳を超える患者に対しては、本剤を投与した臨床経験が限られているため、本剤の投与は慎重に行うこと（4.4 項参照）。

肝障害

本剤は高度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C：4.4 項参照）には投与しないこと。中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）には、1 回 200 μ g 1 日 1 回から開始し、忍容できない又は医学的に管理できない本剤の作用機序に関連した有害事象が発現するまで、1 回 200 μ g 1 日 1 回の用量幅、1 週間の間隔で増量する。軽度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 A）には用量調節の必要はない。

腎障害

軽度又は中等度の腎障害患者に対する用量調節の必要はない。高度の腎障害患者（推定糸球体濾過率 $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）に対しては、開始用量を変更する必要はないが、用量調節は慎重に行うこと（4.4 項参照）。

小児（18 歳未満）

年齢 0 歳から 18 歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。本剤の小児への投与は推奨されない。動物試験で腸重積のリスクの増加が認められているが、その臨床で問題を生じるかどうかは不明である（5.3 項参照）。

用法

経口投与

フィルムコーティング錠を朝及び夕方に経口投与する。忍容性を改善するために、本剤は食後に投与すること、並びに各用量の漸増開始時では夕方から最初の増量した用量を投与することが推奨される。

錠剤は分割や粉砕をしてはならず、水と一緒に噛まずに飲み込むこと。

弱視又は盲目の患者には、本剤の用量調節期においては介助者に介助してもらうよう指示すること。

4.3 禁忌

- ・有効成分又は 6.1 項に一覧表示した添加物に対して過敏症のある患者
- ・高度の冠動脈疾患又は不安定狭心症のある患者
- ・過去 6 ヶ月以内に心筋梗塞の既往のある患者
- ・医師の管理下でない非代償性心不全を有する患者
- ・高度の不整脈を有する患者
- ・過去 3 ヶ月以内に脳血管障害（一過性脳虚血性発作、脳卒中など）の既往のある患者
- ・肺高血圧症に関連しない臨床的に重要な心筋機能障害を伴う先天性又は後天性心臓弁疾患のある患者

4.4 特別な警告及び使用上の注意

低血圧

本剤は血管拡張作用を有しており、血圧を低下させるおそれがある。医師は本剤を処方する前に、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態（高血圧治療中、安静時低血圧、血液量減少、高度の左室流出路閉塞又は自律神経機能障害など）にあるのかを十分検討すること。

甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症が本剤投与中に認められた。甲状腺機能亢進症の兆候又は症状がある場合は、臨床上の必要に応じて甲状腺機能検査を行うことが推奨される。

肺静脈閉塞性疾患

肺静脈閉塞性疾患の患者において、血管拡張薬（主にプロスタサイクリン）の投与による肺水腫が報告されている。したがって、PAH 患者に本剤を投与中に肺水腫の兆候を認めた場合には、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。肺静脈閉塞性疾患と確認された場合には、本剤の投与を中止すること。

高齢者（65 歳以上）

75 歳を超える患者に対しては、本剤を投与した臨床経験は限られるため、本剤の投与は慎重に行うこと（4.2 項参照）。

肝障害患者

高度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）には対しては、本剤を投与した臨床経験がないため、本剤を投与しないこと。中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B ; 5.2 項参照）では、セレキシパグ及びその活性代謝物の曝露量が増加する。中等度の肝障害患者に対しては、本剤の投与は 1 日 1 回とすること（4.2 項参照）。

腎障害患者

高度の腎障害患者（推定糸球体濾過率 $<30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）に対しては、用量調節期では慎重に投与すること。透析中の患者に対しては、本剤を投与した経験はないため（5.2 項参照）、本剤を投与しないこと。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、本剤服用中は有効な避妊法を用いること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

セレキシパグに対する他の医薬品の作用

セレキシパグは肝カルボキシルエステラーゼ 1（CES1 ; 5.2 項参照）で活性代謝物に加水分解される。セレキシパグ及びその活性代謝物は CYP2C8 及び CYP3A4 により酸化的に代謝される。活性代謝物は UGT1A3 及び UGT2B7 によりグルクロン酸抱合される。セレキシパグ及びその活性代謝物は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。セレキシパグは P 糖タンパク排出ポンプの弱い基質である。活性代謝物は乳癌耐性タンパク（BCRP）の弱い基質である。

セレキシパグ及びその活性代謝物の薬物動態はワルファリンに影響されない。

CYP2C8、UGT1A3 及び UGT2B7 の阻害薬又は誘導薬

CYP2C8 の阻害薬（ゲムフィブロジル）、UGT1A3 及び UGT2B7 の阻害薬（バルプロ酸、プロベネシド及びフルコナゾール）、CYP2C8 の誘導薬（リファンピシン、リファペンチン）、UGT1A3 及び UGT2B7 の誘導薬（リファンピシン）におけるセレキシパグ及びその活性代謝物の曝露量に対する作用は検討されていない。これらの薬剤と本剤を併用する場合には注意を要する。これらの酵素の強力な阻害薬又は誘導薬との薬物動態学的相互作用の可能性は否定できない。

CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬

強力な CYP3A4 の阻害薬であるロピナビル／リトナビル配合錠 1 回 400/100 mg を 1 日 2 回投与した際、セレキシパグの曝露量は約 2 倍増加し、活性代謝物の曝露量は変化しなかった。活性代謝物の効力はセレキシパグより 37 倍高いため、セレキシパグの曝露量の増加は臨床的に重要ではない。強力な CYP3A4 の阻害薬が活性代謝物の薬物動態に影響を与えなかったことから、CYP3A4 代謝経路は活性代謝物の消失に重要ではないことが示唆されるため、CYP3A4 の誘導薬は活性代謝物の薬物動態に影響を与えないと予測される。

PAH 治療薬

PAH 患者を対象とした第 III 相プラセボ対照比較試験で、本剤を ERA 及び PDE-5 阻害薬と併用した際、活性代謝物の曝露量が 30%減少した。

トランスポーター阻害薬（ロピナビル／リトナビル）

強力な OATP（OATP1B1 及び OATP1B3）及び P 糖タンパクの阻害薬であるロピナビル／リトナビル配合錠 1 回 400/100 mg を 1 日 2 回投与した際、セレキシパグの曝露量は約 2 倍に増加し、活性代謝物の曝露量は変化しなかった。薬理作用の大部分は活性代謝物によってもたらされるので、セレキシパグの曝露量の増加は臨床的に重要ではない。

他の医薬品に対するセレキシパグの作用

セレキシパグ及びその活性代謝物は、臨床的に意義のある濃度ではシトクロム P450 を阻害しない。セレキシパグ及びその活性代謝物は輸送体タンパクを阻害しない。セレキシパグ及びその活性代謝物は臨床的に意義のある濃度では肝及び腎のシトクロム P450 を誘導しないと予測される。*In vitro* のデータで、セレキシパグは腸で CYP3A4 及び CYP2C9 を誘導する可能性があることが示されている。

抗凝血薬又は血小板凝集阻害薬

セレキシパグは *in vitro* で血小板凝集を阻害する。PAH 患者を対象とした第 III 相プラセボ対照比較試験では、本剤を抗凝血薬（ヘパリン、クマリン系抗凝血薬など）又は血小板凝集抑制薬と併用した場合を含め、プラセボと比較して出血リスクは増加しなかった。健康被験者を対象とした試験で、本剤 1 回 400 µg を 1 日 2 回投与した際、ワルファリン 20 mg 単回投与後の S-ワルファリン（CYP2C9 の基質）又は R-ワルファリン（CYP3A4 の基質）の曝露量に影響を与えなかった。また、ワルファリンの薬力学効果（プロトロンビン時間の国際標準比）に影響を与えなかった。

ホルモン避妊薬

ホルモン避妊薬との薬物相互作用を検討した試験は実施していない。本剤は CYP3A4 の基質である R-ワルファリン又は CYP2C9 の基質である S-ワルファリンの曝露量に影響を与えなかったため、ホルモン避妊薬の有効性は低下しないと予測される。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、本剤服用中は有効な避妊法を用いること。

妊娠

本剤を妊婦に投与したデータはない。動物試験で生殖毒性に関する直接的又は間接的な有害作用は示されていない。なお、セレキシパグ及び主代謝物のプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）に対する効力は、生殖毒性試験を行ったラットよりヒトの方が 20～80 倍高いため、生殖毒性が IP

受容体を介する場合の安全域は IP 受容体が関連しない場合より相対的に低くなる可能性がある。
妊娠中及び避妊法を用いない妊娠可能な女性に対して、本剤投与は推奨されない。

授乳

セレキシパグ又はその代謝物のヒト乳汁中への移行は不明である。ラットにおいて、セレキシパグ又はその代謝物の乳汁中への移行が認められている（5.3 項参照）。乳児に対するリスクは否定できない。授乳中は本剤を投与しないこと。

生殖能

利用できる臨床データはない。ラットの試験で、高用量のセレキシパグにより、発情周期に一過性の乱れが認められたが、生殖能には影響しなかった（5.3 項参照）。ヒトへの関連性は不明である。

4.7 自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

本剤は、自動車の運転能力及び機械の操作能力に軽微な影響を与える。自動車の運転能力及び機械の操作能力について判断する場合には、患者の臨床状態及び本剤の副作用プロファイル（頭痛又は低血圧など）を念頭に置いておくこと。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

主な副作用は、頭痛、下痢、悪心・嘔吐、顎痛、筋肉痛、四肢痛、関節痛、潮紅である。これらの副作用は用量調節期で発現頻度が高く、大半の副作用は軽度から中等度である。

副作用の一覧表

症候性 PAH 患者 1156 例を対象とした長期第 III 相プラセボ対照比較試験で、本剤の安全性を評価した。投与期間の平均値は、本剤群が 76.4 週間（中央値 70.7 週間）、プラセボ群が 71.2 週間（中央値 63.7 週間）であった。本剤の曝露期間は最大 4.2 年であった。

ピボタルの臨床試験で認められた副作用を下表に示す。各発現頻度の区分内では、重篤度が減少する順で副作用を示している。

器官別大分類	極めて高頻度 (1/10 以上)	高頻度 (1/100 以上、1/10 未満)	低頻度 (1/1000 以上、1/100 未満)
血液およびリンパ系障害		貧血 ヘモグロビン減少	
内分泌障害		甲状腺機能亢進症 甲状腺刺激ホルモン減少 (4.4 項参照)	
代謝および栄養障害		食欲減退 体重減少	
神経系障害	頭痛*		
心臓障害			洞性頻脈 (4.4 項参照)
血管障害	潮紅*	低血圧 (4.4 項参照)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻咽頭炎 (非感染性由来)	鼻閉	
胃腸障害	下痢* 嘔吐* 悪心*	腹痛	
皮膚および皮下組織障害		発疹 蕁麻疹 紅斑	
筋骨格系および結合組織障害	顎痛* 筋肉痛* 関節痛* 四肢痛*		
一般・全身障害および投与部位の状態		疼痛	

*「特定の副作用に関する叙述」の項を参照すること。

特定の副作用に関する叙述

用量調節及び用量維持に関連する薬理作用

セレキシパグの作用機序に関連する副作用の発現頻度が高く、特に患者ごとの用量調節期で発現頻度が高かった。以下の表に示す。

プロスタサイクリン 関連副作用	用量調節期		用量維持期	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
頭痛	64%	28%	40%	20%
下痢	36%	12%	30%	13%
悪心	29%	13%	20%	10%
顎痛	26%	4%	21%	4%
筋肉痛	15%	5%	9%	3%
四肢痛	14%	5%	13%	6%
嘔吐	14%	4%	8%	6%
潮紅	11%	4%	10%	3%
関節痛	7%	5%	9%	5%

これらの副作用は通常一過性、あるいは対症療法で管理可能である。本剤群の 7.5%がこれらの副作用の発現のため、投与を中止した。重篤な副作用の発現率は、本剤群が 2.3%、プラセボ群が 0.5%であった。日常診療では、胃腸に関連する事象が認められた場合、制瀉薬、制吐薬、抗嘔吐薬及び／又は機能的胃腸障害の治療薬が有効である。疼痛に関連する事象には鎮痛薬（パラセタモールなど）がしばしば投与されている。

ヘモグロビン減少

PAH 患者を対象とした第 III 相プラセボ対照比較試験で、規定来院時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群では $-0.05 \sim 0.25$ g/dL であるのに対し、本剤群では $-0.34 \sim -0.02$ g/dL であった。ヘモグロビン濃度がベースラインから 10 g/dL 未満に低下した患者は、本剤群で 8.6%、プラセボ群で 5.0% であった。

甲状腺機能検査

PAH 患者を対象とした第 III 相プラセボ対照比較試験で、甲状腺機能亢進症が本剤群では 1.6% 発現し、プラセボ群では発現しなかった（4.4 項参照）。本剤群では大半の来院時で甲状腺刺激ホルモンの中央値が減少した（ベースラインの中央値 2.5 MU/L から最大で -0.3 MU/L 減少）。プラセボ群ではほとんど変化が認められなかった。トリヨードサイロニン及びサイロキシンの平均値は両群共に変化が認められなかった。

心拍数増加

PAH 患者を対象とした第 III 相プラセボ対照比較試験で、心拍数の平均値において一過性の増加（投与 2～4 時間後： $3 \sim 4$ bpm）が認められた。心電図検査で、洞性頻脈が本剤群 11.3%、プラセボ群 8.8% 認められた（4.4 項及び 5.1 項参照）。

本剤との関連性が疑われる副作用の報告

医薬品の製造販売承認後に、医薬品との関連性が疑われる副作用を報告することは重要であり、その医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は、付録 V に一覧表示した国内報告システムを介して、本剤との関連性が疑われる副作用を報告することが求められる。

4.9 過量投与

本剤を 3200 μ g まで過量投与した症例が報告されている。報告された副作用は軽度の一過性の悪心のみであった。過量投与が発生した場合は、必要に応じて対症療法で処置すること。なお、セレキシパグ及びその活性代謝物のタンパク結合率は高いため、透析は効果がないと考えられる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：抗血栓薬、血小板凝集抑制薬（ヘパリンを除く）、ATC コード：B01AC27

作用機序

本剤はプロスタサイクリン及びそのアナログと異なる選択的 IP 受容体作動薬である。セレキシパグは CES1 により活性代謝物に加水分解され、活性代謝物はセレキシパグより効力が約 37 倍高い。セレキシパグ及び活性代謝物は高い親和性を有する IP 受容体作動薬で、他のプロスタノイド受容体（EP₁～EP₄、DP、FP 及び TP）と比べて IP 受容体への選択性が高い。EP₁、EP₃、FP 及び

TP 受容体は消化管及び血管を収縮する型の受容体であるため、これらの受容体に対して非選択的であることは重要である。また、EP₂、EP₄、及び DP₁ 受容体は免疫抑制作用を誘導するため、これらの受容体に対して非選択的であることも重要である。

セレキシパグ及びその活性代謝物は、IP 受容体を刺激することにより血管拡張作用に加え、細胞増殖抑制作用及び線維化抑制作用を示す。セレキシパグはラットの PAH モデルで心臓及び肺のリモデリングを抑制し、肺血圧と末梢血圧を用量に比例して低下させ、これらの作用が肺における薬力学的効果をもたらすことを示唆している。セレキシパグは *in vitro* で IP 受容体の脱感作を誘導せず、ラットモデルでタキフィラキシーを誘導しない。

薬力学的作用

心臓電気生理学

健康被験者の thorough QT 試験で、本剤 1 回 800 µg 及び 1600 µg を 1 日 2 回反復投与した際、心再分極 (QTc 間隔) 又は心伝導 (PR 及び QRS 間隔) に影響は認められなかったが、心拍数に軽度の増加が認められた (心拍数のベースラインからの変化量のプラセボとの差が、本剤 1 回 800 µg 投与 1.5～3 時間後に 6～7 bpm、1 回 1600 µg 投与 1.5～3 時間後に 9～10 bpm 増加)。

血液凝固因子

第 I 相及び第 II 相試験で、本剤投与後に血漿中の von Willebrand's Factor (vWF) の軽度の減少が認められた ; vWF が基準値下限未満に減少することはなかった。

肺血行動態

第 II 相プラセボ対照二重盲検比較試験で、ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬を併用している WHO 機能分類クラス II～III の PAH 患者を対象に、本剤を 17 週間投与後の肺血行動態パラメータを評価した。患者ごとの最大耐用量まで漸増投与した際、本剤群 (1 回 200 µg 1 日 2 回の用量幅で最高用量 1 回 800 µg 1 日 2 回まで漸増 ; N=33) では、肺血管抵抗の平均値は 30.3% [95%信頼区間 (CI) : -44.7～-12.2% ; p=0.0045]、心係数 (治療効果の中央値) は 0.41 L/min/m² (95%CI : 0.10～0.71) であり、プラセボ群 (N=10) と比べてそれぞれ統計学的に有意な減少及び上昇を示した。

臨床的有効性及び安全性

PAH 患者における有効性

症候性 (WHO 機能分類クラス I～IV) PAH 患者 1156 例を対象とした、多施設共同、長期 (最大曝露期間 約 4.2 年)、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント駆動型、第 III 相試験で、本剤の PAH 進行に対する効果が確認された。患者をプラセボ群 (N=582) 又は本剤群 (N=574) にランダムに割り付けた。1 回 200 µg 1 日 2 回の用量幅、1 週間間隔で漸増し、患者ごとの維持用量を決定した (1 回 200～1600 µg 1 日 2 回)。

主要評価項目は、治験薬の最終投与までに morbidity/mortality イベントが最初に発現するまでの期間とした。Morbidity/mortality イベントは、死亡 (原因不問)、PAH 悪化による入院、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 悪化による非経口プロスタノイド療法

又は長期酸素療法の開始、あるいはその他の疾患進行として、ベースラインで WHO 機能分類クラスが II 又は III の患者において、6 分間歩行距離のベースラインからの短縮 (15%以上) 及び WHO 機能分類クラスの悪化、ベースラインで WHO 機能分類クラスが III 又は IV の患者において、6 分間歩行距離のベースラインからの短縮 (15%以上) 及び PAH 治療薬の追加が必要と定義した。

全てのイベントがイベント評価委員会により盲検下で確認された。

年齢の平均値は 48.1 歳 (18~80 歳) で、患者の大半は白人 (65.0%) 及び女性 (79.8%) であった。65 歳以上の患者は 17.9%、75 歳以上の患者は 1.1%であった。ベースラインにおいて、WHO 機能分類クラスは I が約 1%、II が約 46%、III が約 53%、IV が約 1%であった。

PAH 疾患分類では、特発性 PAH 又は遺伝性 PAH (58%) が最も多く、次いで結合組織病に伴う PAH (29%)、修復手術済みの単純先天性心疾患に伴う PAH (10%)、その他の PAH [薬物又は毒物誘発性の PAH (2%) 及び HIV 感染症の PAH (1%)] であった。

ベースラインにおいて、大半の患者 (80%) が PAH 治療薬を一定の用量で投与されており、その内訳は ERA が 15%、PDE-5 阻害薬が 32%、ERA 及び PDE-5 阻害薬の両方が 33%であった。

二重盲検での投与期間の中央値は、プラセボ群が 63.7 週間、本剤群が 70.7 週間であった。

本剤の維持用量は、200~400 µg の患者が 23%、600~1000 µg の患者が 31%、1200~1600 µg の患者が 43%であった。

本剤群 (1 回 200~1600 µg を 1 日 2 回投与) では、治験薬の最終投与の 7 日後までに morbidity/mortality イベントの発現が、プラセボ群と比較して 40%低下した [ハザード比 (HR) 0.60; 99%CI : 0.46~0.78 ; 片側 log rank 検定の p 値<0.0001] (図 1)。本剤の治療効果は、主に PAH 悪化による入院の減少とその他の疾患進行の減少に起因した (表 1)。

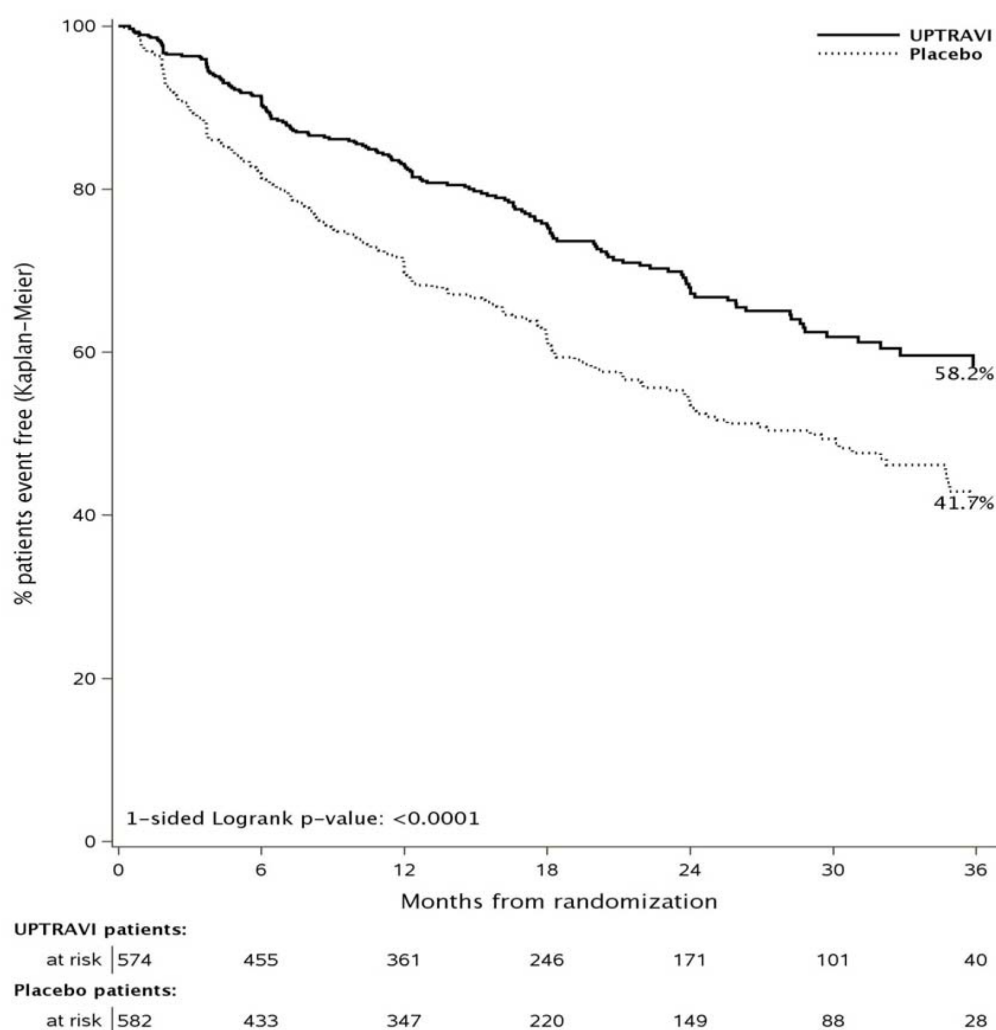


図1 最初の morbidity/mortality イベントが発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線

表1 アウトカムイベントの要約

評価項目及び統計量	イベントを発現した患者		本剤群とプラセボ群の比較			
	プラセボ群 (N=582)	本剤群 (N=574)	絶対リスク 低下	相対リスク 低下 (99%CI)	ハザード比 (99%CI)	P 値
morbidity/mortality イベント ^a	58.2%	41.7%	16.5%	40% (22%; 54%)	0.60 (0.46; 0.78)	< 0.0001
PAH 悪化による入院 ^b n (%)	109 (18.7%)	78 (13.6%)	5.1%	33% (2%; 54%)	0.67 (0.46; 0.98)	0.04
疾患進行 ^b n (%)	100 (17.2%)	38 (6.6%)	10.6%	64% (41%; 78%)	0.36 (0.22; 0.59)	< 0.0001
i.v./s.c. プロスタノイド 療法又は酸素療法 ^{b,c} n (%)	15 (2.6%)	11 (1.9%)	0.7%	32% (-90%; 76%)	0.68 (0.24; 1.90)	0.53
EOT+7 日後までの死亡 ^d n (%)	37 (6.4%)	46 (8.0%)	-1.7%	-17% (-107%; 34%)	1.17 (0.66; 2.07)	0.77
試験終了時までの死亡 ^d n (%)	105 (18.0%)	100 (17.4%)	0.6%	3% (-39%; 32%)	0.97 (0.68; 1.39)	0.42

CI=信頼区間; EOT=最終投与; i.v.=静脈内投与; s.c.=皮下投与

- (a) 36 ヶ月までにイベントを発現した患者の% = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier 推定値})$; Cox の比例ハザードモデルで推定したハザード比; unstratified 片側 log rank 検定の P 値
- (b) EOT+7 日後までに主要評価項目のイベントを発現した患者の% = Aalen-Johansen 法を用いて推定したハザード比; Gray 検定を用いた両側 P 値
- (c) 「肺移植又は心房中隔裂開術を必要とする場合」を含む (本剤群 1 例及びプラセボ群 2 例)
- (d) EOT+7 日後 (又は試験終了時) までにイベントを発現した患者の%; Cox の比例ハザードモデルで推定したハザード比; unstratified 片側 log rank 検定の P 値

最終投与+7 日後までの死亡数がプラセボ群よりも本剤群で多く、試験終了時までの死亡数に差がないことについて、数学モデルで検討したところ、この死亡数の不均衡は、PAH による死亡と非致死的事象の減少との中立的効果の仮定と一致した。

主要評価項目で認められたプラセボに対する本剤の有効性は、患者ごとの維持用量間で一貫し、これはあらかじめ定義した 3 つの維持用量のカテゴリのハザード比でも示されており (1 回 200~400 µg 1 日 2 回 : 0.60、1 回 600~1000 µg 1 日 2 回 : 0.53、1 回 1200~1600 µg 1 日 2 回 : 0.64)、全体の治療効果 (0.60) ととも一致していた。

主要評価項目における本剤の有効性は、年齢、性別、人種、PAH 疾患分類、地域、WHO 機能分類クラス、PAH 治療薬の併用 (単剤療法、ERA 又は PDE-5 阻害薬との 2 剤併用、3 剤併用) のサブグループ間で一貫していた。

副次評価項目として、最初の PAH による死亡又は PAH 悪化による入院までの期間を評価した。その結果、プラセボに対して本剤は相対リスクを 30%低下させた (ハザード比 0.70 ; 99%CI : 0.50~0.98 ; 片側 log rank 検定 $p=0.0031$)。36 ヶ月までにイベントを発現した患者は、本剤群 28.9%、プラセボ群 41.3%であり、絶対リスクは 12.4%低下した。

治療薬の最終投与までに最初に発現したイベントとして、PAH により死亡又は PAH 悪化による入院を発現した患者は、本剤群で 102 例 (17.8%)、プラセボ群で 137 例 (23.5%) であった。PAH による死亡は本剤群 16 例 (2.8%)、プラセボ群 14 例 (2.4%) で、PAH 悪化による入院は本剤群 86 例 (15.0%)、プラセボ群 123 例 (21.1%) であった。本剤群ではプラセボ群と比べて、最初の PAH 悪化による入院のリスクが低下した (ハザード比 0.67 ; 99%CI : 0.46~0.98 ; 片側 log rank 検定 $p=0.04$)。

試験終了時までに発現した死亡は、本剤群 100 例 (17.4%)、プラセボ群 105 例 (18.0%) であった (ハザード比 0.97 ; 99%CI : 0.68~1.39)。このうち、PAH による死亡は、本剤群 70 例 (12.2%)、プラセボ群 83 例 (14.3%) であった。

症状に関連する評価項目

副次評価項目として運動耐容能を評価した。ベースライン時の 6 分間歩行距離の中央値は、本剤群 376 m (範囲 : 90~482 m)、プラセボ群 369 m (範囲 : 50~515 m) であった。トラフ時 (投与後約 12 時間) に測定した 6 分間歩行距離のベースラインから投与 26 週目までの変化量の中央値において、プラセボに対する治療効果は 12.0 m であった (99%CI 1~24 m ; 片側 $p=0.0027$)。PAH 治療薬を併用していなかった患者では、トラフ時に測定したプラセボに対する治療効果は 34 m であった (99%CI : 10~63 m)。

GRIPHON 試験の一部の患者において、Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review

(CAMPHOR) 質問票を用いて QOL を評価した。その結果、ベースラインから 26 週までの有意な治療効果は認められなかった。

小児

欧州医薬品庁は、肺高血圧症治療の 1 つ以上のサブセットを含む小児患者を対象とした本剤の試験結果を提出する義務を猶予した（小児への適用に関する情報は、4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態特性

主に健康被験者を対象として、セレキシパグ及びその活性代謝物の薬物動態試験を実施した。セレキシパグ及びその活性代謝物の薬物動態では、単回投与では 800 µg まで、反復投与では 1 回 1800 µg 1 日 2 回までの用量で用量比例性が認められた。反復投与後、セレキシパグ及びその活性代謝物は 3 日以内に定常状態に達し、血漿中で蓄積性は認められなかった。

健康被験者で、定常状態における曝露量（1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積）の被験者間変動は、セレキシパグが 43%、活性代謝物が 39%で、被験者内変動はセレキシパグが 24%、活性代謝物が 19%であった。

定常状態におけるセレキシパグ及び活性代謝物の曝露量は、PAH 患者と健康被験者で同程度であった。PAH 患者におけるセレキシパグ及び活性代謝物の薬物動態は、疾患重症度に影響されず、経時的变化はなかった。

