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 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH） 2
1.5.3 治療の現状 3
1.5.4 開発の経緯 3
1.5.4.1 臨床試験 5
1.5.5 特徴及び有用性 7
1.5.6 申請効能・効果、用法・用量 8
1.5.7 申請効能以外での開発について 8

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（開発記号：NS-304）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）作動薬である（図 1.5.1-1）。

セレキシパグ及びそ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、IP 受容体に選択的な結合親和性を示し、血管拡張作用、血管平滑筋増殖抑制作用及び血小板凝集抑制作用を示す。

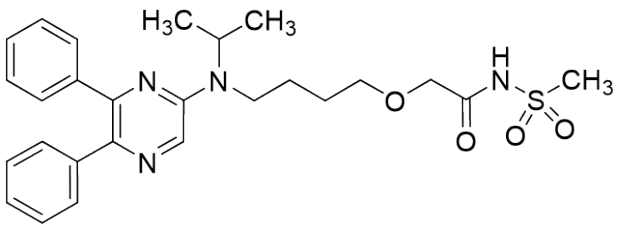


図 1.5.1-1　セレキシパグの化学構造式

化学名：2-{4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(propan-2-yl)amino]butoxy}-*N*-(methanesulfonyl)acetamide
分子式：$C_{26}H_{32}N_4O_4S$、分子量：496.62

1.5.2　慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布及び肺循環動態の異常が 6 ヵ月以上にわたって固定した病態（慢性肺血栓塞栓症）に、平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上の肺高血圧を合併している疾患である。CTEPH の症状は、他の肺高血圧症と同様に、遷延する労作時の呼吸困難、浮腫、倦怠感、胸痛、失神等であるが、特異的な身体所見はなく、症状が進行して右心負荷・右心不全を来してから、それに伴う身体所見（右室拍動の触知、IIp の亢進、三尖弁逆流音の聴取、頸静脈怒張、浮腫、肝腫大、腹水等）を認めるようになることが多い。mPAP が 30 mmHg を超える患者では、肺高血圧は時間経過と共に悪化する場合も多く、一部の肺動脈内膜摘除術（PEA）による治療例を除いて一般には予後不良である。また、CTEPH 患者のうち、PEA が不適応又は患者の手術拒否等による PEA 非施行例や PEA 後に残存した患者が相当な割合で存在することが報告されているが、PEA 施行例に比べて PEA 非施行例の予後は不良である。

厚生労働省衛生行政報告例によると、国内の CTEPH に対する特定医療費（指定難病）受給者証の所持者数は、2016 年度末では 3200 人、2017 年度末では 3439 人、2018 年度末では 3790 人であり、近年増加傾向にある。国内では CTEPH 患者は高齢者及び女性に多く、CTEPH に対する特定医療費（指定難病）受給者証の所持者では、60 歳以上の高齢者が 78.7%（2018 年度末）、女性：男性の比は約 3:1（2013 年度末）であった。国内の CTEPH 患者は近年増加傾向にあり、CTEPH 患者の多くが高齢者であることから、高齢化が進む今後はさらに患者数が増加することが予想される。

1.5.3　治療の現状

CTEPH に対する治療として、外科的治療（PEA）、内科的治療（薬物療法及び酸素療法）、カテーテル治療［バルーン肺動脈拡張術（BPA）］が施行されているが、PEA が唯一の根治的治療法であり、CTEPH 治療の第一選択である。しかしながら、PEA の問題点として、施行できる施設が限定されていること、侵襲性が高いこと、合併疾患の存在や高齢により適応が制限されること、残存肺高血圧症に対して繰り返し手術をすることが困難であることなどがある。また、CTEPH 患者のうち、PEA が不適応又は患者の手術拒否等による PEA 非施行例や PEA 後に残存した患者が相当な割合で存在することが報告されている。PEA の適応外とされた CTEPH 患者のうち、内科的治療を行っても New York heart association（NYHA）III 度以上の症状があり、mPAP が 30 mmHg 以上又は肺血管抵抗（PVR）が 300 dyn･sec/cm^5 以上である患者は BPA の適応と考えられている。しかしながら、BPA の問題点として、術者の熟練度によって肺血行動態の改善度に差が生じること、術後肺障害及び肺動脈穿孔等の手技に関連する合併症の発現が認められることなどがある。PEA 及び BPA 以外の CTEPH に対する治療として、肺血管拡張薬による治療が行われているが、CTEPH に対する適応を有する肺血管拡張薬は可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬のリオシグアトのみであり、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH の適応を有する。しかしながら、CTEPH 患者には抗凝固療法は必須であるが、抗凝固療法中の患者ではリオシグアトを投与すると喀血が起こりやすく、重篤で致死的な喀血の危険性が高まる可能性があるため、慎重投与となっている。また、ホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬は併用禁忌であり、収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者に対しても慎重投与となっている。

CTEPH の適応を有する薬物療法は sGC 刺激薬のリオシグアトのみと限られていることから、既存の治療法が困難な患者に対して新たな治療の選択肢が期待される。

1.5.4　開発の経緯

セレキシパグを有効成分とする「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」（本剤）は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で、2016 年 9 月に国内を承認され（ウプトラビ錠 0.2 mg 承認番号：22800AMX00702000、ウプトラビ錠 0.4 mg 承認番号：22800AMX00703000）、海外でも米国及び欧州等で承認されている。

セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 は、*in vitro* においてヒト IP 受容体に選択的であり、IP 受容体を介した環状アデノシン一リン酸（cAMP）生成量の増加作用では、ベラプロスト及びトレプロスチニルと遜色のない最大反応を示した。また、モノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおいて、肺小動脈の肥厚や右心肥大の形成を抑制し、上昇した肺動脈圧を低下させた。さらに、PAH 患者での臨床試験では NS-304 の投与により PVR の有意な低下及び morbidity/mortality イベント発現リスクの有意な低下が確認された。本剤は cAMP 産生の促進を介した血管拡張作用、血管平滑筋増殖抑制作用及び血小板凝集抑制作用により PAH に対して有効性を示す。一方、CTEPH の末梢肺動脈病変は病理学的に特発性 PAH の病変と類似しているとの報告があり、PAH で使用される肺血管拡張薬が有効であると考えられている。以上より、本剤は PAH だけでなく CTEPH に対しても本剤は有効性を示すことが期待できると考えた。また、本剤は IP 受容体作動薬であり、

CTEPH の適応を有する唯一の薬物療法である sGC 刺激薬のリオシグアトとは作用機序が異なることから、CTEPH の治療に新たな選択肢を提供できると考えた。

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者を対象に国内第 II 相比較試験（AC-065B201）を実施し、NS-304 200～1600 μg/日を投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。その継続試験として、国内第 II 相継続試験（AC-065B202）及び国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）を実施し、長期投与時の有効性及び安全性を評価した。また、検証試験として、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者を対象に国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）を実施し、NS-304 400～3200 μg/日を投与したときの有効性及び安全性を評価した。

これらの臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認されたため、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH に対する適応追加の取得を目的として製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

また、本剤は「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」の効能・効果で 2016 年 6 月に希少疾病用医薬品指定を受けた［指定番号（28 薬）第 382 号］。

本剤の開発の経緯図を図 1.5.4-1 に示す。

資料区分	試験項目		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]以降	
臨床	第 II 相	国内 AC-065B201 （評価資料）	[redacted]											
	第 II 相	国内 AC-065B202 （評価資料）												
	第 II 相	国内 NS304C-P2-OE （評価資料）												
	第 III 相	国内 NS304C-P3-1 （評価資料）												継続中

図 1.5.4-1　開発の経緯図

なお、本剤の医薬品製造販売承認申請の申請区分は新効能医薬品であり、新たに実施した品質に関する試験はない。また、非臨床試験については、PAH 承認申請時に評価した効力を裏付ける試験により、セレキシパグ及び MRE-269 が IP 受容体に選択的に作用して平滑筋弛緩作用を示し、肺動脈圧を低下させることを確認していることから、新たに実施した試験はない。

1.5.4.1　臨床試験

本申請の評価資料となる国内で実施された臨床試験の各試験成績について、以下に概説する。

（1）　国内第 II 相試験（AC-065B201）：評価資料

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した日本人 CTEPH 患者 34 例（NS-304 群 25 例、プラセボ群 9 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的として、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で実施した。

NS-304 又はプラセボを 200 μg/日（1 回 100 μg を 1 日 2 回）から投与開始し、被験者の忍容性を勘案しながら可能な限り最高用量 1600 μg/日（1 回 800 μg を 1 日 2 回）まで増量し、投与 5 週時までに暫定的な維持用量を決定した。その後、投与 17 週時までの 12 週間は維持用量を投与した。最終評価（投与 17 週時）前の 4 週間以上は同一用量を維持した。

有効性については、主要評価項目である PVR の終了時（17 週）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は NS-304 群 -104（191）dyn･sec/cm^5、プラセボ群 26（180）dyn･sec/cm^5、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -130（-299, 39）dyn･sec/cm^5 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVR が改善した。また、PVR の補足的位置づけとして、体表面積を考慮（体格補正）した肺血管抵抗係数（PVRI）も同様の結果であった。副次評価項目の心係数（CI）及び全肺血管抵抗（TPR）についても、終了時（17 週）のベースラインからの変化量は NS-304 群ではプラセボ群と比較して改善した。

薬物動態については、セレキシパグ及び MRE-269 の最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時点から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）は用量比例性が確認され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）に用量間で明らかな差は認められなかった。

安全性については、概ね良好な忍容性が確認され、既承認の PAH での本剤の安全性プロファイルと同様であり、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。

（2）　国内第 II 相継続試験（AC-065B202）：評価資料

AC-065B202 試験では、先行の AC-065B201 試験で投与 17 週時の右心カテーテル検査を完了し、本剤の投与が有益となり得ると判断され、試験の参加を希望した被験者 26 例を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を評価することを目的として、非対照、オープンラベルの継続試験を実施した。

先行の AC-065B201 試験で NS-304 群の被験者はそのまま維持用量で投与を継続した。プラセボ群の被験者は NS-304 を 200 μg/日（1 回 100 μg を 1 日 2 回）から投与開始し、被験者の忍容性を勘案しながら可能な限り最高用量 1600 μg/日（1 回 800 μg を 1 日 2 回）まで増量した。投与 5 週時までに維持用量を決定し、維持用量で投与を継続し、投与期間は 144 週間とした。

曝露期間の平均値（最小値～最大値）は 99.4（24.4～166.4）週であった。

臨床症状の悪化は 26 例中 1 例のみで認められ、臨床症状悪化までの期間は 986 日であった。World Health Organization（WHO）機能分類クラスについては、試験終了時までに 6 例が改善し、悪化は 1 例のみであった。

本剤の長期投与による有害事象の発現頻度の増加及び重症化の傾向は認められなかった。

（3） 国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）：評価資料

先行の AC-065B202 試験で終了時検査を完了し、本剤の投与が有益となり得ると判断され、試験の参加を希望した被験者 2 例を対象に、長期投与時の安全性を非対照、オープンラベルで検討した。

