2.2 緒言

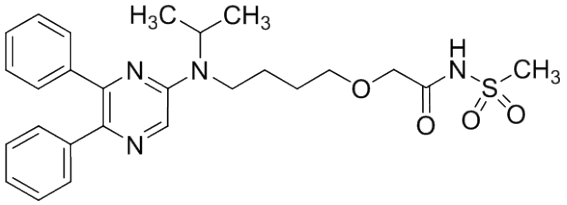
セレキシパグは非プロスタノイドのプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬であり、日本新薬株式会社が創製した化合物である。セレキシパグは経口投与が可能であり、速やかに吸収された後、生体内で MRE-269 に代謝される。この MRE-269 は既存のプロスタノイド構造からなる IP 受容体作動薬と遜色のない薬理活性を有するとともに、消失半減期が長く、長時間の薬効持続が期待できる。

一方、肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、肺動脈内腔の狭窄などにより、肺血管抵抗（PVR）が増大して、肺動脈圧が上昇し、最終的に死に至る進行性の疾患である。現在、PAH 治療薬としては、PAH の発症に関連するプロスタサイクリン（PGI_2）を介する経路、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を標的としている。PGI_2 を介する経路については、PGI_2 及びプロスタノイド構造の IP 受容体作動薬が使用可能であるが、これらは生体内での消失が早く、薬効が持続しないのが現状である。そこで、セレキシパグは新たな PAH 治療薬として有望であると考え、セレキシパグの経口剤としてフィルムコーティング錠（NS-304）を開発した。

PAH に対し、本剤の特徴及び有用性は以下のとおりである。

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 morbidity/mortality（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 PGI_2 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. エンドセリン受容体拮抗薬及びホスホジエステラーゼ 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、PGI_2 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する経口投与の PAH 治療薬として有用と考え、以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行う。

販売名	ウプトラビ錠 0.2 mg、ウプトラビ錠 0.4 mg
一般名（有効成分）	セレキシパグ（JAN）／Selexipag（JAN）
化学構造	
化学名	2-{4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(propan-2-yl)amino]butoxy}-*N*-(methanesulfonyl)acetamide
剤形・含量	1 錠中にセレキシパグ 0.2 mg 又は 0.4 mg を含有する錠剤
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。