吸収

セレキシパグは速やかに吸収され、肝で CES1 により活性代謝物に加水分解される。

本剤の経口投与後、セレキシパグは 1～3 時間で、活性代謝物は 3～4 時間で最高血漿中濃度に到達する。

ヒトにおけるセレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティは約 49%であった。活性代謝物の血漿中濃度は経口投与と静脈内投与では同程度であったので、この絶対的バイオアベイラビリティの減少は主にセレキシパグの初回通過効果に起因していると考えられる。

本剤 400 µg を食後に単回投与後のセレキシパグの曝露量は、絶食時投与と比較して、白人被験者で 10%増加し、日本人被験者で 15%減少したが、活性代謝物の曝露量は白人被験者で 27%減少し、日本人被験者で 12%減少した。食後投与と比べて絶食時投与で有害事象の発現例数が多かった。

分布

セレキシパグ及びその活性代謝物は、血漿タンパクとの結合率が高い（血漿タンパク結合率は約 99%、アルブミンと α1-酸性糖タンパクの結合率は同程度）。定常状態でのセレキシパグの分布容積は 11.7 L であった。

生体内変換

セレキシパグは CES1 によりアシルスルホンアミドが酵素的加水分解され、活性代謝物に変換

される。CYP3A4 及び CYP2C8 が介する酸化代謝により、水酸化物及び脱アルカリ化物が生成される。UGT1A3 及び UGT2B7 は、活性代謝物のグルクロン酸抱合に関与する。活性代謝物以外で、セレキシパグに関連する物質の総量の 3%を超えるヒト血漿中での循環代謝物はなかった。健康被験者及び PAH 患者のいずれにおいても、定常状態での活性代謝物の曝露量はセレキシパグの曝露量より約 3～4 倍高い。

排泄

セレキシパグの排泄は主に代謝を介して行われ、終末相の半減期の平均値は 0.8～2.5 時間である。活性代謝物の半減期は 6.2～13.5 時間である。セレキシパグの全身クリアランスは 17.9 L/hr である。健康被験者においては、投与後 5 日目に完全に排泄され、主な排泄経路は糞中（投与量の 93%）で、尿中排泄は投与量の 12%であった。

特別な集団

健康被験者又は PAH 患者において、性別、人種、年齢又は体重は、セレキシパグ及びその活性代謝物の薬物動態に臨床的意義のある影響を与えなかった。

腎障害

高度腎障害患者（推定糸球体濾過率 $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）では、セレキシパグ及びその活性代謝物の曝露量（最高血漿中濃度及び血漿中濃度－時間曲線下面積）が 1.4～1.7 倍に増加した。

肝障害

セレキシパグの曝露量は、健康被験者と比べて、軽度肝障害患者（Child-Pugh 分類 A）で 2 倍、中等度肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）で 4 倍に増加した。活性代謝物の曝露量は軽度肝障害患者ではほとんど変化しなかったが、中等度肝障害患者では 2 倍に増加した。本剤を投与した高度肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）は 2 例のみであり、これら 2 例のセレキシパグ及び活性代謝物の曝露量は、中等度肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）と同程度であった。

肝障害患者の試験におけるモデリング及びシミュレーションのデータに基づくと、中等度肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）の 1 日 1 回投与後の定常状態でのセレキシパグの曝露量は、健康成人の 1 日 2 回投与後に比べて約 2 倍高いと推定され、活性代謝物では同程度と推定された。高度肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）の 1 日 1 回投与後の定常状態での曝露量は、中等度患者の 1 日 1 回投与後と同程度と推定された。

5.3 非臨床安全性データ

げっ歯類の反復投与毒性試験で、過剰な薬理作用による強度の血圧低下が、一過性の臨床症状を引き起こし、摂餌量を減少させ、体重の増加を抑制した。成犬及び幼若犬で、セレキシパグ投与後の主な標的器官が小腸及び骨／骨髄であることが確認された。幼若犬で大腿部及び／又は脛骨の骨端成長板の閉鎖遅延が認められた。無毒性量は確認できなかった。幼若犬で、腸管蠕動へのプロスタサイクリンに関連した作用により、腸重積が散発的に認められた。活性代謝物の IP 受

容体への効力で補正した安全域は、ヒトに治療用量を投与した際の曝露量の2倍（全体曝露量に基づく）であった。マウス又はラット毒性試験では腸重積は認められなかった。イヌの腸重積に対する種特異的な感受性を考慮すると、この所見はヒトに直結するものではないと推察される。

イヌの試験で、骨形成の亢進と関連する骨髄変化が見られ、イヌのEP₄受容体活性化による作用と考えられる。セレキシパグ又はその活性代謝物は、ヒトEP₄受容体に対してアゴニスト作用を示さないため、これらの所見は種特異的でヒトに直結するものではないと考えられる。

過去の遺伝毒性試験の全てのエビデンスに基づく、セレキシパグ及びその活性代謝物に遺伝毒性はない。

2年間のがん原性試験において、セレキシパグ投与によりマウスの甲状腺腫瘍及びラットのライディッヒ細胞腫の増加が認められた。この作用機序はげっ歯類に特異的である。2年間のがん原性試験において、ラットでのみ網膜の小動脈の蛇行が認められた。発現機序としては、長期血管拡張とそれに伴う眼血行動態の変化によると考えられる。セレキシパグ投与による病理組織学的所見が他にも認められたが、ヒトでの最大曝露量を大きく超過する曝露量でのみ認められたため、ヒトにほとんど直結しないことが示唆される。

ラットの生殖発生毒性試験で、治療用量での曝露量の173倍を超える曝露量（全体曝露量に基づく）で、性周期の延長により交配までの日数の増加が認められ、無影響量は治療用量での曝露量の30倍を超えていた。他の生殖に関するパラメータでは影響が認められなかった。

セレキシパグはラット及びウサギで催奇性を示さなかった（全体の曝露量に基づく、治療用量でのセレキシパグの曝露量の13倍及び活性代謝物の43倍を超える曝露量）。生殖発生に対するIP受容体に関連した作用の安全域は、IP受容体の効力で補正すると、生殖能で20、胚・胎児発生でラットが5、ウサギが1であった。ラットの出生前及び出生後の発生試験において、母体の機能及び生殖能にセレキシパグ投与の影響は認められなかった。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

錠剤の核部分

マンニトール (E421)
トウモロコシデンプン
低置換ヒドロキシプロピルセルロース
ヒドロキシプロピルセルロース
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング剤

ウプトラビ200 µg 錠:

ヒプロメロース
プロピレングリコール
二酸化チタン (E171)
黄色酸化鉄 (E172)

カルナウバロウ

ウブトラビ 400 μ g 錠 :

ヒプロメロース

プロピレングリコール

二酸化チタン (E171)

赤色酸化鉄 (E172)

カルナウバロウ

ウブトラビ 600 μ g 錠 :

ヒプロメロース

プロピレングリコール

二酸化チタン (E171)

赤色酸化鉄 (E172)

黒色酸化鉄 (E172)

カルナウバロウ

ウブトラビ 800 μ g 錠 :

ヒプロメロース

プロピレングリコール

二酸化チタン (E171)

黄色酸化鉄 (E172)

黒色酸化鉄 (E172)

カルナウバロウ

ウブトラビ 1000 μ g 錠 :

ヒプロメロース

プロピレングリコール

二酸化チタン (E171)

赤色酸化鉄 (E172)

黄色酸化鉄 (E172)

カルナウバロウ

ウブトラビ 1200 μ g 錠 :

ヒプロメロース

プロピレングリコール

二酸化チタン (E171)

黒色酸化鉄 (E172)

赤色酸化鉄 (E172)

カルナウバロウ

ウプトラビ 1400 µg 錠 :

ヒプロメロース

プロピレングリコール

二酸化チタン (E171)

黄色酸化鉄 (E172)

カルナウバロウ

ウプトラビ 1600 µg 錠 :

ヒプロメロース

プロピレングリコール

二酸化チタン (E171)

黒色酸化鉄 (E172)

赤色酸化鉄 (E172)

黄色酸化鉄 (E172)

カルナウバロウ

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

3 年

6.4 貯法に関する特別な注意

貯法に関する特別な注意はない。

6.5 容器・包装単位

ポリアミド／アルミニウム／高密度ポリエチレン／乾燥剤入りポリエチレン／アルミシートの
高密度ポリエチレンブリスターパック

Uptravi 200 µg フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 10 又は 60 錠入りの箱、若しくは 140 錠入りの箱（用量調節用）

Uptravi 400、600、800、1000、1200、1400、及び 1600 µg フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 60 錠入りの箱

全ての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

廃棄に関する特別な要件はない。

7. 販売承認取得者

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
United Kingdom

8. 販売承認番号

EU/1/15/1083/001

EU/1/15/1083/002

EU/1/15/1083/003

EU/1/15/1083/004

EU/1/15/1083/005

EU/1/15/1083/006

EU/1/15/1083/007

EU/1/15/1083/008

EU/1/15/1083/009

EU/1/15/1083/010

9. 国際誕生日／承認更新日

国際誕生日：

10. 本文書の改訂日

本医薬品の詳細な情報は、European Medicines Agency のウェブサイトに掲載している。

<http://www.ema.europa.eu>

1.7 同種同効品一覧表

NS-304（セレキシパグ錠）の効能・効果は肺動脈性肺高血圧症（PAH）である。現在使用されている PAH 治療薬は、PAH の発症機序に関連するとされるプロスタサイクリン（PGI₂）を介する経路、エンドセリン（ET）を介する経路及び一酸化窒素（NO）を介する経路のいずれかを標的にしている。そこで、これらの経路を標的とする PAH 治療薬をセレキシパグ錠の同種同効薬とした。

まず、PGI₂ を介する経路については、非プロスタノイド構造の PGI₂ 受容体作動薬であるセレキシパグ錠と PGI₂ 製剤のエポプロステノールナトリウム静注用を表 1.7-1 に、PGI₂ 誘導体制剤のイロprost吸入剤、トレprostチニル注射液及びベラprostナトリウム徐放錠を表 1.7-2 に示す。

次に、ET を介する経路を標的とする ET 受容体拮抗薬のマシテンタン錠、アンブリセンタン錠及びボセンタン水和物錠を表 1.7-3 に、NO を介する経路を標的とする可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬のリオシグアト錠並びにホスホジエステラーゼ 5 阻害薬のタダラフィル錠及びシルデナフィルクエン酸塩錠を表 1.7-4 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表〔PGI₂を介する経路(1)〕 (1/8)

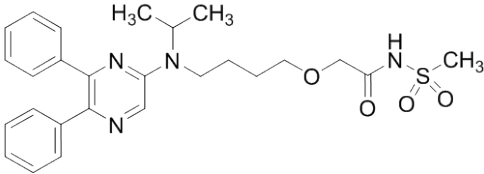
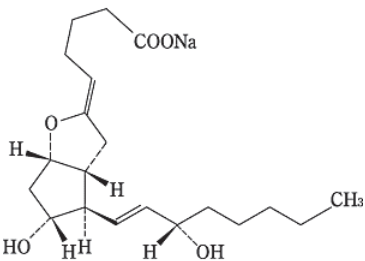
	セレキシパグ錠	エボprostenoールナトリウム静注用
一般の名称	セレキシパグ	エボprostenoールナトリウム
販売名	ウブトラビ錠 0.2 mg／ウブトラビ錠 0.4 mg	静注用フローラン 0.5 mg／静注用フローラン 1.5 mg
会社名	日本新薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日		1999年1月 (0.5 mg)、2001年3月 (1.5 mg)
薬価収載年月日		1999年4月 (0.5 mg)、2001年7月 (1.5 mg)
効能追加		2004年6月
再評価年月日		
再審査年月日		2011年12月
規制区分		劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	錠剤（フィルムコーティング錠） ウブトラビ錠 0.2 mg：1錠中にセレキシパグ 0.2 mg を含有する。 ウブトラビ錠 0.4 mg：1錠中にセレキシパグ 0.4 mg を含有する。	注射剤（凍結乾燥注射剤） 静注用フローラン0.5 mg：1バイアル中にエボprostenoールナトリウム0.531 mg （エボprostenoールとして0.5 mg） 静注用フローラン1.5 mg：1バイアル中にエボprostenoールナトリウム1.593 mg （エボprostenoールとして1.5 mg）
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 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可否を検討すること。	肺動脈性肺高血圧症 効能・効果に関連する使用上の注意 (1)本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。 (2)先天性短絡性心疾患に伴う肺高血圧症については、Eisenmenger症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。 (3)本剤は他の血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。 (4)原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。

表 1.7-1 同種同効品一覧表〔PGI₂を介する経路(1)〕 (2/8)

	セレキシパグ錠	エボprostenoールナトリウム静注用
用法・用量	通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2 mg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0.2 mg 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1.6 mg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。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 投与初期に頭痛、下痢等の副作用が多く報告されているため、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。 2. 忍容性に問題があり減量する場合は、原則として1回0.2 mg ずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、8日以上の間隔で忍容性を確認しながら漸増すること。 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。 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。 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。〔「薬物動態」の項参照〕	用量設定（投与開始時） 本剤は専用溶解液を用いて溶解し、通常、成人にはエボprostenoールとして1分間当たり2 ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を十分観察しながら15分以上の間隔をおいて1～2 ng/kg/分ずつ増量し、10 ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。 最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には15分以上の間隔をおいて2 ng/kg/分ずつ減量すること。 継続投与 その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を観察しながら15分以上の間隔をおいて1～2 ng/kg/分ずつ増減する。 用法・用量に関連する使用上の注意 (1)本剤は、常に静注用フローラン専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。（他の注射剤、輸液等との配合あるいは混合によりpHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。） (2)本剤による重篤な副作用は、投与開始時の最小の投与速度である2 ng/kg/分でも発現するおそれがあり、また本剤による副作用の多くが最適投与速度を決定するまでの間に発現しているため、その間は患者の症状、血圧、心拍数、血行動態等を十分観察すること。 (3)最適投与速度を決定する際に、肺動脈圧の低下のみを目安にしないこと。（臨床試験において、用量設定期（投与開始時）には心拍出量は増加するが、肺動脈圧は低下しないことが認められており、過量投与となる可能性がある。） (4)投与開始後1日間は、血圧低下等血行動態の変化による副作用の発現を防ぐため患者の安静を保つこと。 (5)投与中及び投与中止の際の急激な減量により肺高血圧症状が増悪するおそれがあるので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、1日当たり2 ng/kg/分以下で徐々に減量すること。また、重篤な副作用の発現等、本剤を直ちに中止すべきと判断した場合でも、可能な限り徐々に減量し、急に中止しないこと。 (6)本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。 (7)小児等においては使用経験が少なく、用法・用量が確立していない。

表 1.7-1 同種同効品一覧表〔PGI₂を介する経路(1)〕 (3/8)

	セレキシパグ錠	エボprostエノールナトリウム静注用
警告		(1)過度の血圧低下、低血圧性ショック、徐脈、意識喪失・意識障害等の重大な副作用が認められているので、本剤の投与は患者の状態を十分観察しながら行うこと。 (2)本剤の使用にあたっては、【用法・用量】、「用法・用量に関連する使用上の注意」を遵守すること。 1)本剤は常に静注用フローラン専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。〔pHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。〕 2)外国で長期投与後の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.重度の肝障害患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕 「薬物動態」の項参照] 3.肺静脈閉塞性疾患を有する肺高血圧症の患者〔本剤の血管拡張作用により、肺水腫を誘発するおそれがある。〕	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)右心不全の急性増悪時の患者〔本剤の血管拡張作用によりその病態をさらに悪化させるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。〕 (3)重篤な左心機能障害のある患者〔本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。〕 (4)重篤な低血圧の患者〔本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。〕 (5)用量設定期（投与開始時）に肺水腫が増悪した患者〔「副作用」の項参照〕
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)低血圧の患者〔本剤の血管拡張作用により、血圧を更に低下させるおそれがある。〕 (2)出血傾向並びにその素因のある患者〔本剤の血小板凝集抑制作用により、出血傾向を助長するおそれがある。〕 「相互作用」の項参照] (3)軽度又は中等度の肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することが認められている。〕 「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照] (4)重度の腎障害のある患者（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、透析中の患者への使用経験はない。〕 「薬物動態」の項参照] (5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2.重要な基本的注意 (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。 (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。 (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、血流量減少、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。 (4)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。	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)高度に全肺血管抵抗が上昇（40 mmHg・分/L以上）している患者〔全肺血管抵抗が40 mmHg・分/L以上を示し原発性肺高血圧症の末期と考えられる症例で、重大な副作用（血圧低下及び徐脈）を発現し死亡に至った報告があるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。〕 (2)低血圧（収縮期血圧100 mmHg以下）の患者〔本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。〕 (3)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (4)妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (5)小児等〔「小児等への投与」の項参照〕 2.重要な基本的注意 (1)本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要なので、緊急時に十分措置できる医療施設及び肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。 (2)長期間にわたって持続注入する際には注射部位からの感染、敗血症があらわれることがあるので、注射部位を常に清潔に保つこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表〔PGI₂を介する経路(1)〕 (4/8)

	セレキシパグ錠	エボprostenoールナトリウム静注用												
使用上の注意 (続き)	3.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。 併用注意（併用に注意すること）													
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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 E₁、E₂、I₂誘導体制剤等</td><td>これらの薬剤との併用により、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。</td><td>相互に降圧作用を増強することが考えられる。</td></tr><tr><td>抗凝血剤 ワルファリン等 抗血栓溶解剤 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 E₁、E₂、I₂誘導体制剤 非ステロイド性抗炎症剤等</td><td>これらの薬剤との併用により、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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>ロピナビル・リトナビル</td><td>ロピナビル・リトナビル配合錠との併用で、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり〔「薬物動態」の項参照〕、本剤の副作用が発現するおそれがある。</td><td>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、本剤の代謝が抑制されると考えられる。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、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 ワルファリン等 抗血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤 非ステロイド性抗炎症剤等	これらの薬剤との併用により、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。	ロピナビル・リトナビル	ロピナビル・リトナビル配合錠との併用で、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり〔「薬物動態」の項参照〕、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、本剤の代謝が抑制されると考えられる。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
	降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、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 ワルファリン等 抗血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤 非ステロイド性抗炎症剤等	これらの薬剤との併用により、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。											
ロピナビル・リトナビル	ロピナビル・リトナビル配合錠との併用で、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり〔「薬物動態」の項参照〕、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、本剤の代謝が抑制されると考えられる。												
3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）														
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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 利尿剤 プロスタグランジン E₁、E₂、I₂誘導体制剤等</td><td>これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若しくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。</td><td>相互に降圧作用を増強することが考えられる。</td></tr><tr><td>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 E₁、E₂、I₂誘導体制剤 非ステロイド性抗炎症剤等</td><td>これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。</td><td>相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。</td></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>一過性であるが、ジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されているので注意すること。</td><td>機序不明</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若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 ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤 非ステロイド性抗炎症剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。	ジゴキシン	一過性であるが、ジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されているので注意すること。	機序不明	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若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 ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤 非ステロイド性抗炎症剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。												
ジゴキシン	一過性であるが、ジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されているので注意すること。	機序不明												

表 1.7-1 同種同効品一覧表〔PGI₂を介する経路(1)〕 (5/8)

	セレキシパグ錠	エボprostenoールナトリウム静注用
使用上の注意 (続き)	4.副作用 国内臨床試験において、肺動脈性肺高血圧症患者 37 例中 37 例 (100.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 27 例 (73.0%)、下痢、顎痛 各 17 例 (45.9%)、悪心 14 例 (37.8%)、潮紅 12 例 (32.4%)、筋肉痛 7 例 (18.9%)、低血圧、関節痛、倦怠感、ほてり 各 6 例 (16.2%)、四肢痛 5 例 (13.5%)、背部痛、嘔吐 各 4 例 (10.8%) であった。 海外臨床試験において、肺動脈性肺高血圧症患者 575 例中 515 例 (89.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 353 例 (61.4%)、下痢 207 例 (36.0%)、悪心 155 例 (27.0%)、顎痛 143 例 (24.9%)、筋肉痛 80 例 (13.9%)、嘔吐 78 例 (13.6%)、四肢痛 77 例 (13.4%)、潮紅 67 例 (11.7%) であった。 (承認時) 副作用の発現頻度は、国内及び海外での臨床試験の結果を合わせて算出した。国内及び海外での臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用を頻度不明とした。 (1)重大な副作用 1)低血圧 過度の血圧低下 (低血圧 (2.6%)、起立性低血圧 (0.8%) 等) 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。 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。 3)甲状腺機能異常 甲状腺機能異常 (甲状腺機能亢進症 (0.5%)、甲状腺機能低下症 (0.5%) 等) 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。	4.副作用 国内： 原発性肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、安全性判定対象症例 20 例中、副作用が報告されたのは 14 例であり、主な副作用は頭痛 (6 例)、潮紅 (5 例)、血圧低下、嘔気・嘔吐 (各 3 例)、徐脈、意識喪失 (各 2 例)、低血圧性ショック、尿量減少 (各 1 例) であった。 膠原病に伴う肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、安全性判定対象症例 15 例中、副作用が報告されたのは 13 例であり、主な副作用は潮紅 (11 例)、顎痛、頭痛 (各 8 例) であった。 使用成績調査において、安全性判定対象症例 680 例中、副作用が報告されたのは 247 例であり、主な副作用は潮紅 (50 例)、頭痛 (45 例)、出血、下痢、低血圧 (各 33 例)、顎痛 (32 例) であった (再審査終了時)。 海外： 用量設定期 (投与開始時) 海外臨床試験及び臨床研究において、総症例 391 例中、報告された主な有害事象 (副作用) は潮紅 (58%)、頭痛 (49%)、嘔気・嘔吐 (32%)、低血圧 (16%) であった。 継続投与期 原発性肺高血圧症を対象とする米国比較臨床試験において、本剤投与群総症例 52 例中、既存療法群総症例 54 例との発現頻度差 10%以上で報告された主な有害事象は頭痛 (83%)、嘔気・嘔吐 (67%)、顎痛 (54%)、潮紅 (42%)、下痢 (37%)、悪寒・発熱・敗血症・インフルエンザ様症状 (25%)、不安・神経過敏・振戦 (21%) であった。 膠原病 (全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群等) に伴う肺高血圧症を対象とする米国比較臨床試験において、本剤投与群総症例 56 例中、既存療法群総症例 55 例との発現頻度差 10%以上で報告された主な有害事象は疼痛・頸部痛・関節痛 (84%)、顎痛 (75%)、食欲不振 (66%)、下痢 (50%)、頭痛 (46%) であった。 (1)重大な副作用^{注1)} 1)過度の血圧低下や過度の徐脈に引き続き、意識喪失等のショック状態 (2.4%)、尿量減少 (0.4%) 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、減量又は投与中止に加え輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物の投与等の適切な処置を行うこと。 2)肺水腫 (0.7%) があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止すること。〔肺静脈閉塞を有する患者では、本剤の投与により、特に用量設定期 (投与開始時) に肺静脈閉塞に由来する肺水腫を増悪させることがある。〕 3)甲状腺機能亢進症 (2.0%) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表〔PGI₂を介する経路(1)〕 (6/8)

	セレキシパグ錠				エボprostenoールナトリウム静注用			
使用上の注意 (続き)	(2)その他の副作用				(2)その他の副作用			
	頻度 種類	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明			
	血液		貧血		ヘモグロビン減少			
	代謝異常		食欲減退、体液貯留					
	精神神経系	頭痛、浮動性めまい	失神、不眠症、傾眠、灼熱感、体位性めまい、錯感覚、嗜眠	感覚鈍麻、味覚消失、片頭痛				
	眼		眼痛、霧視、羞明	流涙増加				
	耳		回転性めまい、耳鳴					
	循環器	潮紅	ほてり、動悸	右室不全、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）、心室性期外収縮				
	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、悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、胃炎、排便回数増加、便秘	口内乾燥、消化性潰瘍、胃拡張				
	肝臓		肝酵素上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加				
	皮膚		紅斑、発疹、そう痒症、光線過敏性反応	脱毛症、多汗症				
	筋骨格系	顎痛、筋肉痛、四肢痛、関節痛	背部痛、筋骨格痛、頸部痛、筋痙縮、骨痛、顎関節症候群、関節腫脹、四肢不快感、筋骨格硬直	筋力低下、重感、筋肉疲労、開口障害				
	腎臓			腎機能障害				
	その他		疲労、無力症、疼痛、末梢性浮腫、倦怠感、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、体重減少	異常感、脊椎痛、胃腸炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒	血中甲状腺刺激ホルモン減少			

	1～10%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
循環器	潮紅、動悸、低血圧	徐脈、頻脈、蒼白	腹水
消化器	下痢、腹痛、悪心・嘔吐	心窩部不快感、消化不良	口内乾燥
筋骨格	顎痛、関節痛	胸痛、骨痛、背痛	筋肉痛
精神神経系	頭痛、手のしびれ、感覚鈍麻	めまい、振戦、異常感覚	不安、神経過敏、激越、感覚過敏
呼吸器		呼吸困難	
血液	血小板減少、出血（肺出血、消化管出血、鼻出血等）		
皮膚	発疹	発汗	
全身症状	胸部絞扼感、疼痛	全身倦怠感、悪寒、発熱	インフルエンザ様症状

注1) 頻度については国内臨床試験及び使用成績調査結果より算出した。

注2) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

表 1.7-1 同種同効品一覧表〔PGL₂を介する経路(1)〕 (7/8)

	セレキシパグ錠	エボプロステノールナトリウム静注用									
使用上の注意 (続き)	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので慎重に投与すること。 [「薬物動態」の項参照]	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので慎重に投与すること。									
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[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。]	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[類薬の動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]									
	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。									
	8.過量投与 徴候、症状：海外において、本剤を1回 3.2 mg 投与された患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある。 処置：本剤の過量投与が疑われた場合、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。本剤は蛋白結合率が高いため、透析が有効である可能性は低い。	8.過量投与 徴候、症状：一般的に本剤の過量投与後には過度の薬理学的効果があらわれる結果として、過度の血圧低下、意識消失等の事象が発現する。 処置：減量または投与中止に加え、輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物を投与するなど必要な対症療法を行うこと。投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化または再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とした後に中止すること。									
	9.適用上の注意 薬剤交付時： 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報告されている。]	9.適用上の注意 (1)投与経路：本剤は静脈内投与にのみ使用すること。 (2)調製時： 1)無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。 2)静注用フローラン専用溶解液は保存剤を含まないため、専用溶解液の残液は廃棄すること。 (3)調製後溶液の保存及び取扱い： 1)調製後は溶液中の有効成分が徐々に分解するため、調製後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存(2～8℃)すること。 2)調製後、冷蔵保存する場合は8日間(192時間)を超えないこと。 3)静注用フローラン専用溶解液及び調製後溶液を凍結させないこと。凍結した場合には、溶解後も使用しないこと。 4)調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の有無に関わらず、以下の設定温度毎に規定された時間内で投与を終了すること。また、投与中も遮光することが望ましい。 <table><tr><td>設定温度</td><td>投与終了までの時間</td></tr><tr><td>25℃以下</td><td>72時間以内</td></tr><tr><td>30℃以下</td><td>48時間以内</td></tr><tr><td>35℃以下</td><td>24時間以内</td></tr><tr><td>40℃以下</td><td>12時間以内</td></tr></table> 5)一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。	設定温度	投与終了までの時間	25℃以下	72時間以内	30℃以下	48時間以内	35℃以下	24時間以内	40℃以下
設定温度	投与終了までの時間										
25℃以下	72時間以内										
30℃以下	48時間以内										
35℃以下	24時間以内										
40℃以下	12時間以内										

表 1.7-1 同種同効品一覧表〔PGI₂を介する経路(1)〕 (8/8)

	セレキシバグ錠	エボprostenoールナトリウム静注用
使用上の注意 (続き)		(4)投与時： 1)本剤は、常に静注用フローラン専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。 2)調製後溶液のpHは高く、薬液が血管外に漏れると組織障害を起こすおそれがあるので、薬液が血管外へ漏れないように慎重に投与すること。 3)継続投与により、注射部炎症反応（静脈炎、血管痛）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には注射部位を変更する等の処置を行うこと。 4)本剤の血漿中半減期は非常に短いため、精密持続点滴装置の注射液を新たにセットする場合又は注射部位を変更する場合は、速やかに行うこと。 5)精密持続点滴装置の誤操作により、過量投与となる可能性があるため、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多若しくは不足となる可能性があるため、注射液と精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。（投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。） 6)カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるため、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等）には、至急適切な処置を行うこと。
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。また、瓶包装は、使用後密栓すること。	
承認条件		1)今後、再審査期間中において臨床効果、副作用、予後等に関して適切な情報を収集するため、調査協力の得られた全投与症例を対象とした市販後調査を実施すること。 2)本剤の適正使用及び対象患者の選択に関して、医療機関に対し必要な情報提供を確実にすること。また、海外の情報を積極的に収集し提供すること。
添付文書作成日		2016 年 4 月改訂（第 16 版）
備考		

表 1.7-2 同種同効品一覧表 [PGI₂ を介する経路(2)] (1/11)