有害事象は 2 例 24 件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象の大半は軽度又は中等度であり、重度の有害事象は意識変容状態の 1 件であった。重篤な有害事象は 2 例 3 件（胆管結石、意識変容状態、疲労）認められ、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤の長期投与による有害事象の発現頻度の増加及び重症化の傾向は認められなかった。

（4） 国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）：評価資料

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者 78 例（NS-304 群 39 例、プラセボ群 39 例）を対象に、NS-304 400～3200 μg/日又はプラセボを 1 日 2 回 20 週間経口投与したときの有効性及び安全性をランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で検討した（二重盲検期）。また、二重盲検期開始日から NS-304 を投与された被験者 39 例と、二重盲検期でプラセボを投与された被験者のうち、二重盲検期を完了しオープンラベル期開始日から NS-304 を投与された被験者 35 例を合わせた被験者 74 例を対象に、NS-304 投与後 52 週カットオフまでの長期投与時の有効性及び安全性を非対照で検討した（NS-304 投与期間）。なお、NS304C-P3-1 試験のオープンラベル期は製造販売承認取得時まで継続するため、NS-304 投与後 52 週までのカットオフデータを用いて評価した。

有効性については、二重盲検期では、PVR の二重盲検期終了時（20 週）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、NS-304 群 -98.2（111.3）dyn･sec/cm^5、プラセボ群 -4.6（163.6）dyn･sec/cm^5、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -93.5（-156.8, -30.3）dyn･sec/cm^5 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVR が有意に低下した（P=0.006、Wilcoxon 順位和検定）。リオシグアトの併用有無、CTEPH 疾患分類及びスクリーニング期開始日の PVR を共変量として RANK ANCOVA（analysis of covariance）により解析した結果においても有意差が認められ、頑健性が確認された。また、年齢、性別、罹病期間、CTEPH 疾患分類、PEA、BPA 又は経皮経管的肺動脈拡張術（PTPA）施行歴の有無、リオシグアト又はエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）併用の有無、ベースライン時の PVR、6 分間歩行距離又は WHO 機能分類クラスのいずれのサブグループにおいても、NS-304 群ではプラセボ群と比べて PVR の改善傾向が認められた。また、PVR 以外の肺血行動態のうち、PVRI、CI、TPR 及び混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）についても、NS-304 群ではプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

NS-304 投与期間では、カットオフ時までの 6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難指数及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）のベースラインからの変化量の平均値は概ね改善傾向を示した。WHO 機能分類クラスは改善又は不変が多く、悪化はほとんど認められなかった。臨床症状の悪化は 4 例のみで認められた。

安全性では、概ね良好な忍容性が確認され、既承認の PAH での本剤の安全性プロファイルと同様であり、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。

1.5.5　特徴及び有用性

- セレキシパグは経口投与により速やかに吸収され、活性代謝物である MRE-269 に変換される。MRE-269 の消失半減期が長いことから、本剤は 1 日 2 回の経口投与で有効性の持続が可能であり、外科的治療の PEA やカテーテル治療の BPA と比べて非侵襲かつ簡便である。
- 本剤は 200 μg 1 日 2 回投与から開始し、忍容性を確認しながら 1 回 200 μg ずつ漸増し、最高用量を 1600 μg 1 日 2 回投与として被験者ごとの最大耐用量となるよう調節することにより、個々の患者の忍容性に応じた適切な維持用量を達成することが可能である。
- 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者に対して、本剤の投与によりプラセボと比較して PVR を有意に低下させ、予後の改善を示唆する結果を得た。また、本剤を長期間投与した場合でも効果の減弱をきたすことなく有効性は持続することが示された。
- sGC 刺激薬又は ERA を併用した患者に IP 受容体作動薬である本剤を投与した場合でも、併用による治療効果及び良好な忍容性が確認された。また、抗凝固療法を併用した患者に本剤を投与した場合でも、出血リスクが高まる傾向は認められなかった。
- 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者の安全性評価において、重大な安全性上の懸念はなく良好な忍容性が確認された。また、PAH 患者における既知の安全性プロファイルと同様であるため、リスクの管理は可能である。

以上より、本剤は外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH に対する薬物療法として有用かつ新たな治療の選択肢の一つとなり得る。

1.5.6　申請効能・効果、用法・用量

日本新薬株式会社は、本剤を以下の内容（変更箇所に下線）で製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。申請区分は「（4）新効能医薬品」である。

一般名	セレキシパグ
販売名	ウプトラビ錠 0.2 mg、ウプトラビ錠 0.4 mg
申請効能・効果（案）	肺動脈性肺高血圧症 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
申請用法・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。

1.5.7　申請効能以外での開発について

本剤は、日本新薬株式会社において「閉塞性動脈硬化症に伴う間歇性跛行」及び「間欠跛行を有する腰部脊柱管狭窄」を対象に開発中である。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

現在、NS-304（セレキシパグ）が慢性血栓塞栓性肺高血圧症を効能・効果として承認されている国はない。

このため、添付文書、企業中核データシート等の添付すべき外国における使用状況等に関する資料はない。

1.7　同種同効品一覧表

「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」の効能・効果を有する同種同効品として、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬のリオシグアトを表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

	セレキシパグ錠	リオシグアト錠
販売名	ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg	アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg
一般名	セレキシパグ	リオシグアト
会社名	日本新薬株式会社	バイエル薬品株式会社
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
添付文書作成日		2017 年 8 月改訂（第 3 版）