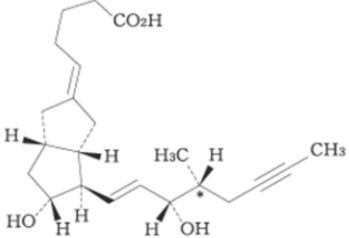
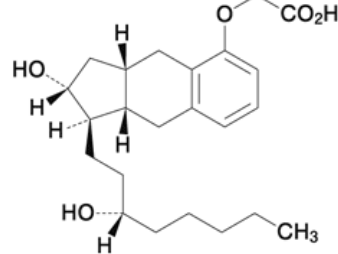
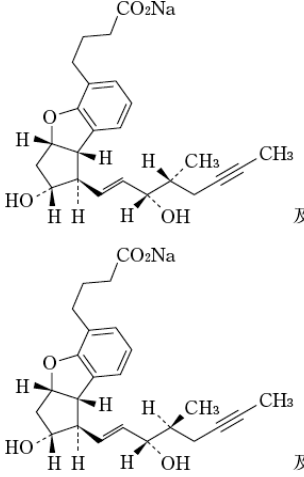
	イロprost吸入剤	トレprostチニル注射液	ベラprostナトリウム徐放錠
一般の名称	イロprost	トレprostチニル	ベラprostナトリウム
販売名	ベンテイビス吸入液 10 µg	トレprost注射液 20 mg／トレprost注射液 50 mg／ トレprost注射液 100 mg／トレprost注射液 200 mg	ケアロード LA 錠 60 µg
会社名	バイエル薬品株式会社	持田製薬株式会社	東レ株式会社
承認年月日	2015 年 9 月	2014 年 3 月	2007 年 10 月
薬価収載年月日	薬価基準未収載 (2015 年 10 月時点)	2014 年 9 月	2007 年 12 月
効能追加			
再評価年月日			
再審査年月日			2015 年 6 月
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	 及び C*位エピマー		 及び鏡像異性体 及び鏡像異性体
剤形・含量	吸入液剤 1 アンプル (1 mL) 中、イロprost 0.010 mg 含有	注射剤 (水性注射剤) トレprost注射液 20 mg : 1 バイアル (20 mL) 中トレprostチニル 20 mg 含有 トレprost注射液 50 mg : 1 バイアル (20 mL) 中トレprostチニル 50 mg 含有 トレprost注射液 100 mg : 1 バイアル (20 mL) 中トレprostチニル 100 mg 含有 トレprost注射液 200 mg : 1 バイアル (20 mL) 中トレprostチニル 200 mg 含有	錠剤 (徐放錠) 1 錠中に日局ベラprostナトリウムを 60 µg 含有する。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 [PGI₂ を介する経路(2)] (2/11)

	イロprost吸入剤	トレprostチニル注射液	ベラprostナトリウム徐放錠
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 効能・効果に関連する使用上の注意 (1)WHO 機能分類クラス I における有効性及び安全性は確立していない。 (2)本剤の使用にあたっては、最新の肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。	肺動脈性肺高血圧症 (WHO機能分類クラスII、III及びIV) 効能・効果に関連する使用上の注意 1. 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。 2. 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger 症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。 3. 本剤は経口肺血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。 4. 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び膠原病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。	肺動脈性肺高血圧症 効能・効果に関連する使用上の注意 (1)原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。 (2)肺高血圧症のWHO機能分類クラスIV*の患者における有効性・安全性は確立していない。また、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善がみられない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 ※ WHO 機能分類は NYHA (New York Heart Association) 心機能分類を肺高血圧症に準用したものである。(末尾の「参考」の項参照)
用法・用量	通常、成人にはイロprostとして初回は1回 2.5 µg をネブライザを用いて吸入し、忍容性を確認した上で2回目以降は1回 5.0 µg に増量して1日6～9回吸入する。1回 5.0 µg に忍容性がない場合には、1回 2.5 µg に減量する。 用法・用量に関連する使用上の注意 (1)本剤を吸入以外の経路で投与しないこと。 (2)吸入間隔は少なくとも2時間以上あけること。 (3)本剤の吸入にはI-neb AAD ネブライザを使用すること。〔適用上の注意〕の項参照] (4)肝障害のある患者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、1回 2.5 µg を通常よりも長い吸入間隔(最大1日6回)で投与し始め、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。1回 5.0 µg に増量する際にも通常よりも長い吸入間隔(最大1日6回)で投与し、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照] (5)透析を受けている腎不全患者又は腎障害のある患者(クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 以下)では、排泄が遅延するおそれがあるので、1回 2.5 µg を通常よりも長い吸入間隔(最大1日6回)で投与し始め、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。1回 5.0 µg に増量する際にも通常よりも長い吸入間隔(最大1日6回)で投与し、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]	通常、成人にはトレprostチニルとして 1.25 ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625 ng/kg/分に減量する。患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の4週間は、1週間あたり最大 1.25 ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて1週間あたり最大 2.5 ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1週間あたり 1.25 又は 2.5 ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。 用法・用量に関連する使用上の注意 1. 投与開始時及び投与速度調節の際は患者の症状をよく観察し、心拍数、血圧等血行動態の変化による副作用の発現に留意し、異常が認められた場合には本剤の減量など適切な処置を行うこと。 2. 肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるので、突然の投与中止又は急激な減量を避けること。 3. 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。 4. 本剤の消失半減期は 0.8～4.6 時間であるため、長時間投与を中止した後再開する場合には投与速度を再設定すること。	通常、成人には、ベラprostナトリウムとして1日 120 µg を2回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状(副作用)を十分観察しながら漸次増量する。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日 360 µg までとし、2回に分けて朝夕食後に経口投与する。 用法・用量に関連する使用上の注意 肺動脈性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 [PGI₂ を介する経路(2)] (3/11)

	イロprost吸入剤	トレprostチニル注射液	ベラprostナトリウム徐放錠
用法・用量（続き）		5. 本剤の投与経路を変更する場合は、原則、同一用量で変更し、変更後は患者の症状をよく観察すること。 6. 肝障害のある患者において、本剤の血中濃度が上昇するため、0.625 ng/kg/分から投与を開始し、慎重に増量すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照） 7. 国内外において 290 ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため、290 ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること。	
警告		外国で本剤の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）	
禁忌 （次の患者には投与しないこと）	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)出血している又は出血リスクが高い患者（活動性消化管潰瘍、外傷、頭蓋内出血等）〔本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長するおそれがある。〕 (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。〕 (4)重度の冠動脈疾患又は不安定狭心症の患者、6ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者、医師の管理下でない非代償性心不全のある患者、重度の不整脈のある患者、3ヵ月以内に脳血管障害（一過性脳虚血発作、脳卒中等）を発症した患者、肺高血圧症に関連しない心機能障害を伴う先天性又は後天性心臓弁疾患のある患者〔これらの患者における安全性は確立していない。〕	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 右心不全の急性増悪時の患者〔本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがあるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。〕 3. 重篤な左心機能障害を有する患者〔本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。〕 4. 重篤な低血圧患者〔本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。〕	(1)出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、咯血、眼底出血等）〔出血を増大するおそれがある。〕 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)気道疾患（急性気管支炎、急性肺感染症、慢性閉塞性肺疾患又は重度の気管支喘息等）を合併している患者〔気管支痙攣が誘発されるおそれがある。〕 (2)低血圧の患者〔本剤の血管拡張作用により、低血圧をさらに悪化させるおそれがある。〕 (3)肝障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)高度に肺血管抵抗が上昇している患者〔肺血管抵抗が高度に上昇した病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者では、心機能も著しく低下していることから、観察を十分に行い慎重に投与すること。〕 (2)出血傾向のある患者〔本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長するおそれがある。〕 (3)低血圧の患者〔本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照） (2)月経期間中の患者〔出血傾向を助長するおそれがある。〕 (3)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。〕

表 1.7-2 同種同効品一覧表 [PGI₂ を介する経路(2)] (4/11)

	イロブロスト吸入剤	トレプロスチニル注射液	ベラプロストナトリウム徐放錠
使用上の注意 (続き)	(4)透析を受けている腎不全患者又は腎障害のある患者 (クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 以下) [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]	(4)肝障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇する。また、 重度の肝障害のある患者での使用経験はない。] (「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照) (5)腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある。]	(4)腎機能障害のある患者 [最高血漿中濃度 (C _{max}) 及び曝露量 (AUC) が増加するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)]
	2.重要な基本的注意 (1)本剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2)肺水腫の兆候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。 (3)本剤の吸入により失神が発現することがあるので観察を十分に行うこと、失神の頻度が増加した際には、本剤の効果不足又は疾患の悪化も疑い、治療法を再検討すること。特に失神の既往歴のある患者では、大きい負荷となる労作等を避けること。 (4)めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。特に投与初期には注意すること。	2.重要な基本的注意 (1)本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。 (2)自己投与に移行する前に、自己投与方法 (薬液調製方法、無菌的操作方法、精密持続点滴装置の操作方法等) について予め患者に十分教育を行い、患者自らが適切に使用可能と医師が判断した患者に対してのみ投与を開始すること。 (3)持続皮下投与にあたっては、下記の点に注意すること。 1)神経走行部位、発赤、硬結、挫傷、線条、癰疽、浮腫、結節、ペルトライン等の部位は避けること。 2)注射針刺入直後に疼痛を訴えた場合は、直ちに注射針を抜き、部位を変えて刺入すること。 3)注射部位は腹部、臀部、上腕、大腿等広範囲に求め、順序良く移動し、同一部位への短期間内の繰り返し注射を避けること。なお、国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされた。 4)国内臨床試験において、持続皮下投与時に注射部位の局所反応が高頻度に認められた。注射部位の局所反応 (特に注射部位疼痛) があらわれた場合には、適切な処置 (NSAIDs 内服、クーリング/ヒーティング等) を実施すること。持続皮下投与の継続が困難な場合、本剤の投与中止又は持続静脈内投与への変更を検討すること。 (4)持続静脈内投与にあたっては、敗血症などの重篤な感染症があらわれることがあるので、下記の点に注意すること。 1)薬液の調製、薬液の交換及び輸液セットの交換は、無菌的に行うこと。 2)注射部位は常に清潔に保つこと。注射部位を保護するドレッシング材等を交換する際は、注射部位の観察を行うこと。	2.重要な基本的注意 (1)本剤の有効成分は「ドルナー錠 20 µg」、「プロサイリン錠 20」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。 (2)本剤から「ドルナー錠 20 µg」、「プロサイリン錠 20」へ切り替える場合には、本剤最終投与時から 12 時間以上が経過した後に、「ドルナー錠 20 µg」、「プロサイリン錠 20」をベラプロストナトリウムとして原則 1 日 60 µg を 3 回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、本剤と同用量の「ドルナー錠 20 µg」、「プロサイリン錠 20」に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。 (「薬物動態」の項参照) (3)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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 [PGI₂ を介する経路(2)] (5/11)

	イロprost吸入剤		トレprostチニル注射液			ベラprostナトリウム徐放錠																	
使用上の注意 (続き)			3)注射部位の異常や原因不明の発熱が認められた場合は、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けるよう患者に指導すること。 4)中心静脈カテーテルを介した感染が起こった場合など、臨床的に必要と判断される場合は一時的に末梢静脈内投与を行うことを考慮すること。血栓性静脈炎のリスクがあるため、なるべく太い静脈を選び、長期間の末梢静脈内投与は避けること。 (5)肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、本剤の血管拡張作用により、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。 (6)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。 (7)臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。																				
	3.相互作用		3.相互作用			3.相互作用																	
併用注意（併用に注意すること）		併用注意（併用に注意すること）		併用注意（併用に注意すること）		併用注意（併用に注意すること）																	
<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>降圧剤・血管拡張剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジン E₁、E₂、I₂ 誘導体制剤等</td><td>血圧低下作用を増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて用量調節すること。</td><td>本剤の血管拡張作用により、降圧作用が増強することが考えられる。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	降圧剤・血管拡張剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	血圧低下作用を増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて用量調節すること。	本剤の血管拡張作用により、降圧作用が増強することが考えられる。	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>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 利尿剤 プロスタグランジン E₁、E₂、I₂ 誘導体制剤等</td><td>これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。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。</td><td>相互に降圧作用を増強することが考えられる。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。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。	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>抗凝固剤 ワルファリン等 抗血小板剤 アスピリン チクロピジン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等</td><td>出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>相互に作用を増強することがある。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固剤 ワルファリン等 抗血小板剤 アスピリン チクロピジン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
降圧剤・血管拡張剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	血圧低下作用を増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて用量調節すること。	本剤の血管拡張作用により、降圧作用が増強することが考えられる。																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
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 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。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。																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
抗凝固剤 ワルファリン等 抗血小板剤 アスピリン チクロピジン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。																					

表 1.7-2 同種同効品一覧表 [PGI₂ を介する経路(2)] (6/11)

	イロprost吸入剤			トレprostチニル注射液			ベラprostナトリウム徐放錠					
使用上の注意 (続き)	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子			
	抗凝固剤 ヘパリン製剤、 ワルファリンカ リウム等	出血の危険性が 増大するおそれ があるので、観 察を十分に行 い、注意するこ と。	本剤の血小板凝 集抑制作用によ り、出血傾向が 増強される。	抗凝血剤 ワルファリン 等	これらの薬剤と の併用により、 出血の危険性を 増大させるおそ れがある。定期的 にプロトロン ビン時間等の血 液検査を行い、 必要に応じてこ れらの併用薬を 減量又は投与を 中止すること。	相互に抗凝血作 用を増強するこ とが考えられ る。	プロスタグランジ ン I ₂ 製剤 エボprostテノ ール	血圧低下を助長 するおそれがあ るので、血圧を 十分に観察する こと。	相互に作用を増 強することが考 えられる。			
	血小板凝集抑制作 用を有する薬剤 クロピドグレル 硫酸塩、チクロ ピジン塩酸塩、 アスピリン、非 ステロイド性解 熱鎮痛消炎剤等			血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等			ベラprost ^{注1)} エンドセリン受容 体拮抗剤 ボセンタン					
	注 1) 同一有効成分を含有する「ドルナー錠 20 μg」、「ブ ロサイリン錠 20」等との併用に注意すること。											
				CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	本剤の AUC 及び C _{max} が低下し、本 剤の効果が減弱 するおそれがある。 肺高血圧症 状の観察を十分 に行うこと。	本剤の代謝酵素 である CYP2C8 を誘導すること により、本剤の 代謝が促進され ると考えられ る。						
				CYP2C8 阻害剤 デフェラシロク ス	本剤の AUC 及び C _{max} が上昇し、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 CYP2C8 を阻害すること により、本剤の 代謝が抑制され ると考えられ る。						
4.副作用 国内第Ⅲ相試験において、本剤が吸入投与された 27 例中、 21 例 (77.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認め られた。主な副作用は頭痛 11 例 (40.7%)、咳嗽 5 例 (18.5%)、低血圧 4 例 (14.8%)、浮動性めまい 3 例 (11.1%)、 潮紅 3 例 (11.1%)、ほてり 3 例 (11.1%)、腹部不快感 3 例 (11.1%) 等であった。 海外第Ⅲ相試験において、本剤が吸入投与された 132 例 中、96 例 (72.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が				4.副作用 ＜国内＞ 皮下投与又は静脈内投与時の国内臨床試験において、総症 例 38 例中、38 例 334 件 (100%) に臨床検査値異常を含 む副作用が認められた。その主なものは注射部位の局所反 応 (疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、痒痒感等) 31 例 (82%)、 頭痛 14 例 (37%)、下痢 13 例 (34%)、ほてり 11 例 (29%)、 四肢痛 9 例 (24%)、悪心 8 例 (21%)、潮紅 6 例 (16%)、 顎痛 6 例 (16%)、倦怠感 5 例 (13%)、不眠症 4 例 (11%)、			4.副作用 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対 象とした臨床試験において総症例 46 例中、45 例 (97.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、その主な ものは頭痛 34 例 (73.9%)、顔面潮紅 31 例 (67.4%)、 ほてり 26 例 (56.5%)、嘔気、倦怠感各 13 例 (28.3%)、 下痢 10 例 (21.7%)、動悸、腹痛各 8 例 (17.4%) 等であ った。(承認時) 承認前から製造販売後まで継続して実施した臨床試験、使					

表 1.7-2 同種同効品一覧表〔PGI₂を介する経路(2)〕 (7/11)

	イロprost吸入剤	トレprostチニル注射液	ベラprostナトリウム徐放錠										
使用上の注意 (続き)	認められた。主な副作用は咳嗽 44 例 (33.3%)、頭痛 36 例 (27.3%)、潮紅 25 例 (18.9%)、顎痛 19 例 (14.4%)、ほてり 10 例 (7.6%)、悪心 9 例 (6.8%) 等であった。 (承認時) 副作用の発現頻度は国内及び海外第Ⅲ相試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。 (1)重大な副作用 1)出血（頻度不明）：脳出血（頻度不明）、頭蓋内出血（頻度不明）等の出血があらわれ、致死的な場合もあるので、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。また、抗凝固剤を併用している患者では、鼻出血（1.9%）及び咯血（1.3%）等があらわれやすいので、注意すること。 2)気管支痙攣（頻度不明）：気管支痙攣があらわれ、致死的な場合もあるので、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。 3)過度の血圧低下（頻度不明）：過度の血圧低下があらわれ、致死的な場合もあるので、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。 4)失神（3.1%）：失神があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低血圧等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。 5)血小板減少症（頻度不明）：血小板減少症があらわれることがあるので、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。 6)頻脈（1.3%）：頻脈があらわれることがあるので、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。	血小板減少 4 例（11%）、浮腫 4 例（11%）等であった。なお、投与経路別では、皮下投与時で 31 例中 31 例 205 件(100%)、静脈内投与時で 23 例中 20 例 129 件（87%）に副作用が認められた(集計は副作用発現時の投与経路別とした)。その主なものは、皮下投与時で注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、痒感等）31 例（100%）、静脈内投与時で頭痛 10 例(43%)、下痢 9 例(39%)、ほてり 8 例（35%）、四肢痛 8 例（35%）、顎痛 6 例（26%）、倦怠感 5 例（22%）等であった。(承認時) <海外> 皮下投与時の海外臨床試験（236 例）における主な副作用は、注射部位疼痛 200 例（85%）、注射部位反応 196 例（83%）、頭痛 55 例（23%）、下痢 51 例（22%）、注射部位出血/挫傷 50 例（21%）、悪心 44 例（19%）、顎痛 30 例（13%）、発疹 27 例（11%）等であった。静脈内投与時の海外臨床試験（30 例）における主な副作用は、頭痛 11 例（37%）、四肢痛 10 例（33%）、嘔吐 9 例（30%）、顎痛 8 例（27%）、下痢 6 例（20%）、悪心 6 例（20%）、排便回数増加 3 例（10%）、疼痛 3 例（10%）等であった。 (1)重大な副作用 1)血圧低下、失神（頻度不明^{注1)}） 過度の血圧低下、失神があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)出血（頻度不明^{注1)}） 消化管出血、鼻出血、皮下注射部位又はカテーテル留置部位の出血等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、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 3)血小板減少（10.5%）、好中球減少（2.6%） 血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 4)血流感染（21.7%） 持続静脈内投与時に中心静脈カテーテル留置に伴う合併症として重篤な血流感染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、適切な処置を行うこと。	用成績調査及び製造販売後臨床試験において総症例 1,002 例中、170 例（17.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛 54 例（5.4%）、下痢 15 例（1.5%）、AST(GOT)上昇、ほてり各 13 例（1.3%）、ALT(GPT)上昇 12 例（1.2%）、顔面潮紅 10 例（1.0%）等であった。このうち、小児（15 歳未満）については 17 例中、1 例（5.9%）に脱毛の副作用が認められた。（再審査終了時） (1)重大な副作用 1)出血傾向〔脳出血（1%未満）、消化管出血（1%未満）、肺出血（1%未満）、眼底出血（頻度不明^{注2)}〕〕 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し、適切な処置を行うこと。 2)ショック（1%未満）、失神（1%未満）、意識消失（1%未満）：ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)間質性肺炎（1%未満）：間質性肺炎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し、適切な処置を行うこと。 4)肝機能障害（1%未満）：黄疸や著しい AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5)狭心症（頻度不明^{注2)}）：狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6)心筋梗塞（1%未満）：心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>出血傾向^{注4)}</td><td></td><td></td><td>出血傾向、皮下出血、鼻出血</td><td></td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	出血傾向 ^{注4)}			出血傾向、皮下出血、鼻出血	
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明									
出血傾向 ^{注4)}			出血傾向、皮下出血、鼻出血										

表 1.7-2 同種同効品一覧表 [PGI₂ を介する経路(2)] (9/11)

	イロブロスト吸入剤	トレブロスチニル注射液	ベラブロストナトリウム徐放錠
使用上の注意 (続き)			注 2) 本剤投与では認められていないが、同一有効成分を含有する「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」の投与で認められた副作用のため頻度不明。 注 3) 自発報告によるものについては頻度不明。 注 4) 異常が認められた場合には投与を中止すること。
	5.高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下しているので、用量及び投与間隔を調節するなどした上で、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので注意すること。	5.高齢者への投与 高齢者には用量に留意して投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。[使用経験が少ない。また、動物実験(ラット)で、反復持続静脈内投与時に胎児及び新生児に前肢異常(短指)が報告されている。一方、交配 14 日前から分娩後最長 21 日目まで反復経口投与したラットにおける曝露量は、ヒトの 1 日最大曝露量(最高臨床用量 5.0 μg 1 日 9 回投与時)の 273 倍(C _{max})及び 237 倍(AUC)であったが、胎児又は出生児の前肢異常は認められなかった。] (2)授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で単回静脈内投与時に乳汁中に少量(投与量の 1%未満)移行することが報告されている。]	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ウサギ)において骨格変異(腰肋骨)を有する胎児の出現率の増加がヒトでの推定最高全身曝露量(推定最高臨床用量 525 ng/kg/分投与時)の 0.1 倍で認められている。] (2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。 [類薬の動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]
	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)
	8.過量投与 徴候と症状: 本剤を過量吸入した場合、過度の血圧低下、頭痛、潮紅、悪心・嘔吐、下痢等が生じるおそれがある。また、血圧上昇、徐脈、頻脈、下肢痛、背部痛が発現するおそれがある。 処置: 特異的な解毒剤は知られていない。患者の状態を観察し、休薬や症状に応じた適切な処置を行うこと。	8.過量投与 (1)徴候・症状 本剤の過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する。過量投与は、精密持続点滴装置の誤操作あるいは投与流量を変更せずに本剤注射液の濃度を変更した場合等に偶発的に生じる可能性がある。 海外において小児患者 1 例で、中心静脈カテーテルから偶発的に本剤 7.5 mg が投与された。症状として潮紅、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、並びに数分間持続した意識消失を伴う発作のような行動があった。患者は本剤の休薬及び酸素吸入により回復した。	

表 1.7-2 同種同効品一覧表 [PGI₂ を介する経路(2)] (10/11)

	イロブロスト吸入剤	トレプロスチニル注射液	ベラプロストナトリウム徐放錠
使用上の注意 (続き)		(2)処置 症状が消失するまで、直ちに本剤を減量又は投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。減量又は投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とすこと。投与再開にあたっては、医師の監視の下で慎重に行い、症状の再発に注意すること。	
	9.適用上の注意 (1)投与経路 ネブライザは機種により性能、噴霧特性が異なるため、本剤の吸入にはI-neb AADネブライザを使用すること。使用にあたっては、ネブライザの取扱説明書を用いて、使用方法を患者に十分に指導すること。 (2)吸入時 吸入時には、下記の点に注意すること。 1)吸入ごとに新しいアンプル全量を使用直前にネブライザに移し、4～10分かけて吸入し、吸入後ネブライザ内に残った液は捨てること。 2)本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。 3)本剤が皮膚に付着したり、眼に入らないように気をつけること。また、本剤を吸入する際には、十分に換気すること。	9.適用上の注意 (1)投与経路 本剤は静脈内投与又は皮下投与にのみ使用すること。 (2)使用時 1)本剤の変色又はバイアル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。 2)配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。 3)静脈内投与の場合、日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈して投与する。皮下投与の場合、希釈せずそのまま投与する。 (3)保存及び取扱い 1)本剤を希釈した場合、37℃では48時間以内に投与を終了すること。また、本剤を希釈せずに薬液容器に入れた場合、37℃では72時間以内に投与を終了すること。 2)薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しないこと。 3)穿刺後のバイアルは30日以内に使用すること。 (4)投与時 1)精密持続点滴装置の誤操作により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるため、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるため、精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。（投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。） 2)カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるため、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等）には、至急適切な処置を行うこと。	8.適用上の注意 (1)服用時： 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。〔割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。〕 (2)薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

表 1.7-2 同種同効品一覧表 [PGI₂ を介する経路(2)] (11/11)

	イロプロスト吸入剤	トレプロスチニル注射液	ベラプロストナトリウム徐放錠
取扱い上の注意			光と湿気を避けるため、遮光し、気密容器に保存すること。
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。 ・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。	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。	
添付文書作成日	2015 年 9 月作成 (第 1 版)	2015 年 10 月改訂 (第 2 版)	2015 年 7 月改訂 (第 8 版)
備考			

表 1.7-3 同種同効品一覧表〔ETを介する経路〕 (1/13)

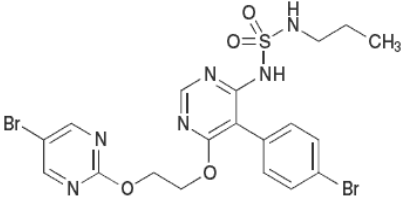
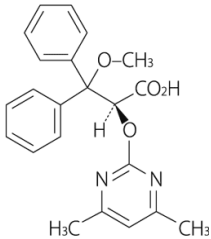
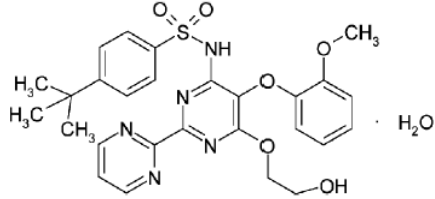
	マシテンタン錠	アンブリセentan錠	ボセンタン水和物錠
一般の名称	マシテンタン	アンブリセentan	ボセンタン水和物
販売名	オプスミット錠 10 mg	ヴォリブリス錠 2.5 mg	トラクリア錠 62.5 mg
会社名	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
承認年月日	2015 年 3 月	2010 年 7 月	2005 年 4 月
薬価収載年月日	2015 年 5 月	2010 年 9 月	2005 年 6 月
効能追加			2015 年 8 月
再評価年月日			
再審査年月日			
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式			
剤形・含量	錠剤（フィルムコーティング錠） 1 錠中にマシテンタン 10 mg	錠剤（フィルムコーティング錠） 1 錠中にアンブリセentan 2.5 mg を含有する。	錠剤（フィルムコーティング錠） 1 錠中ボセンタン 62.5 mg （ボセンタン水和物として 64.54 mg）
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1.WHO 機能分類クラス I における有効性及び安全性は確立していない。 2.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 効能・効果に関連する使用上の注意 WHO 機能分類クラス IV の患者における有効性及び安全性は確立していない。	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV） 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限り） <効能・効果に関連する使用上の注意> 肺動脈性肺高血圧症 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制 既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 [ET を介する経路] (2/13)

	マシテンタン錠	アンブリセンタン錠	ボセンタン水和物錠								
用法・用量	通常、成人には、マシテンタンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。	通常、成人にはアンブリセンタンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 10 mg を超えない範囲で適宜増量する。 用法・用量に関連する使用上の注意 シクロスポリンと併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5 mg を上限として投与すること（「併用注意」の項参照）。	通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。 なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 250 mg までとする。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1.本剤投与中に、AST(GOT)又は ALT(GPT)値が基準値上限の 3 倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。<table><tr><th>AST(GOT)/ALT(GPT)値</th><th>投与法と肝機能検査の実施時期</th></tr><tr><td>>3 及び ≤5×ULN</td><td>減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。</td></tr><tr><td>>5 及び ≤8×ULN</td><td>投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。</td></tr><tr><td>>8×ULN</td><td>投与を中止し再投与してはならない。</td></tr></table>ULN：基準値上限 *：再投与する場合は、開始用量から始めること。 AST、ALT 値は 3 日以内に確認し、2 週間後に再度確認後、上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。 2.AST、ALT 値の上昇が肝障害の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状（関節痛、筋痛、発熱）などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の場合は投与を中止すること。 3.体重 40 kg 未満の患者では忍容性を考慮し、投与 5 週目以降もボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与することを考慮するなど、増量は慎重に検討すること。	AST(GOT)/ALT(GPT)値	投与法と肝機能検査の実施時期	>3 及び ≤5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。	>5 及び ≤8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。	>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。
AST(GOT)/ALT(GPT)値	投与法と肝機能検査の実施時期										
>3 及び ≤5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。										
>5 及び ≤8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも 2 週間毎に AST、ALT 値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。										
>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。										

表 1.7-3 同種同効品一覧表 [ET を介する経路] (3/13)

	マシテンタン錠	アンブリセンタン錠	ボセンタン水和物錠
警告			4.本剤とボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）は生物学的に同等ではなく、ボセンタン水和物分散錠は本剤と比較してバイオアベイラビリティが低いため、互換使用を行わないこと（ボセンタン水和物分散錠 64mg の本剤 62.5mg に対する C_{max} 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 0.82 及び 0.87）〔「薬物動態」の項参照〕。 5.肺動脈性肺高血圧症患者において、本剤からボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）への切り替えやボセンタン水和物分散錠から本剤への切り替えを行う場合、曝露量に変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。
禁忌 （次の患者には投与しないこと）			4.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 5.肺動脈性肺高血圧症患者において、本剤からボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）への切り替えやボセンタン水和物分散錠から本剤への切り替えを行う場合、曝露量に変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。
使用上の注意	1.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。〕 2.重度の肝障害のある患者〔使用経験がない。また、類薬において重篤な肝障害の報告がある。〕 3.強い CYP3A4 誘導剤（リファンピシン、セイヨウオトギリソウ含有食品、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファブチン）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照。〕 4.本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者	1. 重度の肝障害のある患者〔重度の肝障害のある患者における使用経験がない。また、類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。〕 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「重要な基本的注意」〕、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 2.中等度あるいは重度の肝障害のある患者〔肝障害を増悪させるおそれがある〕 3.シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4.グリベンクラミドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 5.本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)投与開始前の肝酵素（AST、ALT）値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者〔使用経験がない。〕「重要な基本的注意」の項参照。〕 (2)透析中の患者〔使用経験がない。〕 (3)重度の貧血のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照。〕 (4)低血圧の患者〔「重要な基本的注意」の項参照。〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)投与開始前のアミノトランスフェラーゼ（AST(GOT)、ALT(GPT)）のいずれかが基準値上限の3倍を超える患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある。〕 (2)中等度の肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある（「重要な基本的注意」〕、「薬物動態」の項参照。〕 (3)重度の貧血の患者〔貧血が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 (4)重度の腎障害のある患者〔重度の腎障害のある患者における本剤の使用経験が少ない。〕 (5)間質性肺炎の患者〔間質性肺炎が増悪することがある（「重大な副作用」の項参照）。〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)投与開始前の AST(GOT)、ALT(GPT)値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある〕 (2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (3)低血圧の患者〔血圧を一層低下させるおそれがある〕 (4)ワルファリンを投与中の患者〔本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ず INR 値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切な INR 値になるまでは2週に1回の検査が望ましい。〕「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕
	2.重要な基本的注意 (1)本剤の投与に際しては、以下について説明及び指導し、妊娠する可能性のある女性には本剤投与開始前及び投与中は1ヵ月に1回妊娠検査を実施すること。〔「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。〕 1.妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性 2.投与中及び投与中止後1ヵ月間は確実な避妊法を用いるとともに、妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること	2.重要な基本的注意 (1)エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回肝機能検査を実施すること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ（AST(GOT)、ALT(GPT)）上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。	2.重要な基本的注意 (1)避妊薬単独での避妊をさせ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。〔「禁忌」〕、「相互作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (2)肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。〔「警告」〕、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照〕

表 1.7-3 同種同効品一覧表 [ET を介する経路] (4/13)

	マシテンタン錠	アンブリセンタン錠	ボセンタン水和物錠
使用上の注意 (続き)	(2)他のエンドセリン受容体拮抗薬において肝酵素値上昇が認められているため、肝機能検査を必ず投与開始前に行い、投与中は、必要に応じて肝機能検査を定期的に行うこと。本剤投与中に臨床的に顕著に AST、ALT 値が上昇した場合、これら肝酵素値上昇に伴いビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超える場合、又はこれら肝酵素値上昇に伴い黄疸などの肝障害の徴候を伴う場合には、本剤投与を中止すること。[「慎重投与」の項参照。] (3)本剤の投与によりヘモグロビン減少が起こる可能性があるため、本剤の投与開始前及び投与中は必要に応じてヘモグロビン濃度を定期的に測定することが望ましい。[「慎重投与」の項参照。] (4)肺静脈閉塞性疾患患者において、血管拡張薬を使用した場合に肺水腫の発現が報告されているため、本剤を投与しないことが望ましい。また、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。 (5)重度の腎障害のある患者では、本剤の投与により低血圧及び貧血が起こる可能性があるため、血圧及びヘモグロビンの測定を考慮すること。 (6)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、血流量減少、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。[「慎重投与」の項参照。]	(2)本剤を含む ERA の投与によりヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始 1 ヶ月後に血液検査を実施すること。また、その後も定期的に検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。 (3)肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。 (4)本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について指導し、必要に応じて妊娠検査を行うこと。 ①妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性 ②本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること ③妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること (5)本剤の国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められているので、出血の危険因子を有する患者に本剤を投与する際には、出血の危険性に注意すること。 (6)特発性肺線維症（IPF）を対象とした海外臨床試験において、本剤投与により IPF の病態増悪リスクの増加の可能性が示されている。肺の線維化を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する際は、肺線維症の治療に精通した呼吸器科医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること（「その他の注意」の項参照）。	(3)副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[「慎重投与」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照] (4)肺動脈性肺高血圧症の患者に投与する場合は、本剤の投与を少なくとも 8 週間（目標投与量に達してから最低 4 週間投与）行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。 (5)全身性強皮症における手指潰瘍の患者に投与する場合は、定期的に本剤の治療効果や継続治療の必要性を考慮すること。 (6)本剤の投与によりヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後 4 ヶ月間は毎月、その後は 3 ヶ月に 1 回の頻度で血液検査を行うこと。 (7)本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。 (8)重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者に本剤を投与する場合、体液貯留の徴候（例えば体重の増加）に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。
	3.相互作用 本剤は主に CYP3A4 により代謝される。	3.相互作用	3.相互作用 本剤は、主に薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4）で代謝される。主に CYP2C9、CYP3A4 で代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で本剤は CYP2C9、CYP3A4 の誘導物質であり、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤の血中濃度が低下することがある。また、<i>in vitro</i> 試験において本剤は CYP2C19 に誘導作用を示しており、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 [ET を介する経路] (5/13)

使用上の注意 (続き)	マシテンタン錠			アンブリセンタン錠			ボセンタン水和物錠		
	(1)併用禁忌 (併用しないこと)						[併用禁忌] (併用しないこと)		
	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子				薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子
	強い CYP3A4 誘導剤 リファンピシン (リ ファジン)、セイヨ ウオトギリソウ (セ ント・ジョーンズ・ ワート) 含有食品、 カルバマゼピン (テ グレートール)、フェ ニトイン (アレピア チン)、フェノバル ビタール (フェノバ ール)、リファブチ ン (ミコブティン)	本剤の血中濃 度が低下し、 本剤の効果が 減弱するおそ れがある。 [「薬物動態」 の項参照。]	強い CYP3A4 誘導作用によ り、本剤の曝 露量を減少さ せる。				シクロスポリ ン (サンディ ミュン、ネオ ーラル)、タ クロリムス (プログラ フ)	(1)本剤の血中 濃度が急激 に上昇し、 本剤の副作 用が発現す るおそれがある。 (2)本剤との併 用により、 シクロスポ リン、タク ロリムスの 血中濃度が 低下し、効 果が減弱す るおそれがある。	(1)シクロスポリンの CYP3A4 活性阻害 作用及び輸送タン パク質阻害による 肝細胞への取込み 阻害により、本剤の 血中濃度を上昇さ せる。タクロリムス は主に CYP3A4 で 代謝され、シクロス ポリンと同等以上 に本剤の血中濃度 を上昇させる可能 性がある。 (2)本剤の CYP3A4 誘 導作用により、シク ロスポリン、タク ロリムスの血中濃度 を低下させる。
							グリベンクラ ミド (オイグ ルコン、ダオ ニール)	本剤との併用 により、肝酵 素値上昇の発 現率が 2 倍に 増加した。	本剤との併用により、 胆汁酸塩の排泄を競 合的に阻害し、肝細胞 内に胆汁酸塩の蓄積 をもたらす。一部の胆 汁酸塩の肝毒性作用 により、二次的にトラ ンスアミナーゼの上 昇をもたらす可能性 がある。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 [ET を介する経路] (6/13)

使用上の注意 (続き)	マシテンタン錠			アンブリセンタン錠			ボセンタン水和物錠		
	(2)併用注意 (併用に注意すること)			併用注意 (併用に注意すること)			[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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	強い CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール* HIV 感染症治療薬 (リトナビル等)	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。[「薬物動態」の項参照。]	強い CYP3A4 阻害作用により、本剤の曝露量を増加させる。	シクロスポリン	シクロスポリンとの併用により本剤の AUC が約 2 倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は 1 日 1 回 5 mg を上限として投与すること (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。	ワルファリン	本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤の CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
	CYP3A4 誘導剤 エファビレンツ、モダフィニル、ルフィナミド等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	CYP3A4 誘導作用により、本剤の曝露量を減少させる。				ケトコナゾール*、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールの CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。フルコナゾールの CYP2C9 及び CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
	*経口剤、注射剤は国内未発売						HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (シンバスタチン等)	本剤との併用により、シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。 また、CYP3A4 又は CYP2C9 により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。 そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤の CYP3A4 又は CYP2C9 誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 [ET を介する経路] (7/13)

	マシテンタン錠	アンブリセンタン錠	ボセンタン水和物錠																		
使用上の注意 (続き)			<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン</td><td>本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td>リファンピシンの CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。</td></tr><tr><td>Ca 拮抗薬</td><td>(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、Ca 拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。</td><td>(1)両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤の CYP3A4 誘導作用により、Ca 拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。</td></tr><tr><td>経口避妊薬</td><td>本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。</td><td>本剤の CYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。</td></tr><tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。</td><td>グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。</td><td>セイヨウオトギリソウに含まれる成分の CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンの CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。	Ca 拮抗薬	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、Ca 拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1)両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤の CYP3A4 誘導作用により、Ca 拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。	経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分の CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンの CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。																		
	Ca 拮抗薬	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、Ca 拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1)両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤の CYP3A4 誘導作用により、Ca 拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。																		
	経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。																		
	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。																		
セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分の CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。																			

表 1.7-3 同種同効品一覧表 [ET を介する経路] (8/13)

使用上の注意 (続き)	マシテンタン錠	アンブリセンタン錠	ボセンタン水和物錠		
			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
			プロスタグ ランジン系 薬物 (ベラ プロストナ トリウム、 エボプロス テノールナ トリウム)	本剤との併用により、 血圧低下を助長するお それがある。	両剤の薬理的な 相加作用等が考え られる。
			PDE5 阻害 薬 (クエン 酸シルデナ フィル、塩 酸バルデナ フィル)	(1)本剤との併用によ り、血圧低下を助長 するおそれがある。 (2)本剤との併用によ り、PDE5 阻害薬の血 中濃度が低下する可 能性がある。 (3)本剤との併用によ り、シルデナフィル の血中濃度が低下 し、本剤の血中濃度 が上昇する。	(1)両剤の薬理学 的な相加作用等 が考えられる。 (2)本剤の CYP3A4 誘導作用によ り、この酵素で 代謝される PDE 5 阻害薬の血中 濃度を低下させ る可能性がある。 (3)本剤の CYP3A4 誘導作用によ り、シルデナフ イルの血中濃度 を低下させる。 また、機序は不 明であるが、シ ルデナフィルは 本剤の血中濃度 を上昇させる。
			HIV 感染症 治療薬 (リ トナビル 等)	本剤の血中濃度が上昇 し、本剤の副作用が発 現しやすくなるおそれ がある。	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用 により、本剤の血 中濃度を上昇させ る可能性がある。

*経口剤、注射剤は国内未発売

表 1.7-3 同種同効品一覧表〔ET を介する経路〕（9/13）

	マシテンタン錠	アンブリセンタン錠	ボセンタン水和物錠
使用上の注意 （続き）	4.副作用 国内臨床試験において、安全性解析対象症例 30 例中 21 例（70.0%）41 件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 9 例（30.0%）、潮紅 7 例（23.3%）、貧血、浮腫及び末梢性浮腫が各 2 例（6.7%）であった（申請時）。海外臨床試験において、安全性解析対象症例^{注1)} 242 例中 56 例（23.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 12 例（5.0%）、貧血 9 例（3.7%）、浮動性めまい及び末梢性浮腫が各 6 例（2.5%）であった（申請時）。 (1)重大な副作用 1) 貧血（4.0%）^{注2)}：貧血、ヘモグロビン減少が起こる可能性があるため、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、投与中止など適切な処置をとること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照。〕	4.副作用 国内臨床試験において、本剤が投与された 25 例中、22 例（88.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 9 例（36.0%）、潮紅 8 例（32.0%）、鼻閉 6 例（24.0%）であった（承認時及び製造販売後臨床試験終了時の集計）。海外臨床試験において、本剤が投与された 261 例中、103 例（39.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 29 例（11.1%）、末梢性浮腫 25 例（9.6%）、鼻閉 10 例（3.8%）であった（承認時）。 (1)重大な副作用 1) 貧血（12.0%）：貧血（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）があらわれることがあるため、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 体液貯留（4.0%）：体液貯留があらわれることがあるため、異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与など適切な処置を行うこと。 3) 心不全（頻度不明^{注1)}）：体液貯留に関連し、心不全があらわれることがあるため、異常が認められた場合には心不全の原因を確認し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 間質性肺炎（頻度不明^{注1)}）：間質性肺炎が発現又は増悪することがあるため、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。本剤の投与後に間質性肺炎の発現又は増悪が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	4.副作用 肺動脈性肺高血圧症 国内臨床試験において、安全性解析対象例 40 例中 26 例（65.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 8 例（20.0%）、肝機能異常 7 例（17.5%）、倦怠感 3 例（7.5%）、筋痛 3 例（7.5%）、貧血 2 例（5.0%）、便秘 2 例（5.0%）、肝機能検査異常 2 例（5.0%）、背部痛 2 例（5.0%）、浮動性めまい 2 例（5.0%）、体位性めまい 2 例（5.0%）、鼻出血 2 例（5.0%）、潮紅 2 例（5.0%）及びほてり 2 例（5.0%）であった（WHO 機能分類クラス III・IV の申請時及びクラス II の効能追加申請時）。海外臨床試験において、安全性評価対象例 328 例中 172 例（52.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 49 例（14.9%）、浮動性めまい 26 例（7.9%）、肝機能障害 25 例（7.6%）、呼吸困難 23 例（7.0%）、潮紅 18 例（5.5%）、悪心 14 例（4.3%）、下肢浮腫 12 例（3.7%）、動悸 10 例（3.0%）、疲労 10 例（3.0%）、下痢 10 例（3.0%）及び鼻出血 10 例（3.0%）であった（WHO 機能分類クラス III・IV の申請時及びクラス II の効能追加申請時）。 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制 国内臨床試験において、安全性解析対象症例 28 例中 17 例（60.7%）40 件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能検査異常 7 例（25.0%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫がそれぞれ 3 例（10.7%）であった（申請時）。海外臨床試験において、安全性評価対象症例 175 例中 68 例（38.9%）で認められた主な副作用は、末梢性浮腫 14 例（8.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 10 例（5.7%）であった（申請時）。 (1)重大な副作用 1) 重篤な肝機能障害（1.3%^{注1)}）：AST(GOT)、ALT(GPT) 等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、定期的な検査及び十分な観察を行い、肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

表 1.7-3 同種同効品一覧表 [ET を介する経路] (10/13)

	マシテンタン錠				アンブリセンタン錠				ボセンタン水和物錠			
使用上の注意 (続き)	(2)その他の副作用 ^{注2)}				(2)その他の副作用				2)汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(頻度不明 ^{注2)}):汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン減少)があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「重要な基本的注意」の項参照] 3)心不全、うっ血性心不全(頻度不明 ^{注2)}):心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分にを行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
		5%以上	0.5%以上 5%未満	頻度不明 ^{注3)}		10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}	(2)その他の副作用(国内及び海外データ) 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量及び投与中止など適切な処置をとること。			
	血液及びリンパ系障害		血小板減少		過敏症	過敏症反応(血管浮腫、発疹等)			神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
	免疫系障害			過敏症(皮疹、蕁麻疹、血管浮腫)	精神神経系	頭痛	めまい		心臓障害		動悸	
	神経系障害	頭痛	片頭痛、浮動性めまい		循環器	潮紅	動悸、低血圧		血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下	
	血管障害		潮紅、低血圧		呼吸器	鼻閉 ^{注2)} 、鼻出血、喀血		呼吸困難 ^{注3)} 、副鼻腔炎、鼻咽頭炎	呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻閉、呼吸困難		消化器		便秘、悪心	腹痛、嘔吐	胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
	胃腸障害		悪心/嘔吐、腹痛、下痢		肝臓			トランスアミナーゼ上昇	肝胆道系障害	肝機能異常		
	皮膚および皮下組織障害		そう痒症/発疹		全身症状		末梢性浮腫、疲労	無力症	皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
	一般・全身障害		浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、胸痛		眼			視覚障害(霧視等)、眼窩周囲浮腫	筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
	臨床検査		肝機能検査異常、ALT増加、AST増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少		血液		白血球数減少					

注1) 海外臨床試験成績の10 mg 投与群より算出した。
 注2) 海外及び国内臨床試験成績の10 mg 投与群より算出した。
 注3) 海外市販後情報からの集積のため、頻度不明とした。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
 注2) 用量依存的に発現する。
 注3) 海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。

表 1.7-3 同種同効品一覧表〔ET を介する経路〕 (11/13)

使用上の注意 (続き)	マシテンタン錠	アンブリセンタン錠	ボセンタン水和物錠			
				10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}
			全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
			臨床検査	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GT(GTP)上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	Al-P 上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
			代謝及び栄養障害			体液貯留
			注 1) 海外臨床試験成績より算出した 注 2) 自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。			
	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので注意すること。〔海外臨床試験において、末梢性浮腫の多くは軽度から中等度であったが、高齢者では発現する可能性が高く、重症例が多い傾向が示唆された。〕	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。			
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット及びウサギ）で下顎弓癒合異常及び心血管系異常などが報告されており、最小毒性量に基づく安全域はラットで約 3 倍未満、ウサギで約 30 倍未満であった。また、胚吸収増加、出生児の体重の低値などが報告されている。〕 (2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）では、本剤は乳汁中に移行することが確認されている。〕	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性（ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈）が認められている。〕 (2)本剤投与中は授乳を避けさせること。〔授乳動物（ラット）において出生児の生存率低下がみられたことから、乳汁に移行する可能性がある。〕	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形性が報告されている〕 (2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕			
	7.小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	7.小児等への投与 (1)低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない〕 (2)小児等へボセンタンを投与する場合には、ボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）の添付文書を参照すること。			

表 1.7-3 同種同効品一覧表〔ET を介する経路〕（12/13）

	マシテンタン錠	アンブリセンタン錠	ボセンタン水和物錠
使用上の注意 （続き）	8.過量投与 (1)徴候、症状 外国において、健康男性にマシテンタン 600 mg を単回経口投与した時、主な有害事象は、頭痛、悪心、嘔吐であった。 (2)措置方法 過量投与の際は一般的な対症療法が推奨される。なお、マシテンタンは血漿タンパクとの親和性が高く、透析により除去できないと考えられる。	8.過量投与 徴候、症状： 本剤 50 mg 及び 100 mg（推奨最高用量の 5 倍から 10 倍）を健康成人に単回投与したところ、本剤との関連性が否定できない頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心及び鼻閉が発現した。また、本剤の作用機序より、過量投与時には低血圧を引き起こす可能性が考えられる。 処置： 重度の低血圧が発現した場合には適切な対症療法を行うこと。	8.過量投与 過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。
	9.適用上の注意 薬剤交付時 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、さら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報告されている。〕	9.適用上の注意 薬剤交付時： 以下の点について指導すること。 (1)本剤は PTP シートから取り出して服用すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。 (2)PTP シートからの取り出しは、裏のラベルを剥がした後、指の腹で押し出すこと。	9.適用上の注意 薬剤交付時 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報告されている〕
	10.その他の注意 (1)ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、精細管萎縮又は拡張が認められた。ラットの反復投与毒性試験において、可逆的な異常精子の割合の増加が認められた。イヌの反復投与毒性試験において、精子形成の低下が認められた。 (2)海外臨床試験において、月経障害、卵巣嚢胞、白血球減少症及び白血球減少に関する有害事象がプラセボ群では 1.1%（2/184 例）、0.0%（0/184 例）、1.6%（4/249 例）及び 0.0%（0/249 例）であったのに対し、マシテンタン 10mg 投与では 5.1%（10/194 例）、1.5%（3/194 例）、2.5%（6/242 例）及び 0.8%（2/242 例）であり、プラセボに比べ、マシテンタンで多く報告された。	10.その他の注意 (1)ラットでは精細管萎縮、精子形態異常、精子数減少、交尾率及び受胎率の低値が、イヌでも精細管萎縮、空胞化、拡張などが認められている。なお、ヒトの男性生殖能に対する影響は不明である。 (2)ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では高濃度で染色体の構造異常がみられたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラットを用いる小核試験及び肝不定期 DNA 合成試験の結果は陰性であった。 (3)ラットでは鼻腔の炎症及び鼻甲介骨過形成がみられ、イヌでは炎症のみが認められている。 (4)適応外であるが、海外で実施された特発性肺線維症（IPF）患者 492 例（うち二次性肺高血圧症患者 54 例）を対象としたプラセボ対照臨床試験の中間解析の結果、IPF の病態の悪化（呼吸器系の障害による入院を含む）又は死亡がプラセボ群と比較して本剤投与群で多くみられ（本剤投与群 329 例中 90 例（27%）、プラセボ群 163 例中 28 例（17%））、試験が中止された。	10.その他の注意 (1)エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10 週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。 (2)海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。
取扱い上の注意			

表 1.7-3 同種同効品一覧表〔ET を介する経路〕（13/13）

	マシテンタン錠	アンブリセンタン錠	ボセンタン水和物錠
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。 ・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。	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。	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る） ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・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。
添付文書作成日	2015 年 5 月作成（第 1 版）	2015 年 11 月改訂（第 6 版）	2015 年 12 月改訂（第 10 版）
備考			

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NOを介する経路〕 (1/14)

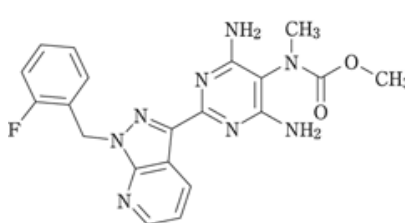
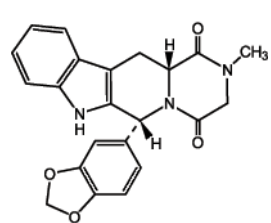
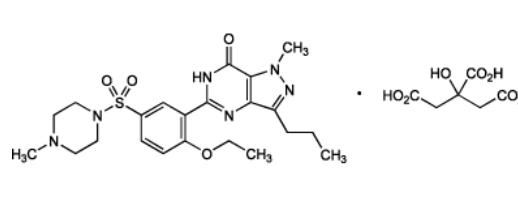
	リオシグアト錠	タダラフィル錠	シルデナフィルクエン酸塩錠
一般の名称	リオシグアト	タダラフィル	シルデナフィルクエン酸塩
販売名	アデムパス錠 0.5 mg／アデムパス錠 1.0 mg／ アデムパス錠 2.5 mg	アドシルカ錠 20 mg	レバチオ錠 20 mg
会社名	バイエル薬品株式会社	日本イーライリリー株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	2014 年 1 月	2009 年 10 月	2008 年 1 月
薬価収載年月日	2014 年 4 月	2009 年 12 月	2008 年 4 月
効能追加	2015 年 2 月		
再評価年月日			
再審査年月日			
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式			
剤形・含量	錠剤（フィルムコーティング錠） アデムパス錠 0.5 mg：1 錠中、リオシグアト 0.5 mg 含有 アデムパス錠 1.0 mg：1 錠中、リオシグアト 1.0 mg 含有 アデムパス錠 2.5 mg：1 錠中、リオシグアト 2.5 mg 含有	錠剤（フィルムコーティング錠） 1 錠中タダラフィルとして 20 mg	錠剤（フィルムコーティング錠） 1 錠中シルデナフィルクエン酸塩 28.090 mg （シルデナフィルとして 20 mg）
効能・効果	・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血拴塞栓性肺高血圧症 ・肺動脈性肺高血圧症 効能・効果に関連する使用上の注意 (1)本剤の使用にあたっては、最新の慢性血拴塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。 (2)肺動脈性肺高血圧症の WHO 機能分類クラス IV における有効性及び安全性は確立していない。	肺動脈性肺高血圧症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。	肺動脈性肺高血圧症 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕 (2/14)

	リオシグアト錠	タダラフィル錠	シルデナフィルクエン酸塩錠
用法・用量	用量調節期 通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0 mg 1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95 mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5 mg ずつ減量する。 用量維持期 用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5 mg ずつ減量する。 用法・用量に関連する使用上の注意 (1)患者の状態に応じて1回1.0 mg 1日3回より低用量からの開始も考慮すること。〔「慎重投与」、「相互作用」の項参照〕 (2)投与間隔は約6～8時間間隔とすることが望ましい。ただし、1回の服用を忘れた場合には、次の服用時刻に1回用量を服用させる。 (3)3日間以上投与が中断した場合、再開時には、開始時の用量を考慮し、「用法・用量」に従い用量調節を行う。	通常、成人には1日1回タダラフィルとして40 mg を経口投与する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1.軽度又は中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、1日1回20 mg を投与する。〔「薬物動態」の項参照〕 2.軽度又は中等度の肝障害のある患者では、本剤の投与経験は限られていることから、リスク・ベネフィットを考慮し、本剤を投与する際には1日1回20 mg を投与する。	通常、成人にはシルデナフィルとして1回20 mg を1日3回経口投与する。
警告		本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること。〔「禁忌」の項参照〕 ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。	本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。〔「禁忌」の項参照〕 ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕 (3/14)

	リオシグアト錠	タダラフィル錠	シルデナフィルクエン酸塩錠
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (3)重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕 (4)重度の腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス 15 mL/min 未満) のある又は透析中の患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕 (5)硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等) を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (6)ホスホジエステラーゼ (PDE) 5 阻害剤を投与中の患者〔症候性低血圧を起こすことがある。 (「相互作用」の項参照) 〕 (7)アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール)、HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、ロピナビル・リトナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル) を投与中の患者〔本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 (「相互作用」の項参照) 〕	1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 3.可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤 (リオシグアト) を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4.重度の腎障害のある患者〔重度の腎障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇すること、使用経験が限られていること及び透析によるクリアランスの促進は期待されないため。〕 5.重度の肝障害のある患者〔重度の肝障害のある患者における使用経験がないため。〕 6.チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) を強く阻害する薬剤 (イトラコナゾール、リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、クラリスロマイシン、テラプレビル) を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 7.CYP3A4 を強く誘導する薬剤 (リファンピシン、フェントイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール) を長期的に投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)硝酸薬あるいは一酸化窒素 (NO) 供与薬 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) を投与中の患者〔「警告」、「相互作用」の項参照〕 (3)重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh Class C) (4)リトナビル、ダルナビル、インジナビル、イトラコナゾール、テラプレビル及びコビシスタット含有製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (5)塩酸アミオダロン (経口剤) を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (6)可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤 (リオシグアト) を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
使用上の注意	1.慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1)抗凝固療法中の患者〔気道出血が起こる可能性が高くなる。 (「重要な基本的注意」の項参照) 〕 (2)軽度又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A 又は B) のある患者〔血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (「薬物動態」の項参照) 〕 (3)腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス 15～80 mL/min 未満) のある患者〔血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与するとともに、1 回 1.0 mg 1 日 3 回より低用量からの開始も考慮すること。 (「薬物動態」の項参照) 〕 (4)投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者〔使用経験がなく、過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。本剤を投与する場合は、用量調節期において患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〕 (5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	1.慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1)脳梗塞・脳出血の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕 (2)コントロール不良の不整脈、低血圧 (血圧 < 90/50 mmHg) 又はコントロール不良の高血圧 (安静時血圧 > 170/100 mmHg) のある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕 (3)α 遮断剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (4)網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼ (PDE) の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。〕 (5)高齢者 (65 歳以上) 〔「高齢者への投与」の項参照〕 (6)陰茎の構造上欠陥 (屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病等) のある患者〔本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。〕 (7)持続勃起症の素因となり得る疾患 (鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等) のある患者	1.慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕 (2) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者〔ニトロブシドナトリウム (NO 供与薬) の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。〕 (3) チトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害薬 (サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等) を投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。 (「相互作用」の項参照) 〕 (4) 重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス : Ccr < 30 mL/min) のある患者〔血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。 (「薬物動態」の項参照) 〕

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕 (4/14)

	リオシグアト錠	タダラフィル錠	シルデナフィルクエン酸塩錠
使用上の注意 (続く)		(8)出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者〔 <i>in vitro</i> 試験でニトロプルシドナトリウム (NO 供与剤) の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。〕	(5) 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者〔血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕〕 (6) α 遮断薬を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (7) 低血圧 (血圧<90/50 mmHg)、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者〔本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。〕 (8) 網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。〕 (9) カルペリチドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (10)高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 (11)陰茎の構造上欠陥 (屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病等)のある患者〔本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。〕 (12)鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病等の患者〔持続勃起症の素因となり得る。〕
	2.重要な基本的注意 (1)肺静脈閉塞性疾患の患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。 (2)抗凝固療法中の患者では喀血が起こりやすく、本剤の投与により重篤で致死的な喀血の危険性が高まる可能性がある。患者毎に本剤投与のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (3)本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性患者に以下について説明及び指導し、必要に応じて妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。 ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼす危険性があること。 ・本剤の服用開始後は確実な避妊法を用いること。 ・妊娠した場合もしくはその疑いがある場合には、直ちに医師に連絡すること。	2.重要な基本的注意 (1)肺血管拡張剤は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。 (2)他の PDE5 阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。患者が重症の左室流出路閉塞、体液減少、自律神経障害に伴う低血圧や安静時低血圧等を有する場合には、本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合があるため、十分な観察を行うこと。 (3)4 時間以上の勃起の延長又は持続勃起 (6 時間以上持続する痛みを伴う勃起) が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。 (4)臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。	2.重要な基本的注意 (1)エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。 (2)肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。 (3)めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。 (4)出血の危険因子 (ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法) を保有している肺動脈性肺高血圧症患者に本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まることもあるため、必要に応じて適切な処置を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕 (5)本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。〔「その他の注意」の項参照〕