下線部：追加予定

＊最新の添付文書を参照すること

＊＊2017年８月改訂(第３版)
＊2015年２月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示

劇　薬
処方箋医薬品注)

可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤

アデムパス®錠0.5mg
アデムパス®錠1.0mg
アデムパス®錠2.5mg

(リオシグアト錠)

日本標準商品分類番号 87219		
＊ 承認番号	0.5mg	22600AMX00013
	1.0mg	22600AMX00014
	2.5mg	22600AMX00015
薬価収載	0.5mg	2014年４月
	1.0mg	2014年４月
	2.5mg	2014年４月
販売開始	0.5mg	2014年４月
	1.0mg	2014年４月
	2.5mg	2014年４月
＊ 効能追加	0.5mg	2015年２月
	1.0mg	2015年２月
	2.5mg	2015年２月
国際誕生	2013年９月	

Adempas® tablets 0.5mg / Adempas® tablets 1.0mg / Adempas® tablets 2.5mg

D8

■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15mL/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)，オムビタスビル・パリタプレビル・リト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)]

■組成・性状

販売名	アデムパス錠 0.5mg	アデムパス錠 1.0mg	アデムパス錠 2.5mg
成分・含量	1錠中，リオシグアト0.5mg含有	1錠中，リオシグアト1.0mg含有	1錠中，リオシグアト2.5mg含有
添加物	結晶セルロース，クロスポビドン，ヒプロメロース，乳糖水和物，ラウリル硫酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルセルロース，プロピレングリコール，酸化チタン		
	－	黄色三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	微黄色のフィルムコーティング錠	赤橙色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)			
直径(mm)	6	6	6
厚さ(mm)	2.8	2.8	2.8
重さ(mg)	87.5	87.5	87.5

■効能・効果

●外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
＊●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，最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること.
(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.

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

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

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1.0mg１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，次回の服用時刻に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.

■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)]

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

⑶腎機能障害(クレアチニン・クリアランス15～80mL/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1.0mg１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)]

⑷投与前の収縮期血圧が95mmHg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．]

⑸高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2.重要な基本的注意

⑴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．

⑵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]

⑶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．

⑷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．

⑸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．

⑹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]

** ⑺特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症を対象とした国際共同試験において，本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して重篤な有害事象及び死亡が多く認められた．間質性肺病変を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する場合は，間質性肺疾患の治療に精通した専門医に相談するなど，本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で，投与の可否を慎重に検討すること．[「その他の注意」の項参照]

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(*in vitro*)．

⑴**併用禁忌**(併用しないこと)

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*	硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン，亜硝酸アミル，硝酸イソソルビド，ニコランジル等	本剤単回投与後にニトログリセリンを舌下投与したときに，プラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められているので，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．
*	PDE5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩 バイアグラ レバチオ タダラフィル シアリス アドシルカ ザルティア バルデナフィル塩酸塩水和物 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．
*	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 ** オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル ヴィキラックス	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，Cmax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．

⑵**併用注意**(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A1阻害剤 エルロチニブ，ゲフィチニブ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので，強いCYP1A1阻害薬との併用には注意すること．	CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する．

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A1で代謝される薬剤 イストラデフィリン，グラニセトロン，エルロチニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので，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．
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．
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，Cmaxは56％低下した． 制酸剤は本剤投与後1時間以上経過してから服用させること．[「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．
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．
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．
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．

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．

⑴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]

⑵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．

	10％以上	1～10％未満	1％未満	頻度不明
精神神経系	頭痛，浮動性めまい			
感覚器		鼻閉	鼻出血	
消化器	消化不良	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
循環器		低血圧，動悸，潮紅，失神		
呼吸器		呼吸困難		
血　液		貧血		
その他		末梢性浮腫，疲労，顔面浮腫		

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]

6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴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[1]．また，ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの3.8倍及び12.6倍の全身曝露量で発現することが報告されている[2]．]

⑵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[3]．]

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．]

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．

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

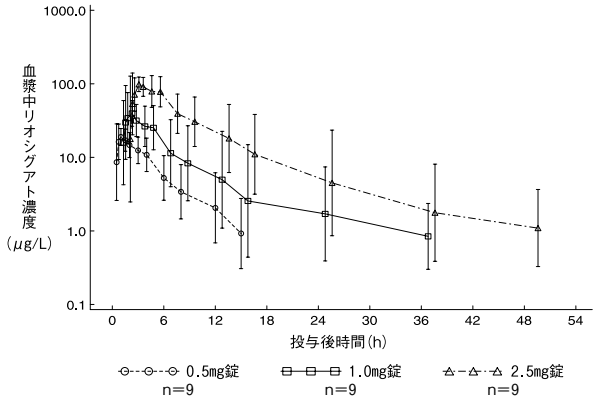
適応外であるが，特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症患者147例を対象とした国際共同プラセボ対照比較試験において，プラセボ投与群に比較して本剤投与群では重篤な有害事象及び死亡が多く認められ，試験が早期に中止された．主要投与期(二重盲検下)では，重篤な有害事象は本剤投与群で73例中27例(37.0%)，プラセボ投与群で74例中17例(23.0%)，死亡は本剤投与群で73例中８例(11.0%)，プラセボ投与群で74例中３例(4.1%)認められた．長期継続投与期(二重盲検期及び非盲検期)では，重篤な有害事象は本剤投与継続群で32例中12例(37.5%)，プラセボから本剤への切替え群で38例中21例(55.3%)，死亡は本剤投与継続群で32例中１例(3.1%)，プラセボから本剤への切替え群で38例中８例(21.1%)認められた．