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕 (5/14)

	リオシグアト錠	タダラフィル錠	シルデナフィルクエン酸塩錠																				
使用上の注意 (続く)	(4)本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用を有している。本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるかどうかを十分検討すること。 (5)臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 (6)喫煙者では非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下するので、禁煙させることが望ましい。【「薬物動態」の項参照】	(5)出血の危険因子（ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を有する患者においては、出血の危険性が高まるおそれがあるので投与にあたっては注意すること。 (6)本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。【「その他の注意」の項参照】 (7)本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。【「その他の注意」の項参照】	(6)本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。【「その他の注意」の項参照】 (7)4 時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6 時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国市販後有害事象で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。																				
3.相互作用 本剤は、主に CYP1A1、CYP2C8、CYP2J2 及び CYP3A により代謝される。本剤は P-gp/BCRP の基質であるため、これらの阻害薬もしくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物 M-1 は CYP1A1 阻害作用がある（ <i>in vitro</i> ）。	3.相互作用 本剤は主に CYP3A4 により代謝される。	3.相互作用 本剤は主に CYP3A4 により代謝される。	3.相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。CYP2C9 もわずかではあるが関与している。【「薬物動態」の項参照】																				
(1)併用禁忌（併用しないこと）	(1)併用禁忌（併用しないこと）	(1)併用禁忌（併用しないこと）	(1)併用禁忌（併用しないこと）																				
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>硝酸剤及び NO 供与剤 ニログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等</td><td>本剤単回投与後にニログリセリンを舌下投与したときに、ブラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められているので、併用しないこと。【「薬物動態」の項参照】</td><td>細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用を増強する。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	硝酸剤及び NO 供与剤 ニログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等	本剤単回投与後にニログリセリンを舌下投与したときに、ブラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められているので、併用しないこと。【「薬物動態」の項参照】	細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用を増強する。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>硝酸剤及び NO 供与剤 ニログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等</td><td>併用により、降圧作用を増強することがある。</td><td>NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。</td></tr><tr><td>sGC 刺激剤 リオシグアト（アデムパス）</td><td>併用により、血圧低下を起こすおそれがある。</td><td>併用により、細胞内 cGMP 濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	硝酸剤及び NO 供与剤 ニログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等	併用により、降圧作用を増強することがある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。	sGC 刺激剤 リオシグアト（アデムパス）	併用により、血圧低下を起こすおそれがある。	併用により、細胞内 cGMP 濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>硝酸薬及び NO 供与薬 （ニログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）【「警告」の項参照】</td><td>併用により、降圧作用を増強することがある。</td><td>NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	硝酸薬及び NO 供与薬 （ニログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）【「警告」の項参照】	併用により、降圧作用を増強することがある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
硝酸剤及び NO 供与剤 ニログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等	本剤単回投与後にニログリセリンを舌下投与したときに、ブラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められているので、併用しないこと。【「薬物動態」の項参照】	細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用を増強する。																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
硝酸剤及び NO 供与剤 ニログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等	併用により、降圧作用を増強することがある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。																					
sGC 刺激剤 リオシグアト（アデムパス）	併用により、血圧低下を起こすおそれがある。	併用により、細胞内 cGMP 濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
硝酸薬及び NO 供与薬 （ニログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）【「警告」の項参照】	併用により、降圧作用を増強することがある。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。																					

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕 (6/14)

使用上の注意 (続く)	リオシグアト錠			タダラフィル錠			シルデナフィルクエン酸塩錠		
	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子
	PDE5 阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩 バイアグラ、 レバチオ タダラフィル シアリス アドシルカ ザルティア バルデナフィルクエン酸塩水和物 レビトラ	症候性低血圧を起こすことがあるので、これら薬剤と併用しないこと。〔「薬物動態」の項参照〕	細胞内 cGMP 濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。	CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール(イトリゾール) リトナビル(ノービア) アタザナビル(レイアタッツ) インジナビル(クリキシバン) ネルフィナビル(ビラセプト) サキナビル(インビラーゼ) ダルナビル(プリジスタ) クラリスロマイシン(クラリス、クラリシッド) テラプレビル(テラビック)	強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール(400 mg/日：経口剤、国内未発売)との併用により、本剤(20 mg)の AUC 及び C _{max} が 312%及び 22%増加するとの報告がある。また、リトナビル(200 mg/1 日 2 回投与)との併用により、本剤(20 mg)の AUC が 124%増加するとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4 を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、肺動脈性肺高血圧症患者における併用の経験が少ない。	リトナビル(ノービア) ダルナビル(プリジスタ) インジナビル(クリキシバン) イトラコナゾール(イトリゾール) テラプレビル(テラビック) コビシスタット含有製剤(スタリビルド)	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度(C _{max})及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加した。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
	アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール イトリゾール ボリコナゾール ブイフェンド HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア ロピナビル・リトナビル カレトラ インジナビル クリキシバン アタザナビル レイアタッツ サキナビル インビラーゼ	ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により本剤の AUC が 150%増加し、C _{max} は 46%上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。 これら薬剤と併用しないこと。〔「薬物動態」の項参照〕	複数の CYP 分子種(CYP1A1、CYP3A 等)及び P-gp/BCRP 阻害により本剤のクリアランスが低下する。	CYP3A4 を強く誘導する薬剤 リファンピシン(リファジン) フェニトイン(アレビアチン、ヒダントール) カルバマゼピン(テグレートール) フェノバルビタール(フェノバル)	リファンピシン(600 mg/日)との併用により、本剤(10 mg)の AUC 及び C _{max} がそれぞれ 88%及び 46%低下するとの報告がある。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	塩酸アミオダロン(アンカロン錠)	塩酸アミオダロンによる QTc 延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬と塩酸アミオダロンの併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある。
							sGC 刺激剤 リオシグアト(アダムパス)	併用により、症候性低血圧を起こすことがある。	リオシグアト投与により細胞内 cGMP 濃度が増加し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の細胞内濃度が増大し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

表 1.7-4 同種同効品一覧表 [NO を介する経路] (7/14)

使用上の注意 (続く)	リオシグアト錠			タダラフィル錠			シルデナフィルクエン酸塩錠		
	(2)併用注意 (併用に注意すること)			(2)併用注意 (併用に注意すること)			(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	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子
	CYP1A1 阻害剤 エルロチニブ、 ゲフィチニブ	本剤の血中濃度が 上昇するおそれ があるので、強い CYP1A1 阻害薬と の併用には注意す ること。	CYP1A1 阻害によ り本剤のクリア ランスが低下す る。	CYP3A4 を阻害す る薬剤 ホスアンプレ ナビル ジルチアゼム エリスロマイ シン フルコナゾー ル ベラパミル グレープフル ーツジュース 等	本剤との併用によ り、本剤の AUC 及 び C _{max} が増加する おそれがある。	CYP3A4 阻害によ るクリアランス の減少。	CYP3A4 阻害薬 (サキナビル、エ リスロマイシ ン、シメチジン、 アタザナビル、 ネルフィナビ ル、クラリスロ マイシン、テリ スロマイシン 等)	本剤の血漿中濃度 が上昇したとの報 告がある。 サキナビル、エリ スロマイシン及び シメチジンとの併 用により、本剤の 血漿中濃度が上昇 し、C _{max} 及び AUC がそれぞれ 1.5～ 2.6 倍及び 1.6～3.1 倍に増加した。 [「薬物動態」の項 参照]	CYP3A4 阻害薬は 本剤の代謝を阻 害するおそれ がある。
	CYP1A1 で代謝さ れる薬剤 イストラデフ イリン、グラニ セトロン、エル ロチニブ	これら薬剤の血中 濃度が上昇するお それがあるので、 併用には注意する こと。	本剤及び M-1 の CYP1A1 阻害によ りこれら薬剤の クリアランスが 低下する。	CYP3A4 を誘導す る薬剤	本剤との併用によ り、本剤の AUC 及 び C _{max} が低下する おそれがある。	CYP3A4 誘導によ るクリアランス の増加。	CYP3A4 誘導薬 (デキサメタゾ ン、フェニトイ ン、リファンピ シン、カルバマ ゼピン、フェノ バルビタール 等)	本剤の血漿中濃度 が低下するおそれ がある。	これらの薬剤に より誘導された 代謝酵素により、 本剤の代謝が促 進されるおそれ がある。
	シクロスポリン	本剤の血中濃度が 上昇するおそれ があるので、強い P-gp/BCRP 阻害薬 との併用には注意 すること。	P-gp/BCRP 阻害 により本剤のク リアランスが低 下する。	ボセンタン	ボセンタン (125 mg/1 日 2 回投与) との 10 日間併用 により、本剤 (40 mg) の 10 日目 における AUC 及び C _{max} が初日と比 べてそれぞれ 41.5% 及び 26.6% 低下 するとの報告があ る。本剤によるボ センタンの AUC 及び C _{max} に対する 影響はみられな かった。[「薬物動態」 の項参照]	CYP3A4 誘導によ るクリアランス の増加により本 剤の血漿中濃度 が低下する。	ボセンタン (トラクリア)	(1)本剤との併用 により、血圧低下 作用が増強するお それがある。 (2)ボセンタンと の併用により、本 剤の血漿中濃度が 低下し、C _{max} 及び AUC がそれぞれ 0.45 倍及び 0.37 倍 に減少した。[「薬 物動態」の項参照]	(1)両剤の薬理学 的な相加作用等 が考えられる。 (2)ボセンタンに より誘導された 代謝酵素により、 本剤の代謝が促 進されるおそれ がある。
	制酸剤 水酸化アルミ ニウム/水酸化 マグネシウム 合剤等	水酸化アルミニウ ム/水酸化マグネ シウム合剤との併 用により本剤の AUC が 34% 減少 し、C _{max} は 56% 低 下した。 制酸剤は本剤投与 後 1 時間以上経過 してから服用させ ること。[「薬物動 態」の項参照]	消化管内 pH の上 昇により本剤の バイオアベイラ ビリティが低下 する。						

表 1.7-4 同種同効品一覧表 [NO を介する経路] (8/14)

使用上の注意 (続く)	リオシグアト錠			タダラフィル錠			シルデナフィルクエン酸塩錠		
	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子
	CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強い CYP3A 阻害薬との併用には注意すること。	CYP3A 阻害により本剤のクリアランスが低下する。	α 遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等	ドキサゾシン (8 mg) と本剤 (20 mg) の併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 9.81 mmHg 及び 5.33 mmHg 下降するとの報告がある。また、α 遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。 [「薬物動態」の項参照]	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。	降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
	ボセンタン	ボセンタンを併用した肺動脈性肺高血圧症患者において、本剤の AUC が 27%減少した。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A の誘導により本剤のクリアランスが上昇する。				α 遮断薬	ドキサゾシン等の α 遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前に α 遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
	CYP3A 誘導薬 フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	強い CYP3A 誘導薬との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A 誘導により本剤のクリアランスが上昇する。	降圧剤 アムロジピン メトプロロール エナラプリル カンデサルタン等	アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (単剤又は多剤) と本剤 (20 mg) の併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 8 mmHg 及び 4 mmHg 下降するとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。	カルペリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
				カルペリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。				

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕 (9/14)

使用上の注意 (続く)	リオシグアト錠	タダラフィル錠			シルデナフィルクエン酸塩錠		
		薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子
		ビタミン K 拮抗薬 ワルファリン	本剤（10 及び 20 mg/日）との併用において、ワルファリン（25 mg）の薬物動態及び抗凝固作用に対する影響は認められなかったが、併用により出血の危険性が高まるおそれがある。	ビタミン K 拮抗薬などの抗凝固療法を施行している患者では出血の危険性が高まるおそれがある。	ビタミン K 拮抗薬 （ワルファリン）	併用により出血（鼻出血等）の危険性が高まること がある。	本剤は微小血管（鼻出血等）の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。
	4.副作用 国際共同第 III 相試験 2 試験〔慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験〕において、本剤が投与された 490 例（日本人 30 例を含む）中 304 例（62.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は頭痛 93 例（19.0%）、消化不良 72 例（14.7%）、浮動性めまい 65 例（13.3%）、低血圧 43 例（8.8%）等であった。（承認時）副作用の発現頻度は上記 2 試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。	4.副作用 承認時までに、肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 2.5～40 mg 群に割り付けられた総症例 323 例（日本人患者 23 例を含む）中 185 例（57.3%）に副作用が認められた。また、それに続く長期継続試験において、本剤 20～40 mg 群に割り付けられた総症例 357 例（日本人患者 22 例を含む）中 176 例（49.3%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛（27.6%）、潮紅（6.2%）、浮動性めまい（5.3%）、筋痛（5.0%）等であった。			4.副作用 外国で実施された第 III 相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）、第 III 相試験からの長期継続投与試験及びエバプロステノールとの併用投与試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 408 例のうち 303 例に副作用が発現し、発現率は 74.3%であった。主な副作用は頭痛（40.7%）、消化不良（13.5%）、潮紅（13.2%）、悪心（10.5%）、下痢（10.3%）等であった。（承認時までの調査の集計）国内臨床試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 44 例のうち 25 例に副作用が発現し、発現率は 56.8%であった。主な副作用は頭痛（22.7%）、潮紅（18.2%）、鼻出血（6.8%）、めまい（4.5%）、下痢（4.5%）等であった。（製造販売後臨床試験終了時の集計）		
	(1)重大な副作用 喀血（0.2%）、肺出血（頻度不明）：重度の喀血又は肺出血があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	(1)重大な副作用 過敏症（発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：本剤の投与により（男性勃起不全治療剤としての投与を含む）、発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群等の過敏症が、ごくまれに報告されている。このような症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。					

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕 (10/14)

使用上の注意 (続く)	リオシグアト錠					タダラフィル錠					シルデナフィルクエン酸塩錠				
	(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、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									
		10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明	副作用分類	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}		5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
	精神神経系	頭痛、浮動性めまい				循環器	潮紅	ほてり、動悸	低血圧、胸痛、失神、レイノー現象、血腫、心不全	心筋梗塞 ^{注2)} 、心突然死 ^{注2)} 、頻脈、高血圧	神経系障害	頭痛、めまい	錯感覚、片頭痛	感覚鈍麻、失神	
	感覚器		鼻閉	鼻出血							血管障害	潮紅	低血圧、ほてり		
	消化器	消化不良	悪心、胃・腹部痛、下痢、嘔吐、胃食道逆流、便秘、嚥下障害、胃炎、腹部膨満		胃腸炎	感覚器		霧視	眼充血、視覚障害、回転性めまい、眼乾燥、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感	非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注3)} 、網膜静脈閉塞、視野欠損	胃腸障害	消化不良、悪心、下痢、腹痛	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘	
	循環器		低血圧、動悸、潮紅、失神			消化器		下痢、悪心、消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛	腹部膨満、胃炎、口内乾燥、鼓腸、腹部不快感、胃不快感	腹痛	筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛、筋痛	筋痙縮、関節痛、顎痛、背部痛、頸部痛		
	呼吸器		呼吸困難			肝臓			AST(GOT)増加		呼吸器、胸部及び縦隔障害		鼻閉、咳嗽、呼吸困難、鼻出血	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎	
	血液		貧血			筋骨格	筋痛	背部痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	関節炎、筋骨格硬直、四肢不快感		眼障害	色視症（青視症、黄視症など）、霧視	視覚障害、眼充血、結膜充血、白内障、羞明、光視症、眼部不快感、視覚の明るさ、網膜出血、結膜炎	眼出血、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、色覚異常、眼痛、屈折障害、光輪視、複視、視野欠損	
	その他		末梢性浮腫、疲労、顔面浮腫			精神・神経系	頭痛、浮動性めまい		睡眠障害、うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯感覚	脳卒中 ^{注2)} 、片頭痛	皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑、多汗症		
						泌尿・生殖器		月経過多		持続勃起症、勃起延長	全身障害及び投与局所様態		浮腫、疲労、胸痛、疼痛、無力症	発熱、胸部不快感、倦怠感、熱感	
						呼吸器		鼻閉、鼻出血、呼吸困難	副鼻腔うっ血		心臓障害		動悸	心粗動、頻脈	
											精神障害			不眠症	

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕 (11/14)

使用上の注意 (続く)	リオシグアト錠	タダラフィル錠					シルデナフィルクエン酸塩錠				
		副作用 分類	5%以上	1%～5% 未満	1%未満	頻度 不明 ^{注1)}		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度 不明 ^{注1)}
		皮膚		発疹	そう痒症	多汗症	代謝及び 栄養障害		食欲不振		
		血液		貧血	INR 増加		生殖系及 び乳房障 害				持続勃 起
		その他		末梢性浮 腫、体重増 加、疲労	顔面浮腫、 挫傷、疼痛、 腫脹、食欲 不振、浮腫、 貪食細胞性 組織球症		臨床検査			ALT(GPT) 増加、AST (GOT)増加、 ヘモグロビ ン減少、リン パ球数減少、 体重減少	
		注1) 自発報告等を含む情報であるため、頻度不明。 注2) 心筋梗塞、心突然死、脳卒中等の重篤な有害事象 が本剤の投与後に報告されている。しかし、これ らのほとんどの症例が本剤投与前から心血管系障 害等の危険因子を有していたことが報告されてお り、これらの事象が本剤、性行為又は患者が以前 から有していた心血管系障害の危険因子に起因し て発現したものなのか、又は、これらの要因の組 合せにより発現したものなのかを特定することは できない。 注3) 「その他の注意」の項参照					国内臨床試験1試験及び外国で実施された臨床試験3試 験の結果を合算した。外国試験3試験における本剤の投 与量は、20 mg 1日3回、40 mg 1日3回、80 mg 1日3 回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量 は20 mg 1日3回）。 注1：自発報告等のため頻度不明				
	5.高齢者への投与 血中濃度の上昇が認められているので、用量調節期にお いては、患者の状態を観察しながら慎重に投与するこ と。〔「薬物動態」の項参照〕	5.高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下しているため、慎重に 投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕					5.高齢者への投与 高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、慎重に 投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕				
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない こと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊 を行うよう指導すること。〔動物実験において、ラッ トで心室中隔欠損、骨化遅延（胸骨分節）及び全胚吸 収がヒトの8.1倍の全身曝露量で発現することが報告 されている。また、ウサギで流産及び全胚吸収がそれ ぞれヒトの3.8倍及び12.6倍の全身曝露量で発現する ことが報告されている。〕 (2)授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与 する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラ ット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立され ていない。〕 (2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得 ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔本剤の母 乳中への移行は不明である。〕					6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立され ていない。〕 (2)授乳婦 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得 ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔本剤の母 乳中への移行は不明である。〕				

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕 (12/14)

	リオシグアト錠	タダラフィル錠	シルデナフィルクエン酸塩錠
使用上の注意 (続く)	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕	7.小児等への投与 低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
	8.過量投与 徴候、症状：過度の血圧低下等が起こる可能性がある。 処置：過量投与時は、症状に応じて適切な処置を行うこと。過度の血圧低下の場合は、昇圧剤投与等の支持療法を必要に応じて行う。なお、蛋白結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。	8.過量投与 (1)徴候・症状 外国において、健康成人に本剤を 500 mg まで単回投与した場合及び勃起不全患者に本剤 100 mg を反復投与した場合の副作用は、低用量で認められたものと同様であった。 (2)処置 過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。	8.過量投与 (1)症状 外国において、健康被験者に 800 mg まで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200 mg 投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。 (2)措置方法 過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。
	9.適用上の注意 薬剤交付時：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報告されている。〕	9.適用上の注意 薬剤交付時：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報告されている。〕	9.適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
		10.その他の注意 (1)勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。	10.その他の注意 (1)勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕 (13/14)

	リオシグアト錠	タダラフィル錠	シルデナフィルクエン酸塩錠
使用上の注意 (続く)		(2)薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用された本剤を含むPDE5 阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の危険因子〔年齢 (50 歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた。外国において、NAION を発現した 45 歳以上の男性 (肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く) を対象として実施された自己対照研究では、PDE5 阻害剤の投与から消失半減期 ($T_{1/2}$) の 5 倍の期間内 (タダラフィルの場合約 4 日以内に相当) は、NAION 発現リスクが約 2 倍になることが報告されている。 (3)薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。 (4)薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。 (5)アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験 (本剤 10 mg、20 mg) において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量 (0.7 g/kg) 飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された。 (6)25 mg/kg/day 以上の用量でタダラフィルをイヌに 3～12 ヶ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった。	(2)薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬に関する市販後調査では、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の危険因子〔年齢 (50 歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた。外国において、NAION を発現した 45 歳以上の男性 (肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く) を対象として実施された自己対照研究では、PDE5 阻害薬の投与から半減期 ($t_{1/2}$) の 5 倍の期間内 (シルデナフィルの場合約 1 日以内に相当) は、NAION 発現リスクが約 2 倍になることが報告されている。 (3)薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含む PDE5 阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。 (4)薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。 (5)ラットの経口 1 ヶ月毒性試験では 45 及び 200 mg/kg 群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6 ヶ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験 (6 ヶ月、12 ヶ月) の最高用量 50 mg/kg 群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。 (6)動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。
取扱い上の注意			

表 1.7-4 同種同効品一覧表〔NO を介する経路〕（14/14）

	リオシグアト錠	タダラフィル錠	シルデナフィルクエン酸塩錠
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。 ＜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。 ＜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。	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。	国内において、本剤 1 回 20 mg、1 日 3 回経口投与により有効性及び安全性を確認した治験症例がないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積される間は、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
添付文書作成日	2015 年 2 月改訂（第 2 版）	2016 年 4 月改訂（第 4 版）	2016 年 3 月改訂（第 7 版）
備考			

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠	2
1.8.1.1 効能・効果（案）	2
1.8.1.2 設定根拠	2
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠	2
1.8.2.1 用法・用量（案）	2
1.8.2.2 設定根拠	3
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	5

1.8 添付文書（案）

NS-304 の添付文書（案）を別添 1 に示す。

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

肺動脈性肺高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。

1.8.1.2 設定根拠

(1) 効能・効果（案）の設定根拠

肺動脈性肺高血圧症

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は肺動脈内腔に狭窄又は閉塞が生じ、肺血管抵抗（PVR）の増大によって肺動脈圧（PAP）が上昇する病態である。その結果、右室から肺への血液拍出能が制限され、息切れや身体能力の低下を引き起こし、最終的には右心不全を生じて死に至る進行性の疾患である。

本剤は、肺動脈性高血圧症を対象とした国内第Ⅱ相試験（AC-065A201）において、投与前に比してPVRの改善が認められ、更に、海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）において臨床的悪化イベントの発現を抑制することが検証された。これらの結果から、本剤の効能・効果を肺動脈性肺高血圧症とした。

(2) 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

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。

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必要がある、その注意喚起をするために設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2 mg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0.2 mg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1.6 mg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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 投与初期に頭痛、下痢等の副作用が多く報告されているため、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。
2. 忍容性に問題があり減量する場合は、原則として1回 0.2 mg ずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、8日以上の間隔で忍容性を確認しながら漸増すること。
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。
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。
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。〔「薬物動態」の項参照〕

1.8.2.2 設定根拠**(1) 用法・用量（案）の設定根拠**

通常、成人にはセレキシパグとして1回 0.2 mg 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 0.2 mg 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 1.6 mg 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。

用法・用量は、以下の根拠を基に設定した。

- ・ 国内及び海外臨床試験において、セレキシパグの薬物動態は、本剤を1回 0.2～1.6 mg、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 0.2 mg、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 0.2 mg 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 1.6 mg）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 morbidity/mortality イベント（イベント評価委員会により確認）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、プロスタサイクリン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 NS-304 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、海外第 III 相試験（AC-065A302）及び国内第 II 相試験（AC-065A201）の 1000～1600 µg/回と同様に、7日以上の間隔とした。

（2） 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

1. 投与初期に頭痛、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。

本剤の国内及び海外の臨床試験において、投与初期に頭痛、下痢などプロスタサイクリン関連有害事象が起り、忍容性低下又は忍容性不良になることがあった。また、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。

2. 忍容性に問題があり減量する場合は、原則として1回0.2 mg ずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、8 日以上の間隔で忍容性を確認しながら漸増すること。

減量については、国内第Ⅱ相試験（AC-065A201）及び海外第Ⅲ相試験（AC-065A302）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）に規程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）において、減量後に減量の理由が解消され、医師が再増量が適切と判断した場合、再増量するまでに8 日以上の間隔をあげ、忍容性に問題がないことを確認したことから設定した。

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。

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、紅潮、悪心などプロスタサイクリン関連有害事象が起り、忍容性低下又は忍容性不良になることが懸念されるため、本注意事項案を設定した。

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。

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なかったが、静脈内投与の短時間作用型プロスタサイクリン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いることから、本注意事項案を設定した。

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。〔「薬物動態」の項参照〕

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 $AUC_{0-\infty}$ が4 倍以上、MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$ が2 倍以上増加したことから、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC）の記載内容を参考に設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（1/6）

使用上の注意（案）	設定根拠
禁忌 （次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重度の肝障害患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕「薬物動態」の項参照 3. 肺静脈閉塞性疾患を有する肺高血圧症の患者〔本剤の血管拡張作用により、肺水腫を誘発するおそれがある。〕	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症を発現する可能性が高いために設定した。 2. 海外第 I 相試験において、重度（高度）の肝障害患者のセレキシパグ及び 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）では投与を避けることが記載されているため設定した。 3. 海外第 III 相試験において、重篤な有害事象として肺静脈閉塞性疾患に伴う肺水腫が 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、肺静脈閉塞性疾患と確認された場合、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。
1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） (1) 低血圧の患者〔本剤の血管拡張作用により、血圧を更に低下させるおそれがある。〕 (2) 出血傾向並びにその素因のある患者〔本剤の血小板凝集抑制作用により、出血傾向を助長するおそれがある。〕「相互作用」の項参照 (3) 軽度又は中等度の肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することが認められている。〕「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照 (4) 重度の腎障害のある患者（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、透析中の患者への使用経験はない。〕「薬物動態」の項参照 (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	(1) 本剤は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。 (2) 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、出血傾向のある患者では出血を助長するおそれがあることから設定した。 (3) 海外第 I 相試験において、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 $AUC_{0-\infty}$ が健康成人と比較して増加したことから、注意喚起を行うことが望ましいと考え、設定した。 (4) 海外第 I 相試験で、重度（高度）の腎障害患者（ $eGFR < 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）でのセレキシパグ及び MRE-269 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が健康人と比較して増加したことから、注意喚起を行うことが望ましいと考え、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC）を参考に設定した。 (5) 75 歳以上の患者に対する使用経験が少なく、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、設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（2/6）

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 重要な基本的注意 (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。 (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。 (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。 (4) 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。	(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等、PAH 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。 (2) 海外第 III 相試験において、重篤な有害事象として肺静脈閉塞性疾患に伴う肺水腫が 1 例報告されている。肺静脈閉塞性疾患を有する患者では本剤の肺血管拡張作用により、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。 (3) 本剤は血管拡張作用を有しており、国内第 II 相試験において低血圧に関連した有害事象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必要があるため、設定した。 (4) 国内第 II 相試験において意識消失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。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（3/6）

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 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。 併用注意（併用に注意すること）			本剤は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。 本剤は <i>in vitro</i> で血小板凝集抑制作用を有している。また、本剤と併用される可能性が高いため設定した。 海外第 I 相試験において本剤との併用により、本剤の血中濃度が増加したことから、設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤 等	これらの薬剤との併用により、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 ワルファリン 等 抗血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤 非ステロイド性抗炎症剤 等	これらの薬剤との併用により、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。	
ロピナビル・リトナビル	ロピナビル・リトナビル配合錠との併用で、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり 「薬物動態」の項参照、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、本剤の代謝が抑制されると考えられる。	

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（4/6）

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 国内臨床試験において、肺動脈性肺高血圧症患者 37 例中 37 例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 27 例（73.0%）、下痢、顎痛 各 17 例（45.9%）、悪心 14 例（37.8%）、潮紅 12 例（32.4%）、筋肉痛 7 例（18.9%）、低血圧、関節痛、倦怠感、ほてり 各 6 例（16.2%）、四肢痛 5 例（13.5%）、背部痛、嘔吐 各 4 例（10.8%）であった。 海外臨床試験において、肺動脈性肺高血圧症患者 575 例中 515 例（89.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 353 例（61.4%）、下痢 207 例（36.0%）、悪心 155 例（27.0%）、顎痛 143 例（24.9%）、筋肉痛 80 例（13.9%）、嘔吐 78 例（13.6%）、四肢痛 77 例（13.4%）、潮紅 67 例（11.7%）であった。 （承認時） 副作用の発現頻度は、国内及び海外での臨床試験の結果を合わせて算出した。国内及び海外での臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用を頻度不明とした。 (1) 重大な副作用 1) 低血圧 過度の血圧低下（低血圧（2.6%）、起立性低血圧（0.8%）等）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。 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。 3) 甲状腺機能異常 甲状腺機能異常（甲状腺機能亢進症（0.5%）、甲状腺機能低下症（0.5%）等）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。	国内臨床試験については、肺動脈性肺高血圧症に対する NS-304 の有効性、安全性及び薬物動態の検討試験 37 例分、海外臨床試験については、第 III 相ビボタル試験である AC-065A302 試験 575 例分で認められた副作用について記載した。 1) 国内臨床試験、海外臨床試験並びに海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC）に基づき設定した。 2) 国内臨床試験並びに海外臨床試験に基づき設定した。 3) 国内臨床試験、海外臨床試験並びに海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC）に基づき設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（5/6）