■薬物動態

1.血漿中濃度

⑴単回投与

日本人健康成人男性27例に本剤0.5，1.0及び2.5mgを空腹時単回経口投与したとき，本剤は速やかに吸収され，血漿中リオシグアト濃度は投与１～1.5時間後にピークに達し，Cmax及びAUCは用量に応じて増加した[4]．



日本人健康成人に本剤0.5，1.0及び2.5mgを空腹時単回投与した際の血漿中リオシグアト濃度推移(幾何平均値/幾何標準偏差)

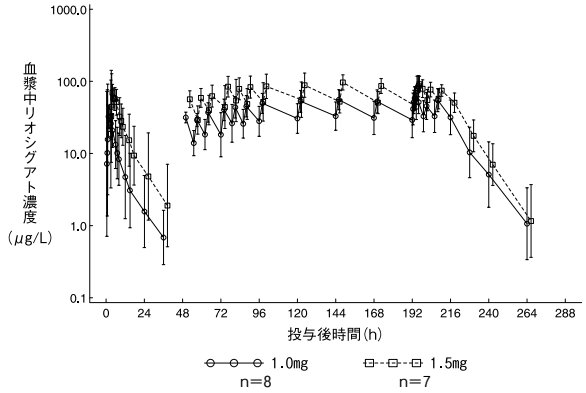
日本人健康成人に本剤0.5，1.0及び2.5mgを空腹時単回投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ(幾何平均値/幾何CV%)

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

※：中央値(範囲)

⑵反復投与

日本人健康成人男性15例に本剤1.0及び1.5mgを１日３回７日間反復投与したとき，血漿中リオシグアト濃度は，投与開始７日後までに定常状態に達した．定常状態におけるCmaxは初回投与に比べて1.18～1.25倍増加したが，AUCはほとんど変動しなかった[5]．



日本人健康成人に本剤1.0及び1.5mgを１日３回７日間反復投与した際の定常状態における血漿中リオシグアト濃度推移
(幾何平均値/幾何標準偏差)

日本人健康成人に本剤1.0及び1.5mgを１日３回７日間反復投与した際の定常状態におけるリオシグアトの薬物動態学的パラメータ(幾何平均値/幾何CV%)

投与量	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	$AUC_{(0\ 7)}$ (μg・h/L)	$t_{1/2}$ (h)
1.0mg 1日３回	59.9/35.8	1.50 (0.5-4.0)	325/40.3	9.69/28.7
1.5mg 1日３回	101/27.6	1.50 (0.5-4.0)	516/29.3	9.17/25.7

※：中央値(範囲)

2.吸収・分布・排泄(外国人での成績)

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは94%であった．本剤の定常状態での分布容積は30Lである．

本剤の血漿蛋白結合率は約95%であり，主に血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合した．

3.代謝

本剤は，主にCYP1A1，CYP2C8，CYP2J2及びCYP3Aによって脱メチル化され，主代謝物M-1が生成される(*in vitro*)．その後，薬理活性のないN-グルクロン酸抱合体に代謝される．

肝臓及び肺において主代謝物の生成に関わるCYP1A1は，タバコの煙等に含まれる多環芳香族炭化水素によって誘導されることが報告されている．

4.食事の影響(外国人での成績)

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

＊5.慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者

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

6.高齢者(外国人での成績)

高齢者(65歳以上)では，全身及び腎クリアランスの低下により，若年者よりもAUCが約40%高かった[6]．

7.肝機能障害(外国人での成績)

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある非喫煙者では，本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ72%及び62%増加した[7]．

8.腎機能障害(外国人での成績)

軽度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス50～80mL/min未満)，中等度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30～50mL/min未満)，重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30mL/min未満)のある非喫煙者では，本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ98%，128%，72%増加した[8]．

9.喫煙者(外国人での成績)

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50～60%低下する．喫煙によって，本剤の代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられる[9]．

10.薬物相互作用試験(外国人での成績)

⑴ニトログリセリン

健康成人6例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により本剤2.5㎎又はプラセボ投与8及び24時間後の各時点でニトログリセリン0.4㎎を舌下投与したときの薬力学的相互作用を検討した．相加的な血管拡張作用がみられ，本剤投与8時間後のニトログリセリン舌下投与時でも，プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められた[10]．

⑵シルデナフィルクエン酸塩

シルデナフィルクエン酸塩20㎎1日3回投与により安定している肺動脈性肺高血圧症患者7例を対象として，本剤0.5㎎をシルデナフィルクエン酸塩20㎎投与3時間後，さらに1.0㎎を2時間後に単回投与したときの肺及び全身血行動態に及ぼす影響を検討した．本剤をシルデナフィルクエン酸塩に上乗せ投与したところ，血行動態に相加的な影響が認められた[11]．

⑶ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)

健康成人16例を対象としたクロスオーバー試験により本剤0.5㎎を単独又はケトコナゾール400㎎を1日1回4日間投与後に併用して食後単回投与した．ケトコナゾール併用により本剤のCmaxが46%上昇し，AUCが約150%増加した．なお，代謝物M-1のCmaxは49%低下し，AUCは24%減少した[12]．

⑷制酸剤

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5㎎を単独又は水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤10㎖と併用して，それぞれ空腹時単回投与した．制酸剤との併用により本剤のCmaxが56%低下し，AUCは34%減少した．なお，消失半減期が5.9時間から8.6時間に延長した[13]．

⑸ボセンタン

肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析の結果では，ボセンタンを非併用の患者に比べ併用した患者では，本剤の定常状態におけるAUCが27%低かった[14]．

⑹オメプラゾール

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5㎎を単独で又はオメプラゾール40㎎を1日1回4日間投与後に空腹時単回投与した．オメプラゾール併用による本剤のCmax及びAUCの低下はそれぞれ35%及び26%であった[15]．

⑺クラリスロマイシン

健康成人14例を対象としたクロスオーバー試験により本剤1.0㎎を単独又はクラリスロマイシン500㎎を1日2回4日間投与後に併用して食後単回投与した．クラリスロマイシン併用により本剤のCmaxが4%上昇し，AUCが41%増加した[16]．

⑻その他の薬剤

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

■ 臨床成績

1.慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした試験

⑴プラセボ対照二重盲検比較試験(国際共同第Ⅲ相試験)

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者261例(日本人16例を含む)を対象とした比較試験において，本剤(用量調節法：被験者の血圧，忍容性等に応じて1.0～2.5㎎を1日3回8週間投与し，8週時点の用量をさらに8週間投与)又はプラセボを16週間投与した．その結果，有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は，プラセボ投与群と比べ本剤投与群において有意に大きかった(p＜0.0001，層別Wilcoxon検定)．さらに，副次的評価項目[肺血管抵抗，ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)，WHO機能分類]においても，本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し，6分間歩行距離と一貫した結果であった[17]．

有効性評価項目の投与開始前から16週後の変化

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

SD：標準偏差

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

注2)：国／地域を層とした層別Wilcoxon検定
主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合，副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した．

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

日本人部分集団は少数例(本剤投与群：11例，プラセボ投与群：5例)であり，ばらつきが大きく，主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は，本剤投与群で31.9±148.6m(中央値：64.0m)，プラセボ投与群で36.0±36.4m(中央値：14.0m)であった．しかしながら，主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は，本剤投与群で−129.6±122.5(dynes・sec・cm^{-5})，プラセボ投与群では15.7±120.8(dynes・sec・cm^{-5})であり，全体集団と同様に血行動態改善効果が認められた[17]．

⑵長期継続投与試験(国際共同第Ⅲ相試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者237例を対象に，本剤0.5～2.5㎎1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した．237例(日本人14例を含む)を対象とした中間解析の結果，6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は，6ヵ月後(218例)で56.5m，9ヵ月後(215例)で49.7m，12ヵ月後(172例)で51.3m，18ヵ月後(114例)で51.1mであった．プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は，長期継続投与においても維持されていることが示された．日本人部分集団(14例)においては，6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は，6ヵ月後(11例)で86.3m，9ヵ月後(12例)で80.9m，12ヵ月後(12例)で62.9m，18ヵ月後(9例)で89.6mであった[18]．

＊2.肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした試験

⑴プラセボ対照二重盲検比較試験(国際共同第Ⅲ相試験)

肺動脈性肺高血圧症患者443例(日本人26例を含む)を対象とした比較試験において，本剤[用量調節法1(用量調節群)：被験者の血圧，忍容性等に応じて1.0～2.5mgを1日3回8週間投与し，8週時点の用量をさらに4週間投与，用量調節法2(1.5mg群，探索的用量群〔63例〕)：被験者の血圧，忍容性等に応じて最大1.5mgまでを1日3回8週間投与し，8週時点の用量をさらに4週間投与]又はプラセボを12週間投与した．その結果，有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は，プラセボ投与群と比べ用量調節群において有意に大きかった(p＜0.0001，層別Wilcoxon検定)．さらに，副次的評価項目[肺血管抵抗，NT-proBNP，WHO機能分類]においても，用量調節群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し，6分間歩行距離と一貫した結果であった[19]．

有効性評価項目の投与開始前から12週後の変化

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

SD：標準偏差

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

注2)：割り付け時の層別因子及び国／地域を層とした層別Wilcoxon検定
主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合，副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した．

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

日本人部分集団は少数例(用量調節群：16例，プラセボ投与群：7例，1.5mg群：3例)であり，ばらつきが大きく，主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は，用量調節群で21.4±35.7m(中央値：23.0m)，プラセボ投与群で40.1±49.4m(中央値：32.0m)であり，明らかな差は認められなかった．しかしながら，主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は，用量調節群で−160.6±161.7(dynes・sec・cm^{-5})，プラセボ投与群では−73.9±163.1(dynes・sec・cm^{-5})であり，全体集団と同様に，本剤投与による血行動態改善効果が認められた[19]．

⑵長期継続投与試験(国際共同第Ⅲ相試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者396例を対象に，本剤0.5～2.5mg1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した．396例(日本人21例を含む)を対象とした中間解析の結果，6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は，6ヵ月後(366例)で52.8m，9ヵ月後(354例)で52.2m，12ヵ月後(327例)で51.4m，18ヵ月後(245例)で49.6mであった．プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は，長期継続投与においても維持されていることが示された．日本人部分集団(21例)においては，6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は，6ヵ月後(18例)で60.8m，9ヵ月後(18例)で57.3m，12ヵ月後(18例)で50.2m，18ヵ月後(10例)で69.7mであった[20]．

■ 薬効薬理

1.作用機序

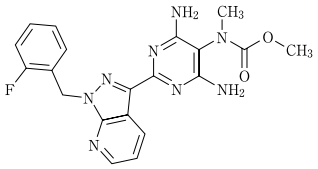
内因性一酸化窒素(NO)に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の感受性を高める作用とNO非依存的に直接sGCを刺激する作用の2つの機序を介し，環状グアノシン一リン酸(cGMP)の産生を促進する[21]．