使用上の注意（案）					設定根拠
(2)その他の副作用					頻度があるものは、国内臨床試験及び海外臨床試験で副作用として2件以上認められたものを記載した。また、国内臨床試験並びに海外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）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。
種類 \ 頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明	
血液		貧血		ヘモグロビン減少	
代謝異常		食欲減退、体液貯留			
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	失神、不眠症、傾眠、灼熱感、体位性めまい、錯感覚、嗜眠	感覚鈍麻、味覚消失、片頭痛		
眼		眼痛、霧視、羞明	流涙増加		
耳		回転性めまい、耳鳴			
循環器	潮紅	ほてり、動悸	右室不全、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）、心室性期外収縮		
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、悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、胃炎、排便回数増加、便秘	口内乾燥、消化性潰瘍、胃拡張		
肝臓		肝酵素上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加		
皮膚		紅斑、発疹、そう痒症、光線過敏性反応	脱毛症、多汗症		
筋骨格系	顎痛、筋肉痛、四肢痛、関節痛	背部痛、筋骨格痛、頸部痛、筋痙攣、骨痛、顎関節症候群、関節腫脹、四肢不快感、筋骨格硬直	筋力低下、重感、筋肉疲労、開口障害		
腎臓			腎機能障害		
その他		疲労、無力症、疼痛、末梢性浮腫、倦怠感、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、体重減少	異常感、脊椎痛、胃腸炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒	血中甲状腺刺激ホルモン減少	

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（6/6）

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕	75 歳以上の患者に対する使用経験が少なく、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、設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕	(1) 妊婦、産婦及び授乳婦の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。 (2) 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. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	小児を対象とした臨床試験は実施しておらず（臨床試験は 18 歳以上を対象）、安全性が確立していないことから設定した。
8. 過量投与 徴候、症状：海外において、本剤を 1 回 3.2 mg 投与された患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある。 処置：本剤の過量投与が疑われた場合、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。本剤は蛋白結合率が高いため、透析が有効である可能性は低い。	海外において、本剤を誤って 1 回 3.2 mg 服用した症例が 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。
9. 適用上の注意 薬剤交付時： 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報告されている。〕	平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。

〇〇〇〇年〇月作成（第1版）

選択的プロスタサイクリン（PGI₂）受容体作動薬

日本標準商品分類番号

8 7 2 1 9

貯 法：気密容器、
湿気を避けて
室温保存

処方箋医薬品[※]

使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品[※]

ウプトラビ®錠 0.2mg

ウプトラビ®錠 0.4mg

Uptravi® Tablets 0.2mg・0.4mg

＜セレキシバグ錠＞

	ウプトラビ錠 0.2mg	ウプトラビ錠 0.4mg
承認番号	〇〇〇〇〇	〇〇〇〇〇
薬価収載	〇〇〇〇年〇月	〇〇〇〇年〇月
販売開始	〇〇〇〇年〇月	〇〇〇〇年〇月
国際誕生	〇〇〇〇年〇月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

禁 忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝障害患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕
3. 肺静脈閉塞性疾患を有する肺高血圧症の患者〔本剤の血管拡張作用により、肺水腫を誘発するおそれがある。〕

組成・性状**1. 組成****ウプトラビ錠 0.2mg**

1錠中にセレキシバグ 0.2mg を含有する。

添加物として黄色三二酸化鉄、カルナウパロウ、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-マンニトールを含有する。

ウプトラビ錠 0.4mg

1錠中にセレキシバグ 0.4mg を含有する。

添加物として黄色三二酸化鉄、カルナウパロウ、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-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

ウプトラビ錠 0.2mg は黄色の円形のフィルムコーティング錠である。

ウプトラビ錠 0.4mg は淡赤褐色の円形のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面	識別コード	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
ウプトラビ錠 0.2mg				261	7.1	3.4	140
ウプトラビ錠 0.4mg				262	7.1	3.4	140

効能・効果

肺動脈性肺高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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可否を検討すること。

用法・用量

通常、成人にはセレキシバグとして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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 投与初期に頭痛、下痢等の副作用が多く報告されているため、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。
2. 忍容性に問題があり減量する場合は、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、8 日以上の間隔で忍容性を確認しながら漸増すること。
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。
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。
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。〔薬物動態〕の項参照

使用上の注意**1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 低血圧の患者〔本剤の血管拡張作用により、血圧を更に低下させるおそれがある。〕
- (2) 出血傾向並びにその素因のある患者〔本剤の血小板凝集抑制作用により、出血傾向を助長するおそれがある。〔相互作用〕の項参照〕
- (3) 軽度又は中等度の肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することが認められている。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔薬物動態〕の項参照〕
- (4) 重度の腎障害のある患者（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、透析中の患者への使用経験はない。〔薬物動態〕の項参照〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (4) 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。

3. 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。

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 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 利尿剤 プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体製剤等	これらの薬剤との併用により、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 ワルファリン 等 抗血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジン E ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体製剤 非ステロイド性抗炎症剤等	これらの薬剤との併用により、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。
ロピナビル・リトナビル	ロピナビル・リトナビル配合錠との併用で、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり〔「薬物動態」の項参照〕、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、本剤の代謝が抑制されると考えられる。

4. 副作用

国内臨床試験において、37 例中 37 例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 27 例（73.0%）、下痢、顎痛 各 17 例（45.9%）、悪心 14 例（37.8%）、潮紅 12 例（32.4%）、筋肉痛 7 例（18.9%）、低血圧、関節痛、倦怠感、ほてり 各 6 例（16.2%）、四肢痛 5 例（13.5%）、背部痛、嘔吐 各 4 例（10.8%）であった。

海外臨床試験において、575 例中 515 例（89.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 353 例（61.4%）、下痢 207 例（36.0%）、悪心 155 例（27.0%）、顎痛 143 例（24.9%）、筋肉痛 80 例（13.9%）、嘔吐 78 例（13.6%）、四肢痛 77 例（13.4%）、潮紅 67 例（11.7%）であった。

（承認時）

副作用の発現頻度は、国内及び海外での臨床試験の結果を合わせて算出した。国内及び海外での臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用を頻度不明とした。

(1) 重大な副作用
1) 低血圧

過度の血圧低下（低血圧（2.6%）、起立性低血圧（0.8%）等）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。

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。

3) 甲状腺機能異常

甲状腺機能異常（甲状腺機能亢進症（0.5%）、甲状腺機能低下症（0.5%）等）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

頻度 種類	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
血液		貧血		ヘモグロビン減少
代謝異常		食欲減退、体液貯留		
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	失神、不眠症、傾眠、灼熱感、体位性めまい、錯感覚、嗜眠	感覚鈍麻、味覚消失、片頭痛	
眼		眼痛、霧視、羞明	流涙増加	
耳		回転性めまい、耳鳴		
循環器	潮紅	ほてり、動悸	右室不全、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）、心室性期外収縮	
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、悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、胃炎、排便回数増加、便秘	口内乾燥、消化性潰瘍、胃拡張	
肝臓		肝酵素上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加	
皮膚		紅斑、発疹、そう痒症、光線過敏性反応	脱毛症、多汗症	
筋骨格系	顎痛、筋肉痛、四肢痛、関節痛	背部痛、筋骨格痛、頸部痛、筋痙縮、骨痛、顎関節症候群、関節腫脹、四肢不快感、筋骨格硬直	筋力低下、重感、筋肉疲労、開口障害	
腎臓			腎機能障害	
その他		疲労、無力症、疼痛、末梢性浮腫、倦怠感、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、体重減少	異常感、脊椎痛、胃腸炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒	血中甲状腺刺激ホルモン減少

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

徴候、症状：海外において、本剤を1回3.2mg投与された患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある。

処置：本剤の過量投与が疑われた場合、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

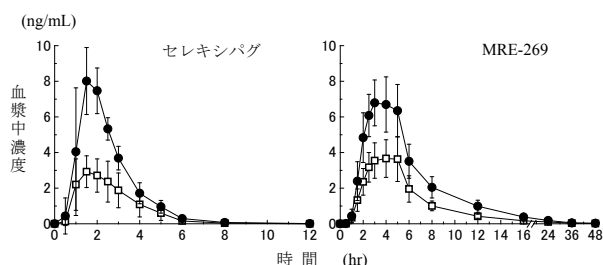
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性6例にセレキシバグ0.2及び0.4mgを食後に単回経口投与したとき、セレキシバグ及び活性代謝物MRE-269の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。セレキシバグ及び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。



セレキシバグ0.2及び0.4mgを単回経口投与後のセレキシバグ及びMRE-269の血漿中濃度推移

□：0.2mg、●：0.4mg（平均値±標準偏差、n=6）

セレキシバグ0.2及び0.4mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
セレキシバグ				
0.2 mg	3.30±0.81	1.75 (1.00, 2.50)	0.849±0.133	8.59±2.64
0.4 mg	8.55±1.33	1.50 (1.50, 2.00)	1.03±0.26	18.8±2.9
MRE-269				
0.2 mg	4.06±0.94	4.50 (2.50, 5.00)	10.5±4.0	24.0±5.5
0.4 mg	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¹⁾

健康成人男性6例にセレキシバグ0.2～0.6mgを1日2回食後反復経口投与したとき、セレキシバグ及びMRE-269の定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。セレキシバグ及びMRE-269の血漿中濃度は投与3日目にほぼ定常状態に達した。

セレキシバグ0.2～0.6mgを1日2回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

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

(3) 食事の影響^{1), 2)}

1) 標準食

健康成人男性4例にセレキシバグ0.4mgを空腹時及び食後30分に単回経口投与したとき、空腹時と比較してセレキシバグの C_{max} は32%、 $AUC_{0-\infty}$ は15%低下した。MRE-269の C_{max} は7%、 $AUC_{0-\infty}$ は12%低下した。

2) 高脂肪食

健康成人男性12例にセレキシバグ0.4mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してセレキシバグの C_{max} は35%低下し、 $AUC_{0-\infty}$ は10%増大した。MRE-269の C_{max} は48%、 $AUC_{0-\infty}$ は27%低下した。（外国人によるデータ）

(4) 高齢者¹⁾

健康高齢男性6例（65～74歳）にセレキシバグ0.2mgを空腹時に単回経口投与したとき、健康非高齢者6例（20～26歳）と比較してセレキシバグ及びMRE-269の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が低下する傾向が認められた。健康高齢男性6例（67～74歳）にセレキシバグ0.4mgを1日2回10日間食後経口投与したとき、血漿中セレキシバグ及びMRE-269の薬物動態パラメータは健康非高齢者6例（21～29歳）と類似した値を示した。

(5) 肝障害³⁾

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例にセレキシバグ0.2～0.4mgを単回経口投与した。軽度の肝障害患者は健康成人と比較して、セレキシバグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が2倍に増加し、MRE-269の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に大きな相違はなかった。また、セレキシバグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率にも大きな相違はなかった。中等度の肝障害患者では健康成人と比較して、セレキシバグの 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、セレキシバグ及び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、セレキシバグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率は2倍に増加した。（外国人によるデータ）

(6) 腎障害⁴⁾

重度の腎障害患者8例（糸球体濾過率：15～29mL/min/1.73m²）及び健康成人8例にセレキシバグ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バグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は1.7倍に、MRE-269の C_{max} は1.4倍、 $AUC_{0-\infty}$ は1.6倍に増加した。また、セレキシバグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率に大きな相違はなかった。（外国人によるデータ）

2. 吸収⁵⁾

健康成人男性15例にセレキシバグ0.2mgを空腹時に単回静脈内投与したとき、セレキシバグの全身クリアランス及び定常状態の分布容積の幾何平均値はそれぞれ17.93L/hr及び11.73Lであった。また、セレキシバグ0.4mgを空腹時に単回経口投与したとき、セレキシバグの絶対バイオアベイラビリティは49.4%であった。（外国人によるデータ）

3. 分布⁶⁾

¹⁴C-セレキシバグ及び¹⁴C-MRE-269の血清タンパクに対する結合率は、0.1～1μg/mLの範囲でいずれも98～99%であった。

4. 代謝⁶⁾

セレキシバグは、主に生体内でカルボン酸アミド部位が加水分解され、活性代謝物MRE-269を生成した。MRE-269はその後複数種の酸化的代謝物やアシルグルクロン酸抱合体に代謝された。加水分解にはカルボキシルエステラーゼ1が、酸化的代謝にはCYP2C8及びCYP3A4が、グルクロン酸抱合にはUGT1A3及びUGT2B7が主に関与していた。

5. 排泄

健康成人男性6例にセレキシバグ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¹⁾。

健康成人男性6例に¹⁴C-セレキシバグ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⁷⁾。

6. 薬物相互作用

(1) *In vitro* 試験^{6), 8)}

セレキシパグ及び MRE-269 は、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示された。また、セレキシパグは P 糖タンパク、MRE-269 は BCRP の基質であることが示された。

(2) ワルファリン²⁾

健康成人男性 17 例にセレキシパグ 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。（外国人によるデータ）

(3) ロピナビル・リトナビル⁹⁾

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 日目にセレキシパグ 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 2.23 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。（外国人によるデータ）

臨床成績

1. 国内における臨床成績¹⁰⁾

非盲検非対照試験として、日本人肺動脈性肺高血圧症患者 37 例を対象に、セレキシパグ 0.2～1.6mg を 1 日 2 回 16 週間投与した。ベースラインから 16 週時までの肺血管抵抗の変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、 -122.9 ± 115.2 、 $-120.9 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ であり、有意に低下した（Wilcoxon 符号付順位検定： $P < 0.0001$ ）。

ベースラインから投与 16 週目までの肺血管抵抗の変化（PPS）

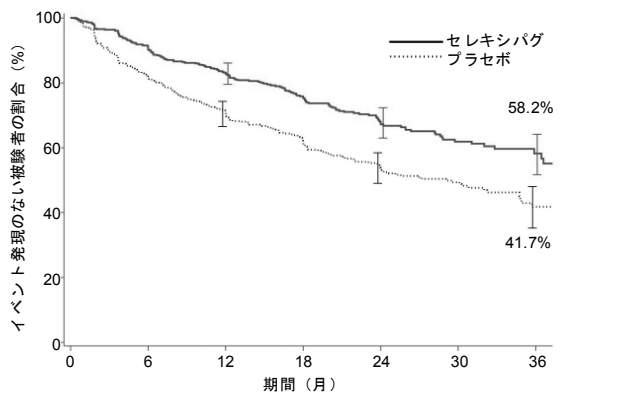
肺血管抵抗 ($\text{dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$)	平均値±標準偏差 中央値	【投与開始前からの変化量± 平均値±標準偏差 中央値 [中央値の 95%信頼区間]	【投与開始前からの変化率(%)】 幾何平均値 [95%信頼区間]
投与開始前	683.2 ± 237.3 671.8	-122.9 ± 115.2 -120.9	79.7
投与 16 週目	560.3 ± 238.7 491.4	[-184.5, -59.5]	[74.0, 86.0]

評価例数：33 例、# Wilcoxon 符号付順位検定

2. 海外における臨床成績¹¹⁾

プラセボ対照二重盲検比較試験として、肺動脈性肺高血圧症の患者 1156 例を対象に、プラセボ又はセレキシパグ 0.2～1.6mg を 1 日 2 回投与した。

最初の morbidity/mortality イベントが発現するまでの期間におけるプラセボ群に対するセレキシパグ群のハザード比は 0.60 (99%信頼区間：0.46～0.78) であり、セレキシパグ群はプラセボ群と比較して morbidity/mortality イベントの発現を有意に低下させた ($P < 0.0001$ 、片側ログランク検定、有意水準は片側 0.005)。



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）
バーは 95%信頼区間を示す

注) morbidity/mortality イベントの定義：死亡、肺動脈性肺高血圧症悪化による入院、肺移植・心房中隔裂開術を要する肺動脈性肺高血圧症の悪化、プロスタサイクリン製剤の静脈内/皮下投与・長期酸素療法の開始、又は疾患進行 [6 分間歩行距離が投与前から 15% 以上短縮、及び (WHO 機能分類クラス II/III のとき) WHO 機能分類クラスの悪化、(III/IV のとき) 肺動脈性肺高血圧症治療薬の追加]

薬効薬理

1. 作用機序^{12)～15)}

- (1) セレキシパグはヒトプロスタサイクリン受容体に選択的な結合能を有し、cyclic AMP 生成量を濃度依存的に増加させ、アゴニスト作用を示した。
- (2) セレキシパグは、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ による摘出ラット肺葉内動脈標本の収縮を濃度依存的に抑制した。
- (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。

2. 薬理作用^{16)～18)}

- (1) トロンボキサン A_2 受容体アゴニストである U46619 誘発肺高血圧モデルラットにおいて、セレキシパグの投与は右心室圧の上昇を抑制した。
- (2) モノクロタリン誘発肺高血圧モデルラットにおいて、セレキシパグの投与は右心肥大を抑制した。
- (3) モノクロタリン誘発肺高血圧モデルラットにおいて、セレキシパグの投与は肺動脈圧を低下させた。反復投与による肺動脈圧低下効果の減弱は認められなかった。

有効成分に関する理化学的知見

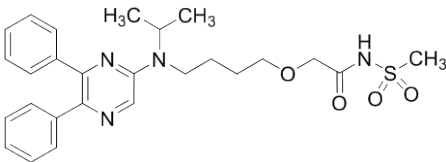
一般名：セレキシパグ (Selexipag) (JAN)

化学名：2-[4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(propan-2-yl)amino]butoxy]-N-(methanesulfonyl)acetamide

分子式： $C_{26}H_{32}N_4O_4S$

分子量：496.62

化学構造式：



性状：本品は微黄色～黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

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]

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。また、瓶包装は、使用後密栓すること。

承認条件

〇〇〇〇

包装

ウブトラビ錠 0.2mg：PTP 100 錠、バラ 100 錠

ウブトラビ錠 0.4mg：PTP 100 錠、バラ 100 錠

主要文献

- 1) 国内第 I 相：健康成人男性及び健康高齢男性における単回・反復投与試験（日本新薬社内資料）
- 2) 海外第 I 相：単回・反復投与試験（日本新薬社内資料）
- 3) 海外第 I 相：肝障害患者における単回投与試験（日本新薬社内資料）
- 4) 海外第 I 相：腎障害患者における単回投与試験（日本新薬社内資料）
- 5) 海外第 I 相：絶対バイオアベイラビリティ試験（日本新薬社内資料）
- 6) セレキシバグの非臨床薬物動態試験（日本新薬社内資料）
- 7) 単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討（日本新薬社内資料）
- 8) トランスポーター相互作用試験（日本新薬社内資料）
- 9) 海外第 I 相：ロピナビル・リトナビル配合錠との相互作用試験（日本新薬社内資料）
- 10) 国内第 II 相：肺動脈性肺高血圧症患者対象の非盲検非対照試験（日本新薬社内資料）
- 11) 海外第 III 相：肺動脈性肺高血圧症患者対象の二重盲検比較試験（日本新薬社内資料）
- 12) ヒトプロスタサイクリン受容体への $[^3H]$ iloprost の結合に対するセレキシバグ及び MRE-269 の阻害作用（日本新薬社内資料）
- 13) ヒトプロスタサイクリン受容体過剰発現 CHO 細胞におけるセレキシバグ及び MRE-269 の cyclic AMP 産生増加作用（日本新薬社内資料）
- 14) セレキシバグ及び MRE-269 の各種ヒトプロスタノイド受容体に対する結合親和性プロファイル（日本新薬社内資料）
- 15) セレキシバグ及び MRE-269 のラット肺葉内動脈に対する弛緩作用（日本新薬社内資料）
- 16) U46619 誘発肺高血圧症ラットにおけるセレキシバグの右心室圧低下作用（日本新薬社内資料）
- 17) モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットの右心肥大に対するセレキシバグ及びベラプロストナトリウムの作用（日本新薬社内資料）
- 18) Hemodynamic effects of selexipag in conscious spontaneous hypertensive rats and conscious monocrotaline-induced pulmonary hypertensive Wistar rats: absence of tachyphylaxis（日本新薬社内資料）

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本新薬株式会社 製品情報担当

☎601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

フリーダイヤル 0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

販売提携先

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社

東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 23 年 7 月 29 日付 薬食審査発第 0729 第 3 号「医薬品の一般的名称について」による。

JAN :

(日本名) セレキシパグ

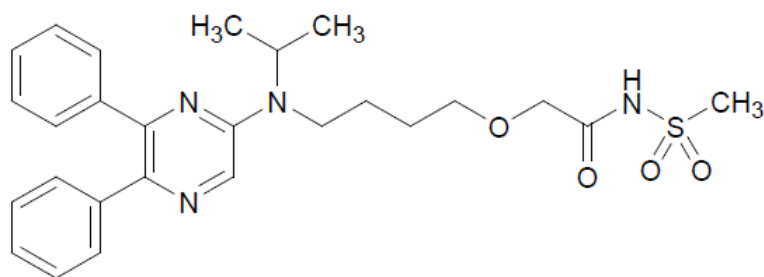
(英名) Selexipag

化学名 :

(日本名) 2-{4-[(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)(プロパン-2-イル)アミノ]ブトキシ}-N-(メタンスルホニル)アセトアミド

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

化学構造式 :



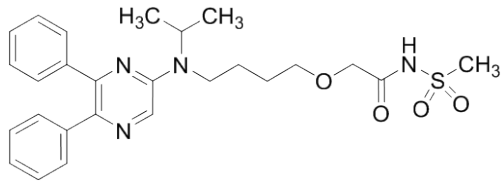
1.9.2 INN

国際一般名 (INN) については、Recommended INN: List 64 (WHO Drug Information, 2010; 24: 259-90) の 279 ページに収載されている。

INN : Selexipag

化学名 : 2-{4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(propan-2-yl)amino]butoxy}-N-(methanesulfonyl)acetamide

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-{4-[(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)(プロパン-2-イル)アミノ]ブトキシ}- N-(メタンスルホニル)アセトアミド（別名セレキシパグ）及びその製剤
構造式	
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症
用法・用量	通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2 mg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0.2 mg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1.6 mg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。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	原体：セレキシパグ 製剤：ウプトラビ錠 0.2 mg（1錠中、セレキシパグ 0.2 mg 含有） ウプトラビ錠 0.4 mg（1錠中、セレキシパグ 0.4 mg 含有）

毒性	単回投与毒性（急性毒性）					
	動物種		経口		静脈内	
	マウス ♂ ♀				概略の致死量：> 40 mg/kg 概略の致死量：> 40 mg/kg	
	ラット ♂ ♀				概略の致死量：> 40 mg/kg 概略の致死量：> 40 mg/kg	
	イヌ ♂		概略の致死量：2000 mg/kg			
	反復投与毒性（亜急性及び慢性毒性）					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量* (mg/kg/day)	主な所見
	マウス	13 週	経口	0, 100, 300, 500	100	300 以上：潮紅、筋緊張低下、総コレステ ロールの高値、肝臓の小葉中心性肝細胞 肥大 500：はいずり姿勢、眼脂、CK・ALT の高 値
	ラット	4 週	経口	0, 20, 60, 180	< 20	20 以上：潮紅、血小板数の低値、肺胞内の 出血 60 以上：体重の低値、筋緊張低下、副腎皮 質の肥大 180：尾先端部の脱落、肝臓の小葉中心性肝 細胞肥大・滑面小胞体の増生
		4 週	経口	0, 2, 6, 60	6	6 以上：潮紅 60：体重の低値、筋緊張低下、血小板数の 低値、副腎皮質の肥大
		26 週	経口	0, 6, 25, 100	6	6 以上：潮紅 25 以上：副腎球状体の肥大、唾液腺（顎下 腺）の腺房細胞の肥大、甲状腺の濾胞細 胞の過形成 100：体重の低値、筋緊張低下、はいずり姿 勢、フィブリノーゲン量の高値、血小板 数の低値、乳腺腺房細胞の過形成、肝臓 の小葉中心性肝細胞肥大
	イヌ	2 週	経口	0, 2, 6, 20	2	6 以上：体重の低値、下痢便、血便、ゼリ ー状便、大腿骨及び胸骨の骨形成亢進、 骨髓造血組織の減少及び線維化、胸腺皮 質領域の減少 20：死亡（腸重積）
		4 週	経口	0, 1.5, 3, 6	1.5	3 以上：下痢便、ゼリー状便、血便、大腿 骨の骨形成亢進、骨髓造血組織の線維化 6：体重の低値、腸重積、骨髓造血組織の減 少
		26 週、 39 週	経口	0, 1, 2, 4	< 1	2 以上：血便 4：潮紅、体重の低値、瀕死期安楽殺（脱肛 及び腸重積） 【病理学的検査】 26 週 1 以上：骨髓造血組織の増加 4：大腿骨の骨形成亢進、骨髓造血組織の線 維化 39 週 1 以上：骨髓造血組織の増加、大腿骨の骨 形成亢進 4：骨髓造血組織の線維化
	*：潮紅についてはセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用を反映した変化と考え、毒性とは判断 しなかった。					

副作用	【国内臨床試験成績】			
	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む） 37/37＝100.0%			
	副作用の種類	発現率	臨床検査異常変動の種類	発現率
	頭痛	73.0%（27/37 例）	血圧低下	10.8%（4/37 例）
	下痢	45.9%（17/37 例）	アラニンアミノトランス	2.7%（1/37 例）
	顎痛	45.9%（17/37 例）	フェラーゼ増加	
	悪心	37.8%（14/37 例）	アスパラギン酸アミノトラ	2.7%（1/37 例）
	潮紅	32.4%（12/37 例）	ンスフェラーゼ増加	
	筋肉痛	18.9%（ 7/37 例）	尿中血陽性	2.7%（1/37 例）
	等		等	
	【海外臨床試験成績】			
	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む） 515/575 例＝89.6%			
	副作用の種類	発現率	臨床検査異常変動の種類	発現率
	頭痛	61.4%（353/575 例）	体重減少	1.0%（6/575 例）
下痢	36.0%（207/575 例）	アラニンアミノトランス	0.3%（2/575 例）	
悪心	27.0%（155/575 例）	フェラーゼ増加		
顎痛	24.9%（143/575 例）	アスパラギン酸アミノトラ	0.3%（2/575 例）	
筋肉痛	13.9%（ 80/575 例）	ンスフェラーゼ増加		
嘔吐	13.6%（ 78/575 例）	血中ビリルビン増加	0.3%（2/575 例）	
等		等		
会社	日本新薬株式会社			

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	名称	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.1.2	構造	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.1.3	一般特性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	製造業者	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.3.2	不純物	日本新薬	国内	—	評価

3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	標準品又は標準物質	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	容器及び施栓系	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	日本新薬	国内	—	評価

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	製剤及び処方	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2	製剤開発の経緯	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	製造者	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.2	製造処方	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	日本新薬	国内	—	評価

3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	標準品又は標準物質	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	容器及び施栓系	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	日本新薬	国内	—	評価

3.2.A その他

該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
3.3-1	Schreiber KC, Fernandez VP. The lithium aluminum hydride reduction of some N-substituted succinimides. J Org Chem. 1961;26:1744-7.
3.3-2	Hirschberg A, Spoerri PE. The synthesis and properties of iodopyrazines. J Org Chem. 1961;26:1907-12.
3.3-3	DeMarini DM, Perry E, Shelton ML. Dichloroacetic acid and related compounds: Induction of prophage in <i>E. coli</i> and Mutagenicity and Mutation Spectra in <i>Salmonella</i> TA100. Mutagenesis. 1994;9:429-37.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-1	ラットprostacyclin受容体への ³ Hiloprostの結合に対するNS-304及びMRE-269の阻害作用【PH-304-004】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.1.1-2	ヒトprostacyclin受容体への ³ Hiloprostの結合に対するMRE-269及びNS-304の阻害作用【N304-041105】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.1.1-3	ヒトPGI ₂ 受容体過剰発現CHO細胞におけるMRE-269及びNS-304のcAMP産生増加作用【N304-100618】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.1.1-4	Analysis of adenylate cyclase activation, β-arrestin recruitment and receptor internalization: Comparison of five IP receptor agonists at the human recombinant IP receptor【B-11.413】	■■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
4.2.1.1-5	Analysis of IP receptor agonist-induced shape change in pulmonary arterial smooth muscle cells using impedance technology【B-14.046】	■■■■■	～20■■4年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
4.2.1.1-6	NS-304及びMRE-269の各種ヒトプロスタノイド受容体に対する結合親和性プロファイル【PH-304-003】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.1.1-7	Potency of selexipag and ACT-333679 at human, rat and dog IP, EP ₂ and EP ₄ receptors: Analysis of adenylate cyclase activation【B-13.096】	■■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
4.2.1.1-8	NS-304及びMRE-269のラット肺葉内動脈に対する弛緩作用【N304-110209】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.1.1-9	MRE-269 induces vasodilation in isolated rat pulmonary arterial rings【P-09-057】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	参考資料
4.2.1.1-10	Beraprost induces vasodilation in isolated rat pulmonary arterial rings【P-09-056】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	参考資料
4.2.1.1-11	Iloprost induces vasodilation in isolated rat pulmonary arterial rings【P-09-058】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	参考資料
4.2.1.1-12	Epoprostenol induces vasodilation in isolated rat pulmonary arterial rings【P-09-059】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	参考資料
4.2.1.1-13	Treprostinil induces vasodilation in isolated rat pulmonary arterial rings【P-09-060】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	参考資料