2.肺高血圧症モデルに対する作用

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデル及びモノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて，経口投与で右室収縮期圧の上昇，右室肥大及び肺血管リモデリングを抑制した[21]．

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：リオシグアト(Riociguat)JAN
(riociguat)INN

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

分子式：$C_{20}H_{19}FN_8O_2$

分子量：422.42

性　状：本品は白色～帯黄色の粉末である．
本品は*N*,*N*-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶けやすく，アセトニトリル又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく，水にほとんど溶けない．

■ 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．

■包　装

錠　剤

0.5mg　PTP包装　100錠(10錠×10)
1.0mg　PTP包装　100錠(10錠×10)
2.5mg　PTP包装　100錠(10錠×10)

■主要文献

1)Klaus, A. M.：バイエル薬品社内資料[ラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験](2006)
2)Langewische, F. W.：バイエル薬品社内資料[ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験](2006)
3)Schwarz, T.：バイエル薬品社内資料[ラットにおける乳汁中分泌に関する試験](2010)
4)金谷久美子ら：バイエル薬品社内資料[健康成人における単回投与試験](2011)
5)金谷久美子ら：バイエル薬品社内資料[健康成人における反復投与試験](2011)
6)Nadel, A. et al.：バイエル薬品社内資料[外国人高齢者における薬物動態試験](2012)
7)Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料[外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験](2012)
8)Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料[外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験](2012)
9)Unger, S. et al.：バイエル薬品社内資料[外国人健康被験者における薬物動態の統合解析レポート](2012)
10)Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料[ニトログリセリンとの薬物相互作用試験](2011)
11)Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料[シルデナフィルクエン酸塩との薬物相互作用試験](2010)
12)Weimann, G. et al.：バイエル薬品社内資料[ケトコナゾールとの薬物相互作用試験](2010)
13)Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料[制酸剤との薬物相互作用試験](2012)
14)Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料[肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験の母集団PK/PD解析レポート](2012)
15)Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料[オメプラゾールとの薬物相互作用試験](2012)
16)Frey, R. et al.：バイエル薬品社内資料[クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験](2010)
17)Neuser, D.：バイエル薬品社内資料[慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験](2013)
18)Neuser, D.：バイエル薬品社内資料[慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における長期継続投与試験](2013)
＊19)Neuser, D.：バイエル薬品社内資料[肺動脈性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験](2013)
＊20)Neuser, D.：バイエル薬品社内資料[肺動脈性肺高血圧症患者における長期継続投与試験](2013)
21)Schermuly, R. T. et al.：Eur. Respir. J. **32**, 881(2008)

■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下さい.

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談　0120-106-398

販売提携　ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

製造販売元　バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

Ⓡ：バイエルグループの登録商標

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案） 2
1.8.1.2 設定根拠 2
1.8.2 用法及び用法（案）及びその設定根拠 3
1.8.2.1 用法・用量（案）及び用法及び用量に関連する注意（案） 3
1.8.2.2 設定根拠 3
1.8.3 その他の添付文書（案）記載内容及びその設定根拠 5

1.8 添付文書（案）

新効能医薬品の承認申請に伴い、現行のウプトラビ錠の添付文書（2020 年 7 月改訂、第 3 版）を基に添付文書（案）を作成した（別添 1 参照）。

変更箇所は「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「11. 副作用」、「17. 臨床成績」及び「23. 主要文献」である。

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）

＜効能又は効果（案）＞

〇肺動脈性肺高血圧症

〇外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

＜効能又は効果に関連する注意（案）＞

＜効能共通＞

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

＜外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症＞

5.2 WHO 機能分類クラスI及びIVにおける有効性及び安全性は確立していない。

1.8.1.2 設定根拠

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（CTEPH）患者を対象として、国内第 II 相比較試験（AC-065B201 試験）及び国内第 III 相試験（NS304C-P3-1 試験）を実施した。検証試験の NS304C-P3-1 試験において、NS-304 群ではプラセボ群と比較して肺血管抵抗（PVR）が有意に低下し（P=0.006、Wilcoxon 順位和検定）、探索的試験の AC-065B201 試験においても NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVR が低下した。本剤で確認された PVR 低下の効果は予後の改善につながると考える（2.5.4.7 項参照）。以上から、本剤の効能又は効果（案）を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と設定した。

また、NS304C-P3-1 試験において、NS-304 群の WHO 機能分類クラス I の被験者は 1 例、クラス IV の被験者は 0 例のため、効能又は効果に関連する注意（案）に、WHO 機能分類クラスI及びIVにおける有効性及び安全性は確立していない旨を記載した。

1.8.2 用法及び用法（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）及び用法及び用量に関連する注意（案）

＜用法及び用量（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。

＜用法及び用量に関連する注意（案）＞

7.1 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。

7.2 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、再増量までに 8 日以上の間隔をあけ、忍容性を確認しながら漸増すること。

7.3 3 日以上投与を中断した場合、再開時には中断前より低い用量からの投与を考慮すること。

7.4 投与を中止する場合は、症状の増悪に留意しながら投与量を漸減すること。

7.5 中等度の肝障害患者には、1 日 1 回に減量して投与を開始し、投与間隔や増量間隔の延長、最高用量の減量を考慮すること。［9.3.2、16.6.2 参照］

1.8.2.2 設定根拠

＜用法及び用量（案）＞

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者に対する本剤の用法・用量は、既承認の PAH 患者と同じ用法・用量とした。その根拠は以下の通りである。