4.2.1.1-14	Effects of ACT-293987 and ACT-333679 on rat isolated gastric fundus 【B-09.363】	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
4.2.1.1-15	PDGF刺激ヒト肺動脈平滑筋細胞に対するMRE-269の増殖抑制作用 【PH-304-001】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.1.1-16	ADP惹起ラット血小板凝集反応に対するMRE-269の全血への添加による抑制作用 【N304-081110】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.1.1-17	ADP惹起ヒト血小板凝集反応に対するMRE-269の全血への添加による抑制作用 【N304-081104】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.1.1-18	モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットの右心肥大に対するNS-304及びberaprostの作用 【N304-050207】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.1.1-19	Effect of NS-304 on hypertrophy of the pulmonary arterial wall in monocrotaline-induced pulmonary hypertension rats 【P-07-002】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	参考資料
4.2.1.1-20	Effect of NS-304 on survival in monocrotaline-induced pulmonary hypertension rats 【P-07-009】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	参考資料
4.2.1.1-21	U46619誘発肺高血圧症ラットにおけるNS-304の右心室圧低下作用 【PH-304-002】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.1.1-22	Hemodynamic effects of selexipag in conscious spontaneous hypertensive rats and conscious monocrotaline-induced pulmonary hypertensive Wistar rats: absence of tachyphylaxis 【B-13.066】	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
4.2.1.1-23	Continuous hemodynamic monitoring in conscious spontaneous hypertensive rats treated with selexipag: absence of tachyphylaxis 【B-13.067】	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.2-1	Effects of NS-304 on various receptors and enzymes, Study 1 【1009021/1028885】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ (台湾)	海外	—	参考資料
4.2.1.2-2	Effects of NS-304 on various receptors and enzymes, Study 2 【1009473/1028885】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ (台湾)	海外	—	参考資料
4.2.1.2-3	Effects of MRE-269 on various receptors and enzymes, Study 1 【1005432/1018091】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ (台湾)	海外	—	参考資料
4.2.1.2-4	Effects of MRE-269 on various receptors and enzymes, Study 2 【1009021/1018091】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ (台湾)	海外	—	参考資料
4.2.1.2-5	Effects of MRE-269 on various receptors and enzymes, Study 3 【1009473/1018091】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ (台湾)	海外	—	参考資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-1	NS-304 (MRE-304) のラットにおける一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin法)【4812】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-2	NS-304 (MRE-304) のラットにおける血漿中薬物濃度測定【4813】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-3	NS-304 (MRE-304) のラットにおける中枢神経系に対する作用【6225】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-4	NS-304 (MRE-304) のhERG電流に対する作用【4814】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-5	MRE-269のhERG電流に対する作用【4815】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-6	テレメトリー法を用いた無麻酔下イヌにおけるNS-304 (MRE-304) の心血管系及び呼吸系に及ぼす影響【4811】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-7	NS-304 (MRE-304) のモルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用【5615】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-8	NS-304 (MRE-304) のモルモットを用いた摘出右心房に対する作用【5614】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-9	MRE-269のモルモットを用いた摘出右心房に対する作用【6061】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-10	NS-304 (MRE-304) のラットにおける呼吸機能に及ぼす影響【5612】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-11	NS-304 (MRE-304) のラットにおける水・電解質排泄に及ぼす影響【5613】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-12	NS-304 (MRE-304) のラットにおける消化器系に対する作用【6057】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-13	MRE-269のモルモットにおける表面麻酔作用【6060】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-14	NS-304 (MRE-304) のラットにおける血液凝固系に対する作用【6058】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-15	MRE-269のラットを用いた摘出子宮に対する作用【6059】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-1	マウス血漿中NS-304 (MRE-304) およびMRE-269濃度分析法バリデーション (非GLP) 【TX-1290】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.1-2	LC/MS/MSによるマウス血漿中NS-304及びその代謝物MRE-269濃度測定法バリデーション 【■■■289】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-3	Bioanalytical method validation for determination of NS-304 (MRE-304) and its metabolite MRE-269 concentrations in mouse plasma by LC-MS/MS 【TX10735】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-4	HPLCによるラット血漿中NS-304及びその代謝物MRE-269濃度測定法バリデーション 【■■■279】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-5	ラット、イヌ血漿中NS-304 (MRE-304) およびMRE-269濃度分析法バリデーション (1) (非GLP) 【TX-1287】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.1-6	ラット、イヌ血漿中NS-304 (MRE-304) およびMRE-269濃度分析法バリデーション (2) — 1ヵ月保存安定性 (非GLP) 【TX-1288】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.1-7	ラット、イヌ血漿中NS-304 (MRE-304) およびMRE-269濃度分析法バリデーション (3) — 3ヵ月保存安定性 (非GLP) 【TX-1289】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.1-8	Validation of an analytical method for the determination of ACT-293987 and its metabolite ACT-333679 in rat plasma samples by LC-MS/MS 【BA-11.732】	■■■■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
4.2.2.1-9	NS-304 (MRE-304) 及びMRE-269のラット血漿中濃度測定バリデーション試験【4810】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-10	HPLCによるウサギ血漿中NS-304及びその代謝物MRE-269濃度測定法バリデーション 【■■■288】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-11	NS-304およびMRE-269のイヌ血漿中濃度定量法バリデーション 【BP-MRE-071211】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.1-12	Validation of a method for the determination of ACT-293987 and ACT-333679 in dog plasma samples by LC-MS/MS 【■■■-12035】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■ (スイス)	海外	—	評価資料
4.2.2.1-13	Validation of an analytical method for the determination of ACT-293987 and its metabolite ACT-333679 in dog plasma samples by LC-MS/MS 【BA-12.400】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料

4.2.2.1-14	HPLCによるイヌ血漿中NS-304及びその代謝物MRE-269濃度測定法バリデーション【B-1280】		20 年 月～20 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-15	NS-304 (MRE-304) 及びMRE-269のイヌ血漿中濃度測定バリデーション試験【4809】		20 年 月～20 年 月		国内	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.3-3 参照	<i>In vitro</i> drug transporter substrate and permeability studies with selexipag and its metabolite ACT-333679【B-13.028】		～20 年 月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
4.2.2.2-1	¹⁴ C-MRE-304を雄性ラットに経口投与した後の血漿中放射能濃度について（投与量依存性）【BP-MRE-050808】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-2	¹⁴ C-MRE-269を雄性ラットに経口投与した後の血漿中放射能濃度について【BP-MRE-050801】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-3	¹⁴ C-MRE-304を絶食または非絶食の雄性ラットに経口投与した後の血漿中放射能濃度について（食餌の影響）【BP-MRE-050725】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-4	雌雄ラットに ¹⁴ C-MRE-269を静脈内投与または ¹⁴ C-MRE-304を経口投与した後の血漿中放射能濃度について（性差）【BP-MRE-050811】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-5	¹⁴ C-MRE-304を雄性ラットに経口投与した後の放射能、MRE-304、MRE-269および代謝物の血漿中濃度について【BP-MRE-050822】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-6	¹⁴ C-MRE-269を雄性ラットに静脈内および経口投与した後の放射能、MRE-269および代謝物の血漿中濃度について【BP-MRE-050909】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-7	¹⁴ C-MRE-304を雄性ラットに反復経口投与した後の体内動態の検討【BP-MRE-070801】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-8	イヌにNS-304またはMRE-269を経口投与した後の血漿中濃度について【BP-MRE-080111】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-9	サルに ¹⁴ C-MRE-304を経口投与および ¹⁴ C-MRE-269を静脈内投与した後の血漿中濃度および尿糞中排泄率について【BP-MRE-061222】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-10	サルに ¹⁴ C-MRE-304を静脈内投与した後の血漿中濃度および尿糞中排泄率について【BP-MRE-070601】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-11	サルに ¹⁴ C-MRE-304を経口投与した後の血漿中濃度および尿糞中排泄率について【BP-MRE-070703】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	—	評価資料

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-1	¹⁴ C-MRE-304を雄性ラットに経口投与した後のタンパク結合試験【BP-MRE-060428】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料
5.3.2.1-1 参照	ACT-293987A and ACT-333679A: <i>In vitro</i> binding to plasma proteins and plasma/blood cell partitioning 【8203016】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ (イギリス)	海外	—	評価資料
5.3.2.1-2 参照	¹⁴ C-MRE-304および ¹⁴ C-MRE-269の <i>in vitro</i> 血清タンパク結合率について【BP-MRE-060130】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-7 参照	¹⁴ C-MRE-304を雄性ラットに反復経口投与した後の体内動態の検討【BP-MRE-070801】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.3-2	ACT-293987A: Tissue distribution in the rat by quantitative whole-body autoradiography 【B-10.526】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ (イギリス)	海外	—	評価資料
4.2.2.3-3	¹⁴ C-MRE-304を雄性ラットに経口投与した後の組織中放射能濃度について【BP-MRE-051114】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.3-4	¹⁴ C-NS-304を雌性ラットに経口投与した後の組織中放射能濃度【BP-MRE-091116】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.3-5	¹⁴ C-MRE-304を有色ラットに経口投与した後の組織中放射能濃度について【BP-MRE-061204】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.3-6	¹⁴ C-NS-304を妊娠ラットに経口投与した後の放射能の胎児移行性【BP-MRE-091013】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.3-7	ラットにおける ¹⁴ C-NS-304単回経口投与時の乳汁移行性【■■■■-6312-■■■■】	■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.2-1 参照	Metabolic profiles of the ¹⁴ C-radiolabelled PGI ₂ receptor agonist ACT-293987A and its active metabolite ACT-333679A with plasma and liver preparations from rat, mouse, dog, cynomolgus monkey, rabbit, minipig and man 【B-09.223】	■■■■■	～20■■年■■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-9 参照	Structural elucidation of human plasma metabolites of selexipag by liquid chromatography combined with high resolution mass spectrometry 【B-11.415】	■■■■■	～20■■年■■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料

4.2.2.4-1	Metabolic profile of the ¹⁴ C-labelled PGI ₂ receptor agonist ACT-293987A in the Sprague-Dawley rat 【B-09.222】	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
4.2.2.4-2	NS-304を雄性ラットに静脈内投与した後の尿、糞および胆汁中代謝物の検討【BP-MRE-061124】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.4-3	Metabolic profiling of the ¹⁴ C-labelled PGI ₂ receptor agonist ACT-293987A and its active metabolite ACT-333679A in the Beagle dog 【B-09.317】	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-7 参照	NS-304のヒトマスバランス試験における血漿、尿および糞中代謝物の検討【BP-MRE-071010】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
5.3.2.2-8 参照	NS-304のヒトマスバランス試験における糞中代謝物の同定【BP-MRE-081014】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
5.3.2.2-2 参照	NS-304 (MRE-304) からMRE-269への加水分解反応に関与する代謝部位および種差の検討【BP-MRE-080514】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
5.3.2.2-3 参照	NS-304 (MRE-304) からMRE-269への加水分解反応に関与する代謝酵素の同定【BP-MRE-080715】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
5.3.2.2-4 参照	Identification of the human P450 enzymes involved in the metabolism of the PGI ₂ receptor agonist selexipag 【B-13.107】	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-5 参照	MRE-269の代謝に関与するヒトCYP分子種の推定【■■-6034-■】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.2.2-6 参照	MRE-269の代謝に関与するヒトUGT分子種の推定【■■-6035-■】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.3-1 参照	¹⁴ C-MRE-304を雄性ラットに経口投与した後のタンパク結合試験【BP-MRE-060428】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
5.3.2.2-15 参照	MRE-304およびジクロフェナクのラット胆汁中代謝物とヒト血清アルブミンとの結合試験【BP-MRE-060306】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.4-4	NS-304のラットにおける肝薬物代謝酵素に対する影響【■■080300】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.2.2-10 参照	NS-304およびMRE-269のチトクロームP450分子種特異的代謝活性に対する阻害作用【■■080298】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.2.2-11 参照	ヒト肝ミクロソームによるCYP2C8およびCYP2C9特異的代謝活性に対するNS-304およびMRE-269の阻害作用【■■090212】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.2.2-12 参照	Assessment of the time-dependent inhibition of CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 by selexipag and ACT-333679 【B-14.007】	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-13 参照	Assessment of the human cytochrome P450 induction potential of selexipag and its active metabolite ACT-333679 <i>in vitro</i> 【B-14.022】	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-14 参照	NS-304およびMRE-269を凍結ヒト肝細胞に暴露した時に薬物代謝酵素が受ける影響【■■080299】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2-7 参照	¹⁴ C-MRE-304を雄性ラットに反復経口投与した後の体内動態の検討【BP-MRE-070801】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-9 参照	サルに ¹⁴ C-MRE-304を経口投与および ¹⁴ C-MRE-269を静脈内投与した後の血漿中濃度および尿糞中排泄率について【BP-MRE-061222】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-10参照	サルに ¹⁴ C-MRE-304を静脈内投与した後の血漿中濃度および尿糞中排泄率について【BP-MRE-070601】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.2-11参照	サルに ¹⁴ C-MRE-304を経口投与した後の血漿中濃度および尿糞中排泄率について【BP-MRE-070703】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.5-1	雄性ラットに ¹⁴ C-MRE-304を経口投与または ¹⁴ C-MRE-269を静脈内および経口投与した後の放射能の尿、糞および呼気中排泄率について【BP-MRE-061006】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.5-2	Excretion kinetics of ACT-293987A in the dog following oral and intravenous administration【193914】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■（イギリス）	海外	—	評価資料
4.2.2.4-1 参照	Metabolic profile of the ¹⁴ C-labelled PGI ₂ receptor agonist ACT-293987A in the Sprague-Dawley rat【B-09.222】	■■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	海外	—	評価資料
4.2.2.4-3 参照	Metabolic profiling of the ¹⁴ C-labelled PGI ₂ receptor agonist ACT-293987A and its active metabolite ACT-333679A in the Beagle dog【B-09.317】	■■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	海外	—	評価資料
4.2.2.5-3	¹⁴ C-MRE-269を雄性ラットに静脈内投与した後の放射能の尿、糞および胆汁中排泄率について【BP-MRE-051024】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.2.5-4	¹⁴ C-MRE-269を雄性ラットに静脈内投与した後の腸肝循環（再吸収）について【BP-MRE-061127】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.3-2 参照	<i>In vitro</i> interaction studies with ACT-293987 and ACT-333679 and organic anion transporting polypeptides, OATPS【B-11.386】	■■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	海外	—	評価資料
5.3.2.3-3 参照	<i>In vitro</i> drug transporter substrate and permeability studies with selexipag and its metabolite ACT-333679【B-13.028】	■■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	海外	—	評価資料

5.3.2.3-1 参照	Are the PGI ₂ agonist ACT-293987 and its active metabolite ACT-333679 inhibitors of human P-glycoprotein? 【B-09.319】	■■■■	～20■■年■■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価 資料
5.3.2.3-4 参照	Assessment of the inhibition potential of selexipag and its metabolite ACT-333679 on the activity of drug transporters 【B-14.028】	■■■■	～20■■年■■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	—	評価 資料

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.1-1	NS-304（MRE-304）のマウスを用いた単回静脈内投与毒性試験【TX-1341】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.3.1-2	NS-304（MRE-304）のラットを用いた単回経口投与毒性試験【TX-1305】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.3.1-3	NS-304（MRE-304）のラットを用いた単回静脈内投与毒性試験【TX-1340】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.3.1-4	NS-304（MRE-304）のイヌを用いた単回経口投与毒性試験【TX-1296】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-1	NS-304のマウスを用いた4週間反復強制経口投与による毒性試験（がん原性予備試験）【■■-299】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.2-2	NS-304のマウスを用いた13週間反復強制経口投与による毒性試験（がん原性予備試験）【■■-5938】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.2-3	NS-304（MRE-304）のラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験【TX-1308】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.3.2-4	NS-304（MRE-304）のラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験ならびに4週間回復性試験【TX-1339】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.3.2-5	NS-304のラットを用いた4週間回復性試験を含む26週間反復経口投与毒性試験【■■-5895】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.2-6	NS-304（MRE-304）のイヌを用いた2週間反復経口投与毒性試験【TX-1309】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.3.2-7	NS-304（MRE-304）のイヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験ならびに4週間回復性試験【TX-1360】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.3.2-8	NS-304のイヌを用いた39週間反復経口投与毒性試験【■■-5896】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.1-1	NS-304 (MRE-304) の細菌を用いる復帰突然変異試験【TX-1299】	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.3.3.1-2	NS-304 (MRE-304) のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験【TX-1304】	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.2-1	NS-304 (MRE-304) のマウス骨髄細胞を用いる小核試験【TX-1321】	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.3.3.2-2	Comet assay of NS-304 (MRE-304) in rats【TX10738】	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.4.1-1	Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of NS-304 in mice【■■-5939】	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.4.1-2	Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of NS-304 in rats【■■-5940】	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.1-1	NS-304のラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験【-950】		20 年 月～20 年 月		国内	—	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.2-1	NS-304のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験【-054】		20 年 月～20 年 月		国内	—	参考資料
4.2.3.5.2-2	NS-304のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験【-951】		20 年 月～20 年 月		国内	—	評価資料
4.2.3.5.2-3	NS-304の非妊娠ウサギを用いた5日間反復経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験【-055】		20 年 月～20 年 月		国内	—	参考資料
4.2.3.5.2-4	NS-304のウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験【-056】		20 年 月～20 年 月		国内	—	参考資料
4.2.3.5.2-5	NS-304のウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験【-952】		20 年 月～20 年 月		国内	—	評価資料

4.2.3.5.3 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

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.3-1	NS-304のラットを用いた経口投与による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【-1048】		20 年 月～20 年 月		国内	—	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.4-1	ACT-293987 - 4-Week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in the juvenile beagle dog 【T-12.210】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ (フランス)	海外	—	参考資料
4.2.3.5.4-2	ACT-293987 – Juvenile up to 39-week toxicity study in the beagle dog by the oral (gavage) route 【T-12.357】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ (フランス)	海外	—	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.6-1	ACT-293987: Local tolerability study in rabbits – intravenous and paravenous application 【T-12.570】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ (イス)	海外	—	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.3-1	Effects of NS-304 (MRE-304) on liver drug metabolizing enzymes and thyroid hormones in mice 【TX10737】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価参考
4.2.3.7.5-1	MRE-269の細菌を用いる復帰突然変異試験【TX-1298】	〃	20〃年〃月～20〃年〃月	日本新薬	国内	—	評価資料
4.2.3.7.5-2	MRE-269のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験【TX-1303】	〃	20〃年〃月～20〃年〃月	日本新薬	国内	—	評価資料

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価参考
4.2.3.7.6-1	MRE-7300の微生物を用いる変異原性試験【01-4608】		2000年1月～2000年1月		国内	—	参考資料
4.2.3.7.6-2	MRE-7301の微生物を用いる変異原性試験【01-4609】		2000年1月～2000年1月		国内	—	参考資料
4.2.3.7.6-3	MRE-7307の微生物を用いる変異原性試験【01-4637】		2000年1月～2000年1月		国内	—	参考資料
4.2.3.7.6-4	MRE-9300の微生物を用いる変異原性試験【01-4102】		2000年1月～2000年1月		国内	—	参考資料
4.2.3.7.6-5	MRE-9301の微生物を用いる変異原性試験【01-4103】		2000年1月～2000年1月		国内	—	参考資料
4.2.3.7.6-6	MRE-9302の微生物を用いる変異原性試験【01-4104】		2000年1月～2000年1月		国内	—	参考資料
4.2.3.7.6-7	MRE-9304: Reverse mutation assay "Ames test" using <i>Salmonella Typhimurium</i> and <i>Escherichia Coli</i> 【1327/0063】		2000年1月～2000年1月	(イギリス)	海外	—	参考資料
4.2.3.7.6-8	MRE-9305: Reverse mutation assay "Ames test" using <i>Salmonella Typhimurium</i> and <i>Escherichia Coli</i> 【1327/0064】		2000年1月～2000年1月	(イギリス)	海外	—	参考資料
4.2.3.7.6-9	MRE-9306: Reverse mutation assay "Ames test" using <i>Salmonella Typhimurium</i> and <i>Escherichia Coli</i> 【1327/0065】		2000年1月～2000年1月	(イギリス)	海外	—	参考資料

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.7-1	Cytotoxicity assay <i>in vitro</i> with Balb/c 3T3 cells: Neutral red (NR) test with ACT-293987 during simultaneous irradiation with artificial sunlight 【T-13.090】	██████████	20██年█月～20██年█月	██████████ (ドイツ)	海外	—	評価資料
4.2.3.7.7-2	Cytotoxicity assay <i>in vitro</i> with Balb/c 3T3 cells: Neutral red (NR) test with ACT-333679 during simultaneous irradiation with artificial sunlight 【T-13.091】	██████████	20██年█月～20██年█月	██████████ (ドイツ)	海外	—	評価資料

4.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
4.3-1	Frumkin LR. The Pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension. <i>Pharmacol Rev.</i> 2012;64:583-620.
4.3-2	Majed BH, Khalil RA. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. <i>Pharmacol Rev.</i> 2012;64:540-82.
4.3-3	Kuwano K, Hashino A, Asaki T, Hamamoto T, Yamada T, Okubo K, et al. 2-{4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2007;322:1181-8.
4.3-4	Katsuyama M, Sugimoto Y, Namba T, Irie A, Negishi M, Narumiya S, et al. Cloning and expression of a cDNA for the human prostacyclin receptor. <i>FEBS Lett.</i> 1994;344:74-8.
4.3-5	Sasaki Y, Usui T, Tanaka I, Nakagawa O, Sando T, Takahashi T, et al. Cloning and expression of a cDNA for rat prostacyclin receptor. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 1994;1224:601-5.
4.3-6	Wilson RJ, Giles H. Piglet saphenous vein contains multiple relaxatory prostanoid receptors: evidence for EP ₄ , EP ₂ , DP and IP receptor subtypes. <i>Br J Pharmacol.</i> 2005;144:405-15.
4.3-7	Orie NN, Clapp LH. Role of prostanoid IP and EP receptors in mediating vasorelaxant responses to PGI ₂ analogues in rat tail artery: Evidence for G _{i/o} modulation via EP ₃ receptors. <i>Eur J Pharmacol.</i> 2011;654:258-65.
4.3-8	Fujio H, Nakamura K, Matsubara H, Fukushima Kusano K, Miyaji K, Nagase S, et al. Carvedilol inhibits proliferation of cultured pulmonary artery smooth muscle cells of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2006;47:250-5.
4.3-9	Magnani B, Galie N. Prostacyclin in primary pulmonary hypertension. <i>Eur Heart J.</i> 1996;17:18-24.
4.3-10	Lannan KL, Phipps RP, White RJ. Thrombosis, platelets, microparticles and PAH: more than a clot. <i>Drug Discovery Today.</i> 2014;19:1230-5.
4.3-11	Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). <i>Circulation.</i> 2014;129:57-65.
4.3-12	Gomez-Arroyo JG, Farkas L, Alhussaini AA, Farkas D, Kraskauskas D, Voelkel NF, et al. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. <i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.</i> 2012;302:L363-9.
4.3-13	Pankey EA, Bhartiya M, Badejo Jr AM, Haider U, Stasch JP, Murthy SN, et al. Pulmonary and systemic vasodilator responses to the soluble guanylyl cyclase activator, BAY 60-2770, are not dependent on endogenous nitric oxide or reduced heme. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol.</i> 2011;300:H792-802.
4.3-14	Fetalvero KM, Martin KA, Hwa J. Cardioprotective prostacyclin signaling in vascular smooth muscle. <i>Prostaglandins Other Lipid Mediat.</i> 2007;82:109-18.
4.3-15	Norel X. Prostanoid receptors in the human vascular wall. <i>ScientificWorldJournal.</i> 2007;7:1359-74.
4.3-16	渡邊裕司. ターニングポイントを迎えた肺高血圧症の薬物治療. <i>日薬理誌.</i> 2014;143:165-72.

4.3-17	Ruwart MJ, Rush BD. Prostacyclin inhibits gastric emptying and small-intestinal transit in rats and dogs. <i>Gastroenterology</i> . 1984;87:392-5.
4.3-18	Brown CC, Baker DC, Barker IK. Intestine. In: Maxie MG, editor. <i>Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals</i> . 5th ed. Vol. 2. Edinburgh: Elsevier; 2007. p. 69-128.
4.3-19	市野正美, 鈴木溥司, 柴主敏行, 小島利治, 中村俊之, 工藤南雄, 他. Beraprost Sodiumのイヌにおける12カ月間経口投与慢性毒性試験. 基礎と臨床. 1989;23:3561-94.
4.3-20	Wöhrmann T, Kögel BY, Schneider J, Matthiesen T. The beagle dog as a predictor of gastrointestinal findings in humans caused by the prostacyclin analogue taprostene. <i>Exp Toxicol Pathol</i> . 1994;46:71-3.
4.3-21	U.S.Food and Drug Administration [Homepage on Internet]. Pharmacology Review(s). Ventavis, NDA21779. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2001. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-779_Ventavis_pharmr.pdf
4.3-22	Azar T, Berger DL. Adult intussusception. <i>Ann Surg</i> . 1997;226:134-8.
4.3-23	Duijff JW, Borger van der Burg BLS, Aarts NJM, Loyson SA, Guicherit OR. Intussusception in adults: report of four cases and review of the literature. <i>Case Rep Gastroenterol</i> . 2007;1:59-64.
4.3-24	McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. <i>Mayo Clin Proc</i> . 2009;84:191-207.
4.3-25	Capen CC. Hormonal imbalances and mechanisms of chemical injury of thyroid gland. In: Jones TC, Capen CC, Mohr U, editors. <i>Monographs on pathology of laboratory animals: endocrine system</i> . 2nd ed. Berlin: Springer; 1996. p. 217-38.
4.3-26	Cohen SM, Arnold LL. Chemical carcinogenesis. <i>Toxicol Sci</i> . 2011;120:S76-92.
4.3-27	Greaves P. Endocrine glands. In: Greaves P, editor. <i>Histopathology of preclinical toxicity studies</i> . 4th ed. London: Academic Press; 2012. p. 725-97.
4.3-28	Rosol TJ, DeLellis RA, Harvey PW, Sutcliffe C. Endocrine System. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, Ochoa R, editors. <i>Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology</i> : 3rd ed. Vol. 3. London: Academic Press; 2013. p. 2391-492.
4.3-29	Prentice DE, Meikle AW. A review of drug-induced Leydig cell hyperplasia and neoplasia in the rat and some comparisons with man. <i>Hum Exp Toxicol</i> . 1995; 14:562-72.
4.3-30	Cook JC, Klinefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PMD. Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans. <i>Crit Rev Toxicol</i> . 1999;29:169-261.
4.3-31	Vidal JD, Mirsky ML, Colman K, Whitney KM, Creasy DM. Reproductive system and mammary gland. In: Sahota PS, Popp JA, Hardisty JF, Gopinath C, editors. <i>Toxicologic pathology: nonclinical safety assessment</i> . Boca Raton: CRC Press; 2013. p. 717-830.
4.3-32	渡 健治, 黒瀬 等. β -アレステチンの生理的機能. <i>日薬理誌</i> . 2013;141:53-4.
4.3-33	Miyano K, Sudo Y, Yokoyama A, Hisaoka-Nakashima K, Morioka N, Takebayashi M, et al. History of the G protein-coupled receptor (GPCR) assays from traditional to a state-of-the-art biosensor assay. <i>J Pharmacol Sci</i> . 2014;126:302-9.
4.3-34	Yang D, Pearce RE, Wang X, Gaedigk R, Wan YY, Yan B. Human carboxylesterases HCE1 and HCE2: ontogenic expression, inter-individual variability and differential hydrolysis of oseltamivir, aspirin, deltamethrin and permethrin. <i>Biochem Pharmacol</i> . 2009;77:238-47.

4.3-35	Li B, Sedlacek M, Manoharan I, Boopathy R, Duysen EG, Masson P, et al. Butyrylcholinesterase, paraoxonase, and albumin esterase, but not carboxylesterase, are present in human plasma. <i>Biochem Pharmacol.</i> 2005;70:1673-84.
4.3-36	Uetrecht JP. Is it possible to more accurately predict which drug candidates will cause idiosyncratic drug reactions? <i>Curr Drug Metab.</i> 2000;1:133-41.
4.3-37	Uetrecht P, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. <i>Pharmacol Rev.</i> 2013;65:779-808.
4.3-38	Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The endocrine glands. In: <i>Atlas of experimental toxicological pathology.</i> Lancaster: MTP Press; 1987. p. 104-21.
4.3-39	Yokoyama U, Iwatsubo K, Umemura M, Fujita T, Ishikawa Y. The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. <i>Pharmacol Rev.</i> 2013;65:1010-52.
4.3-40	Norrdin RW, Jee WSS, High WB. The role of prostaglandins in bone in vivo. <i>Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.</i> 1990;41:139-49.
4.3-41	Li M, Healy DR, Li Y, Simmons HA, Crawford DT, Ke HZ, et al. Osteopenia and impaired fracture healing in aged EP4 receptor knockout mice. <i>Bone.</i> 2005;37:46-54.
4.3-42	Shamir D, Keila S, Weinreb M. A selective EP4 receptor antagonist abrogates the stimulation of osteoblast recruitment from bone marrow stromal cells by prostaglandin E ₂ in vivo and in vitro. <i>Bone.</i> 2004;34:157-62.
4.3-43	Nakagawa K, Imai Y, Ohata Y, Takaoka K. Prostaglandin E ₂ EP4 agonist (ONO-4819) accelerates BMP-induced osteoblastic differentiation. <i>Bone.</i> 2007;41:543-8.
4.3-44	Adamiak Z, Rotkiewicz T. A histological evaluation of bone calluses in the treatment of tibia fractures in sheep with the use of a semicircular fixator. <i>Veterinari Medicina.</i> 2010;55:547-50.
4.3-45	Kurland JI, Bockman RS, Broxmeyer HE, Moore MA. Limitation of excessive myelopoiesis by the intrinsic modulation of macrophage-derived prostaglandin E. <i>Science.</i> 1978;199:552-5.
4.3-46	Kurland JI, Broxmeyer HE, Pelus LM, Bockman RS, Moore MA. Role for monocyte-macrophage-derived colony-stimulating factor and prostaglandin E in the positive and negative feedback control of myeloid stem cell proliferation. <i>Blood.</i> 1978;52:388-407.
4.3-47	Taniguchi S, Shibuya T, Harada M, Niho Y. Prostaglandin-mediated suppression of in vitro growth of erythroid progenitor cells. <i>Kidney Int.</i> 1989;36:712-8.
4.3-48	Vore SJ, Eling TE, Danilowicz M, Tucker AN, Luster MI. Regulation of murine hematopoiesis by arachidonic acid metabolites. <i>Int J Immunopharmacol.</i> 1989;11:435-42.
4.3-49	O'Reilly M, Gamelli RL. Indomethacin augments granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced hematopoiesis following 5-FU treatment. <i>Exp Hematol.</i> 1990;18:974-8.
4.3-50	Pelus LM. Blockade of prostaglandin biosynthesis in intact mice dramatically augments the expansion of committed myeloid progenitor cells (colony-forming units-granulocyte, Macrophage) after acute administration of recombinant human IL-1 α . <i>J Immunol.</i> 1989;143:4171-9.
4.3-51	Frisch BJ, Porter RL, Gigliotti BJ, Olm-Shipman AJ, Weber JM, O'Keefe RJ, et al. In vivo prostaglandin E ₂ treatment alters the bone marrow microenvironment and preferentially expands short-term hematopoietic stem cells. <i>Blood.</i> 2009;114:4054-63.
4.3-52	Gentile P, Byer D, Pelus LM. In vivo modulation of murine myelopoiesis following intravenous administration of prostaglandin E ₂ . <i>Blood.</i> 1983;65:1100-7.

4.3-53	Fisher JW, Radtke HW, Jubiz W, Nelson PK, Burdowski A. Prostaglandins activation of erythropoietin production and erythroid progenitor cells. <i>Exp Hematol</i> . 1980;8:65-89.
4.3-54	Fisher JW, Hagiwara M. Effects of prostaglandins on erythropoiesis. <i>Blood Cells</i> . 1984;10:241-60.
4.3-55	Ikushima YM, Arai F, Hosokawa K, Toyama H, Takubo K, Furuyashiki T, et al. Prostaglandin E ₂ regulates murine hematopoietic stem/progenitor cells directly via EP4 receptor and indirectly through mesenchymal progenitor cells. <i>Blood</i> . 2013;121:1995-2007.
4.3-56	Rudmann DG, Foley GL. Female Reproductive System. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, Ochoa R, editors. <i>Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology: Volume 3</i> . 3rd ed. London: Academic Press; 2013. p. 2599-663.
4.3-57	Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, et al., Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. <i>Toxicol Pathol</i> . 2010;38:5S-81S.
4.3-58	Harada T, Enomoto A, Boorman GA, Maronpot RR. Liver and gallbladder. In: Maronpot RR, editor. <i>Pathology of the mouse</i> . Vienna: Cache River Press; 1999. p. 119-83.
4.3-59	Seely JC. Kidney. In: Maronpot RR, editor. <i>Pathology of the mouse</i> . Vienna: Cache River Press; 1999. p. 207-34.
4.3-60	Frazier KS, Seely JC, Hard GC, Betton G, Burnett R, Nakatsuji S, et al., Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse urinary system. <i>Toxicol Pathol</i> . 2012;40:14S-86S.
4.3-61	Greaves P. Urinary Tract. In: Greaves P, editor. <i>Histopathology of preclinical toxicity studies</i> . 4th ed. London: Academic Press; 2012. p. 537-614.
4.3-62	Long PH, Leininger JR. Bones, Joints and Synovia. In: Maronpot RR, editor. <i>Pathology of the mouse</i> . Vienna: Cache River Press; 1999. p. 645-78.
4.3-63	Mori A, Saito M, Sakamoto K, Narita M, Nakahara T, Ishii K. Stimulation of prostanoid IP and EP ₂ receptors dilates retinal arterioles and increases retinal and choroidal blood flow in rats. <i>Eur J Pharmacol</i> . 2007;570:135-41.
4.3-64	Mori A, Saito M, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. Intravenously administered vasodilatory prostaglandins increase retinal and choroidal blood flow in rats. <i>J Pharmacol Sci</i> . 2007;103:103-12.
4.3-65	Heywood R, Gopinath C. Morphological assessment of visual dysfunction. <i>Toxicol Pathol</i> . 1990;18:204-17.
4.3-66	Leininger JR, Riley MGI. Bones, joints, and synovia. In: Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery Jr. CA, MacKenzie WF, editors. <i>Pathology of the Fischer rat</i> . San Diego: Academic Press; 1990. p. 209-26.
4.3-67	McInnes EF. Wistar and Sprague-Dawley rats. In:McInnes EF, editor. <i>Background lesions in laboratory animals: A color atlas</i> . Edinburgh: Elsevier; 2012. p. 17-36.
4.3-68	Stefanski SA, Elwell MR, Stromberg PC. Spleen, lymph nodes, and thymus. In: Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery Jr. CA, MacKenzie WF, editors. <i>Pathology of the Fischer rat</i> . San Diego: Academic Press; 1990. p. 369-93.
4.3-69	Kilborn S, Trudel G, Uhthoff H. Review of growth plate closure compared with age at sexual maturity and lifespan in laboratory animals. <i>Contemp Top Lab Anim Sci</i> . 2002;41:21-6.
4.3-70	Yamasaki K. Histologic study of the femoral growth plate in beagle dogs. <i>Toxicol Pathol</i> . 1995;23:612-6.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.1.1-1	Single-center, open-label, Phase 1 study consisting of a single-dose pilot phase and a randomized, two-way crossover, single-dose main phase to investigate the absolute bioavailability of a single oral dose of selexipag in healthy male subjects【AC-065-110】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	フランス	海外	-	評価
5.3.3.1-1参照	NS-304の健康成人男子及び健康高齢男子における単回・反復投与試験（第I相）【NS304/P1/01】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本	国内	-	評価
5.3.3.1-2参照	A phase I study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics (including food effect) of single and multiple oral rising doses of NS-304 and its interaction with warfarin in healthy male volunteers【QGUY/2006/NS-304/-01】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	イギリス	海外	-	評価

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.1.4-1	LC/MS/MSによるヒト血漿中MRE-304及びMRE-269の濃度測定法バリデーション試験【119-38-23】	██████	20██年██月～20██年██月	██████	国内	-	評価
5.3.1.4-2	Validation of an LC/MS/MS analytical method for the determination of concentrations of MRE-304 and its metabolites in plasma【119-001】	██████	20██年██月～20██年██月	██████	国内	-	評価
5.3.1.4-3	Validation of an LC/MS/MS analytical method for the determination of concentrations of MRE-304 and its metabolites in urine【119-002】	██████	20██年██月～20██年██月	██████	国内	-	評価
5.3.1.4-4	Analytical method validation for the determination of NS-304 and its metabolites in human plasma (Partial validation)【BP-304-001】	██████	20██年██月～20██年██月	██████████████	国内	-	評価
5.3.1.4-5	Partial validation of a method for the determination of ACT-293987 and ACT-333679 in human plasma samples by LC-MS/MS using deuterated internal standards【119-09003】	██████████	20██年██月	██████████ (スイス)	海外	-	評価
5.3.1.4-6	Validation of an analytical method for the determination of ACT-293987 and its metabolite ACT-333679 in human plasma samples by LC-MS/MS【BA-12.396】	██████	20██年██月～20██年██月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.1.4-7	Validation of a method for the quantification of the free fraction of ACT-293987 and ACT-333679 in human plasma samples by LC-MS/MS【119-10057】	██████████	20██年██月	██████████ (スイス)	海外	-	評価
5.3.1.4-8	ヒト全血中NS-304及び代謝物の安定性確認試験【119-012】	██████	20██年██月～20██年██月	██████	国内	-	評価
5.3.1.4-9	Additional validation of an LC/MS/MS analytical method for the determination of concentrations of MRE-304 and its metabolites in human plasma and urine【119-007】	██████	20██年██月～20██年██月	██████	国内	-	評価
5.3.1.4-10	Validation of a method for the determination of ACT-293987 and ACT-333679 in human plasma samples by LC-MS/MS【119-08051】	██████████	～20██年██月	██████████ (スイス)	海外	-	参考

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価参考
5.3.2.1-1	ACT-293987A and ACT-333679A: <i>In vitro</i> binding to plasma proteins and plasma/blood cell partitioning【8203016】	██████	20██年█月～20██年█月	██████████ (イギリス)	海外	-	評価
5.3.2.1-2	¹⁴ C-MRE-304および ¹⁴ C-MRE-269の <i>in vitro</i> 血清タンパク結合率について【BP-MRE-060130】	██████	20██年█月～20██年█月	日本新薬	国内	-	評価

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価参考
5.3.2.2-1	Metabolic profiles of the ¹⁴ C-radiolabelled PGI ₂ receptor agonist ACT-293987A and its active metabolite ACT-333679A with plasma and liver preparations from rat, mouse, dog, cynomolgus monkey, rabbit, minipig and man【B-09.223】	██████	～20██年█月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.2.2-2	NS-304 (MRE-304) からMRE-269への加水分解反応に関与する代謝部位および種差の検討【BP-MRE-080514】	██████	20██年█月～20██年█月	日本新薬	国内	-	評価
5.3.2.2-3	NS-304 (MRE-304) からMRE-269への加水分解反応に関与する代謝酵素の同定【BP-MRE-080715】	██████	20██年█月～20██年█月	日本新薬	国内	-	評価
5.3.2.2-4	Identification of the human P450 enzymes involved in the metabolism of the PGI ₂ receptor agonist selexipag【B-13.107】	██████	～20██年█月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.2.2-5	MRE-269の代謝に関与するヒトCYP分子種の推定【███-6034-█】	██████	20██年█月～20██年█月	██████████	国内	-	評価
5.3.2.2-6	MRE-269の代謝に関与するヒトUGT分子種の推定【███-6035-█】	██████	20██年█月～20██年█月	██████████	国内	-	評価
5.3.2.2-7	NS-304のヒトマスバランス試験における血漿、尿および糞中代謝物の検討【BP-MRE-071010】	██████	20██年█月～20██年█月	日本新薬	国内	-	評価
5.3.2.2-8	NS-304のヒトマスバランス試験における糞中代謝物の同定【BP-MRE-081014】	██████	20██年█月～20██年█月	日本新薬	国内	-	評価
5.3.2.2-9	Structural elucidation of human plasma metabolites of selexipag by liquid chromatography combined with high resolution mass spectrometry【B-11.415】	██████	～20██年█月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価

5.3.2.2-10	NS-304およびMRE-269のチトクロームP450分子種特異的代謝活性に対する阻害作用【080298】		20 年 月～20 年 月		国内	-	評価
5.3.2.2-11	ヒト肝ミクロソームによるCYP2C8およびCYP2C9特異的代謝活性に対するNS-304およびMRE-269の阻害作用【090212】		20 年 月～20 年 月		国内	-	評価
5.3.2.2-12	Assessment of the time-dependent inhibition of CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 by selexipag and ACT-333679【B-14.007】		～20 年 月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.2.2-13	Assessment of the human cytochrome P450 induction potential of selexipag and its active metabolite ACT-333679 <i>in vitro</i> 【B-14.022】		～20 年 月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.2.2-14	NS-304およびMRE-269を凍結ヒト肝細胞に暴露した時に薬物代謝酵素が受ける影響【080299】		20 年 月～20 年 月		国内	-	評価
5.3.2.2-15	MRE-304およびジクロフェナクのラット胆汁中代謝物とヒト血清アルブミンとの結合試験【BP-MRE-060306】		20 年 月～20 年 月	日本新薬	国内	-	評価

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.3-1	Are the PGI ₂ agonist ACT-293987 and its active metabolite ACT-333679 inhibitors of human P-glycoprotein?【B-09.319】		～20 年 月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.2.3-2	<i>In vitro</i> interaction studies with ACT-293987 and ACT-333679 and organic anion transporting polypeptides, OATPS【B-11.386】		～20 年 月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.2.3-3	<i>In vitro</i> drug transporter substrate and permeability studies with selexipag and its metabolite ACT-333679【B-13.028】		～20 年 月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.2.3-4	Assessment of the inhibition potential of selexipag and its metabolite ACT-333679 on the activity of drug transporters【B-14.028】		～20 年 月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.1-1	NS-304 の健康成人男子及び健康高齢男子における単回・反復投与試験（第I相）【NS304/P1/01】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本	国内	-	評価
5.3.3.1-2	A phase I study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics (including food effect) of single and multiple oral rising doses of NS-304 and its interaction with warfarin in healthy male volunteers 【QGUY/2006/NS-304/-01】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	イギリス	海外	-	評価
5.3.3.1-3	A single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind, multiple-period, multiple-ascending-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral ACT-293987 in healthy male subjects 【AC-065-101】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	ドイツ	海外	-	評価
5.3.3.1-4	A phase I study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [¹⁴ C] NS-304 following oral administration to healthy male volunteers 【186933】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	イギリス	海外	-	評価
5.3.3.1-5	An open-label study of the pharmacokinetics, safety and tolerability of a single micro-dose of MRE-304 in healthy volunteers 【PS003】	■■■■■	20■■年■月	イギリス	海外	-	参考

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2-1参照	肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するNS-304（セレキシパグ）の有効性、安全性及び薬物動態の検討試験【AC-065A201】	■■■■■、 ■■■■■	20■■年■月～継続中	日本	国内	-	評価
5.3.5.1-1参照	A multicenter, multinational, open-label, single-dose, acute hemodynamic study followed by a multicenter, multinational, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and preliminary efficacy (proof-of-concept) of ACT-293987 (NS-304) in the treatment of pulmonary arterial hypertension in subjects aged 18 years and over 【NS-304/-02】	■■■■■	2008年4月～2009年6月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド	海外	-	評価
5.3.5.1-2参照	Prostacyclin (PGI ₂) receptor agonist in pulmonary arterial hypertension: A multicenter, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study assessing the efficacy and safety of selexipag (ACT-293987) on morbidity and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) 【AC-065A302】	■■■■■	2009年12月～2014年4月	アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の39ヵ国	海外	-	評価

5.3.5.4-1参照	An exploratory study to assess the efficacy and safety of selexipag in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) 【AC-065B201】	■■■■、 ■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本	国内	-	参考
-------------	---	---------------	-----------------	----	----	---	----

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.1-1参照	NS-304 の健康成人男子及び健康高齢男子における単回・反復投与試験（第I相）【NS304/P1/01】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本	国内	-	評価
5.3.3.3-1	A single-center, open-label, single-dose Phase 1 study to investigate the pharmacokinetics, tolerability, and safety of 400 µg selexipag (ACT-293987) in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment compared to healthy subjects 【AC-065-104】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	チェコ共和国	海外	-	評価
5.3.3.3-2	Single-center, open-label study to investigate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of a single oral dose of selexipag in subjects with renal function impairment 【AC-065-105】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	ドイツ	海外	-	評価
5.3.4.1-2参照	A single-center, double-blind, randomized, placebo-and positive-controlled, parallel-group with nested cross-over, multiple-dose, up-titration study of the effects of selexipag and its metabolite ACT-333679 on cardiac repolarization in healthy male and female subjects 【AC-065-106】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	米国	海外	-	評価

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.1-2参照	A phase I study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics (including food effect) of single and multiple oral rising doses of NS-304 and its interaction with warfarin in healthy male volunteers 【QGUY/2006/NS-304/-01】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	イギリス	海外	-	評価
5.3.3.4-1	A single-center, randomized, open-label, 2-treatment, 2-period, cross-over study to assess the effects of ■■■■ (lopinavir/ritonavir) on the pharmacokinetics of selexipag (ACT-293987) in healthy male subjects 【AC-065-109】	■■■■	20■■年■月～20■■年■月	ドイツ	海外	-	評価

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.5-1	Modeling and simulation report: Population pharmacokinetics of selexipag in healthy male and female subjects 【AC-065-106】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	米国	海外	-	評価
5.3.3.5-2	Modeling and simulation report: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of selexipag 【AC-065A302】	■■■■■	2009年12月～2014年4月	アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の39ヵ国	海外	-	評価

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.1-3参照	A single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind, multiple-period, multiple-ascending-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral ACT-293987 in ealthy male subjects 【AC-065-101】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	ドイツ	海外	-	評価
5.3.4.1-1	A single-center, assessor-blind, randomized, placebo-and positive-controlled, parallel group study to evaluate the phototoxic potential, safety, tolerability, and pharmacokinetics of ACT-293987 in healthy male subjects 【AC-065-102】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	ドイツ	海外	-	評価
5.3.4.1-2	A single-center, double-blind, randomized, placebo-and positive-controlled, parallel-group with nested cross-over, multiple-dose, up-titration study of the effects of selexipag and its metabolite ACT-333679 on cardiac repolarization in healthy male and female subjects 【AC-065-106】	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	米国	海外	-	評価

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.5-2参照	Modeling and simulation report: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of selexipag 【AC-065A302】	■■■■■	2009年12月～2014年4月	アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の39ヵ国	海外	-	評価

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-1	A multicenter, multinational, open-label, single-dose, acute hemodynamic study followed by a multicenter, multinational, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and preliminary efficacy (proof-of-concept) of ACT-293987 (NS-304) in the treatment of pulmonary arterial hypertension in subjects aged 18 years and over 【NS-304/-02】	■■■■■	2008年4月～2009年6月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド	海外	-	評価
5.3.5.1-2	Prostacyclin (PGI ₂) receptor agonist in pulmonary arterial hypertension: A multicenter, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study assessing the efficacy and safety of selexipag (ACT-293987) on morbidity and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) 【AC-065A302】 (including data from AC-065A303/GRIPHON OL up to 10 March 2014)	■■■■■	2009年12月～2014年4月	アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の39ヵ国	海外	-	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2-1	肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するNS-304（セレキンパグ）の有効性、安全性及び薬物動態の検討試験【AC-065A201】	■■■■■、 ■■■■■	20■■年■月～継続中	日本	国内	-	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3-1	NS-304臨床第I相試験における国内及び海外の薬物動態比較【BP-304-004】	■■■■	20■■年■月	日本新薬	国内	-	評価
5.3.5.3-2	Integrated efficacy analyses	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.5.3-3	Integrated safety analyses	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.5.3-4	Additional analyses for Japan filing	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.5.3-5	申請用追加解析 (AC-065A201)	■■■■	～20■■年■月	日本新薬	国内	-	評価
5.3.5.3-6	Independent ophthalmology safety board report for selexipag studies	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価
5.3.5.3-7	120 day safety update	■■■■	～20■■年■月	Actelion Pharmaceuticals (スイス)	海外	-	評価

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.4-1	An exploratory study to assess the efficacy and safety of selexipag in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) 【AC-065B201】	■■■■、 ■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本	国内	-	参考
5.3.5.4-2	慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する「NS-304（セレキシパグ）」の探索的評価試験（AC-065B201）のオープンラベル長期投与試験【AC-065B202】	■■■■、 ■■■■	20■■年■月～20■■年■月	日本	国内	-	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.1-1	主要な試験の症例一覧表 【NS-304/-02】	■■■■■	2008年4月～2009年6月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド	海外	-	評価
5.3.7.1-2	主要な試験の症例一覧表 【AC-065A302】	■■■■■	2009年12月～2014年4月	アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の39ヵ国	海外	-	評価
5.3.7.1-3	主要な試験の症例一覧表 【AC-065A201】	■■■■■、■■■■■	20■■年■月～継続中	日本	国内	-	評価

5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.2-1	有害事象を発現した症例一覧表 【NS-304/-02】	■■■■■	2008年4月～2009年6月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド	海外	-	評価
5.3.7.2-2	有害事象を発現した症例一覧表 【AC-065A302】	■■■■■	2009年12月～2014年4月	アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の39ヵ国	海外	-	評価
5.3.7.2-3	有害事象を発現した症例一覧表 【AC-065A201】	■■■■■、■■■■■	20■■年■月～継続中	日本	国内	-	評価

5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.3-1	重篤な有害事象症例一覧表 【NS-304/-02】	■■■■■	2008年4月～2009年6月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド	海外	-	評価
5.3.7.3-2	重篤な有害事象症例一覧表 【AC-065A302】	■■■■■	2009年12月～2014年4月	アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の39ヵ国	海外	-	評価
5.3.7.3-3	重篤な有害事象症例一覧表 【AC-065A201】	■■■■■、■■■■■	20■■年■月～継続中	日本	国内	-	評価

5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動症例一覧表 【NS-304/-02】	■■■■■	2008年4月～2009年6月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド	海外	-	評価
5.3.7.4-2	臨床検査値異常変動症例一覧表 【AC-065A302】	■■■■■	2009年12月～2014年4月	アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の39ヵ国	海外	-	評価
5.3.7.4-3	臨床検査値異常変動症例一覧表 【AC-065A201】	■■■■■、■■■■■	20■■年■月～継続中	日本	国内	-	評価

5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.5-1	臨床検査値の変動を示した図 【AC-065A302】	■■■■■	2009年12月～2014年4月	アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の39ヵ国	海外	-	評価
5.3.7.5-2	臨床検査値の変動を示した図 【AC-065A201】	■■■■■、■■■■■	20■■年■月～継続中	日本	国内	-	評価

5.4 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
5.4-1	Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1527-38.
5.4-2	2011年度合同研究班. 循環器病の診断と診療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告）：肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版）. 2012.
5.4-3	Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:Suppl D34-41.
5.4-4	難病情報センター [homepage on the Internet]. Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/171
5.4-5	Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:Suppl D60-72.
5.4-6	Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009;30:2493-537.
5.4-7	Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015;46:903-75.
5.4-8	Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2010;36:549-55.
5.4-9	Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. Chest. 2012;142:448-56.
5.4-10	Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. J Am Coll Cardiol. 2004;43:48S-55S.
5.4-11	Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008; 22 October 2009.
5.4-12	McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54:S97-107.
5.4-13	Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369:809-18.
5.4-14	Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996;334:296-301.

5.4-15	Barst RJ. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin. <i>Heart</i> . 1997;77:299-301.
5.4-16	Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. <i>Chest</i> . 2012;142:1383-90.
5.4-17	Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. <i>Chest</i> . 2013;144:952-8.
5.4-18	国枝武義, 粕川禮司, 西間木友衛, 吉良枝郎. TRK-100の原発性肺高血圧症, 膠原病に合併する肺高血圧症に対する臨床試験. <i>臨床と研究</i> . 1997;74:205-23.
5.4-19	Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 1999;34:1188-92.
5.4-20	Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, Ohe T, Okano Y, Kondo F, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Int Heart J</i> . 2009;50:513-29.
5.4-21	Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2002;39:1496-502.
5.4-22	Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2003;41:2119-25.
5.4-23	Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. <i>Eur Heart J</i> . 2004;25:2243-78.
5.4-24	Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 1999;34:1184-7.
5.4-25	D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. <i>Ann Intern Med</i> . 1991;115:343-9.
5.4-26	Barst R. How has epoprostenol changed the outcome for patients with pulmonary arterial hypertension? <i>Int J Clin Pract</i> . 2010;64:23-32.
5.4-27	Peacock AJ, Naeije R, Galiè N, Rubin L. End-points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension: have we made progress? <i>Eur Respir J</i> . 2009;34:231-42.
5.4-28	Frost AE, Badesch DB, Miller DP, Benza RL, Meltzer LA, McGoon MD. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. <i>Chest</i> . 2013;144:1521-9.
5.4-29	Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. <i>Circulation</i> . 2012;126:349-56.
5.4-30	Farber HW. Validation of the 6-minute walk in patients with pulmonary arterial hypertension: trying to fit a square peg into a round hole? <i>Circulation</i> . 2012;126:258-60.
5.4-31	Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>Circulation</i> . 2009;119:2894-903.

5.4-32	Frost AE, Langleben D, Oudiz R, Hill N, Horn E, McLaughlin V, et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. <i>Vascul Pharmacol.</i> 2005;43:36-9.
5.4-33	Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. <i>Eur Respir J.</i> 2006;28:691-4.
5.4-34	Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. <i>Chest.</i> 2010;137:376-87.
5.4-35	オブスミット錠10 mg（マシテンタン（ACT-064992））CTD2.5臨床に関する概括評価（平成27年3月26日承認時）。
5.4-36	Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>N Engl J Med.</i> 2002;346:896-903.
5.4-37	Mathai SC, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. <i>Heart Fail Clin.</i> 2012;8:413-25.
5.4-38	Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. <i>J Clin Oncol.</i> 1983;1:710-19.
5.4-39	Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. <i>Circulation.</i> 2000;102:865-70.
5.4-40	Bernus A, Wagner BD, Accurso F, Doran A, Kaess H, Ivy DD. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Chest.</i> 2009;135:745-51.
5.4-41	Lammers AE, Hislop AA, Haworth SG. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension. <i>Int J Cardiol.</i> 2009;135:21-6.
5.4-42	Chadha C, Pritzker M, Mariash CN. Effect of epoprostenol on the thyroid gland: enlargement and secretion of thyroid hormone. <i>Endocr Pract.</i> 2009;15:116-21.
5.4-43	Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. <i>Chest.</i> 2002;122:1668-73.
5.4-44	del Castillo Palma MJ, García Hernández FJ, Sánchez Román J. Epoprostenol and thyroid disease. <i>Endocr Pract.</i> 2010;16:133-4.
5.4-45	Vallabhajosula S, Radhi S, Cevik C, Alalawi R, Raj R, Nugent K. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension: an important association. <i>Am J Med Sci.</i> 2011;342:507-12.
5.4-46	Souza R, Jardim C, Humbert M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. <i>Semin Respir Crit Care Med.</i> 2013;34:560-7.
5.4-47	静注用フローラン0.5 mg, 静注用フローラン1.5 mg添付文書. 2015年3月改訂（第15版）。
5.4-48	Marvisi M, Balzarini L, Mancini C, Mouzakiti P. Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link? <i>Panminerva Med.</i> 2013;55:93-7.

5.4-49	Aouba A, Diop S, Saadoun D, Trebbia G, Vilde F, Patri B, et al. Severe pulmonary arterial hypertension as initial manifestation of intravascular lymphoma: case report. <i>Am J Hematol.</i> 2005;79:46-9.
5.4-50	Kotake T, Kosugi S, Takimoto T, Nakata S, Shiga J, Nagate Y, et al. Intravascular large B-cell lymphoma presenting pulmonary arterial hypertension as an initial manifestation. <i>Intern Med.</i> 2010;49:51-4.
5.4-51	Owa M, Koyama J, Asakawa K, Hikita H, Kubo K, Ikeda S. Intravascular lymphomatosis presenting as reversible severe pulmonary hypertension. <i>Int J Cardiol.</i> 2000;75:283-4.
5.4-52	独立行政法人医薬品医療機器総合機構. トレプロスト注射液20 mg, 同注射液50 mg, 同注射液100 mg, 同注射液200 mg審査報告書. 平成26年2月5日. p.45-47.
5.4-53	ケアロードLA錠60 µg添付文書. 2015年7月改訂（第8版）.
5.4-54	独立行政法人医薬品医療機器総合機構. オプスミット錠10 mg審査報告書. 平成27年2月2日. p.40-42.
5.4-55	独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ヴォリブリス錠2.5 mg審査報告書. 平成22年5月26日. p.54-57.
5.4-56	レバチオ錠20 mg添付文書. 2015年3月改訂（第6版）.
5.4-57	アドシルカ錠20 mg添付文書. 2015年2月改訂（第3版）.
5.4-58	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. <i>Pharm Res.</i> 1993;10:1093-5.
5.4-59	Florian JA, Tornøe CW, Brundage R, Parekh A, Garnett CE. Population pharmacokinetic and concentration-QTc models for moxifloxacin: pooled analysis of 20 thorough QT studies. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2011;51:1152-62.
5.4-60	Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2002;71:115-21.
5.4-61	Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. <i>Am J Hum Genet.</i> 2008;82:1241-8.
5.4-62	Zhu HJ, Wang X, Gawronski BE, Brinda BJ, Angiolillo DJ, Markowitz JS. Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2013;344:665-72.
5.4-63	Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, Ogawa A, Kusano KF, Ito H, et al. Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. <i>Circ J.</i> 2010;74:2200-5.
5.4-64	Shapiro S, Traiger GL, Turner M, McGoon MD, Wason P, Barst RJ. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. <i>Chest.</i> 2012;141:363-73.
5.4-65	Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. <i>Chest.</i> 2003;123:344-50.

5.4-66	Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54:S43-54.
5.4-67	Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3:692-4.
5.4-68	Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, Gibbs JS, Vonk-Noordegraaf A, Wilkins MR. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. Eur Respir J. 2011;38:1453-60.
5.4-69	Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2011;37:1386-91.
5.4-70	Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2009;30:394-403.
5.4-71	Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1527-39.
5.4-72	Schrier RW, Bansal S. Pulmonary hypertension, right ventricular failure, and kidney: different from left ventricular failure? Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1232-7.
5.4-73	Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52:2127-34.