- PAH 申請時の薬物動態プロファイルから、NS-304 は 1 日 2 回食後経口投与が適切であることが確認されている。
- 健康成人及び PAH 患者を対象とした臨床試験において、NS-304 400 μg/日（1 回 200 μg を 1 日 2 回）から 3200 μg/日（1 回 1600 μg を 1 日 2 回）の範囲で、被験者ごとの最大耐用量まで 1 回 200 μg ずつ個別漸増し、忍容性及び安全性が確認されている。
- PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（NS-304/-02）を参考に、CTEPH 患者に対して初めて NS-304 を投与した AC-065B201 試験では、200 μg/日（1 回 100 μg を 1 日 2 回）から 1600 μg/日（1 回 800 μg を 1 日 2 回）の範囲で、被験者ごとの最大耐用量まで個別漸増する用法・用量とした。その結果、1600 μg/日に到達した NS-304 群 9 例のうち 3 例は PVR の改善が認められず、1600 μg/日を超える用量を必要とする患者の存在が示唆された。
- AC-065B201 試験の結果を参考に、NS304C-P3-1 試験では、400 μg/日（1 回 200 μg を 1 日 2 回）から 3200 μg/日（1 回 1600 μg を 1 日 2 回）の範囲で、被験者ごとの最大耐用量まで 1 回 200 μg ずつ個別漸増する用法・用量とした。その結果、NS-304 群ではプラセボ群と比べて PVR が有意に低下し、長期投与での良好な安全性及び忍容性が認められた。
- NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における PVR の維持用量別のサブグループ解析では、いずれの維持用量もプラセボ群と比べて PVR が低下したが、高い維持用量では低い維持用量より

PVR の低下が大きい傾向を示した。また、発現時用量別及び維持用量別の有害事象の発現状況では、用量の増加に伴ってリスクが高まる傾向は認められなかった。

・NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、いずれの用量も用量調節における用量変更までの日数は 7 日以上の被験者が大半であった。また、各用量を最初に投与したときの投与間隔が 1 回でも 7 日未満であった被験者といずれも 7 日以上であった被験者では、終了時の PVR のベースラインの変化量の平均値は同程度であったが、悪心及び嘔吐の有害事象発現率は 7 日未満の被験者では 7 日以上の被験者と比べて高い傾向が認められた。

・NS304C-P3-1 試験では、本剤の PAH の添付文書（用法及び用量に関連する注意）に記載されている通り、再増量するまでに 8 日以上の間隔をあけ、忍容性に問題がないことを確認した上で再増量した。

＜用法及び用量に関連する注意（案）＞

既承認の PAH と同様であるため、現行の記載内容から変更なし。

1.8.3　その他の添付文書（案）記載内容及びその設定根拠

既承認の PAH の記載内容から変更又は追加があった項では、具体的な変更・追加箇所に下線及び取り消し線を付し、その設定根拠を記載した。また、変更や追加がない項では設定根拠の欄に「変更なし」と記載した。

表 1.8.3-1　禁忌（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 重度の肝障害患者［9.3.1、16.6.2 参照］ 2.3 肺静脈閉塞性疾患を有する肺高血圧症の患者［本剤の血管拡張作用により、肺水腫を誘発するおそれがある。］	変更なし。

表 1.8.3-2　重要な基本的注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤は、肺動脈性肺高血圧症<u>又は慢性血栓塞栓性肺高血圧症</u>の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。 8.2 本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合は肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。 8.3 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける可能性がある状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。 8.4 甲状腺機能異常があらわれることがあるので、本剤投与中は必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.3 参照］ 8.5 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。	8.1 に新効能に関する文言を追加した。

表 1.8.3-3　特定の背景を有する患者に関する注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 低血圧の患者 血圧を更に低下させるおそれがある。本剤は血管拡張作用を有する。 9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者 出血傾向を助長するおそれがある。本剤は血小板凝集抑制作用を有する。［10.2 参照］ 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎障害（糸球体濾過率：15～29 mL/min/1.73m^2）のある患者（透析中の患者を含む） 本剤の血中濃度が上昇することが認められている。また、透析中の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［16.6.1 参照］ 9.3 肝機能障害患者	変更なし。

表 1.8.3-3　特定の背景を有する患者に関する注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
9.3.1 重度の肝障害患者（Child-Pugh スコア：10～15） 投与しないこと。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[2.2、16.6.2 参照] 9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者（Child-Pugh スコア：5～9） 本剤の血中濃度が上昇する。[7.5、16.6.2 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。 9.7 小児等 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 一般に、生理機能が低下していることが多い。［16.6.3 参照］	変更なし。

表 1.8.3-4　相互作用（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
10. 相互作用 本剤及び本剤の活性代謝物である脱メチルスルホニルアミド体（MRE-269）は CYP2C8 と CYP3A4 により代謝される。また、MRE-269 は UGT1A3 と UGT2B7 によりグルクロン酸抱合される。［16.4 参照］	変更なし。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 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	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 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 ［9.1.2 参照］	出血の危険性が増大するおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	本剤は *in vitro* 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。

表 1.8.3-4　相互作用（案）及び設定根拠（続き）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	変更なし。
CYP2C8 の阻害作用を有する薬剤 クロピドグレル含有製剤 デフェラシロクス 等 ［16.7.2 参照］	クロピドグレルとの併用で、本剤の活性代謝物の C_{max} 及び AUC が増加したとの報告がある。本剤の投与中にこれらの薬剤を開始する場合には、本剤の減量を考慮すること。これらの薬剤の投与中に本剤を開始する場合には、本剤を 1 日 1 回に減量して投与を開始すること。	CYP2C8 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。	
ロピナビル・リトナビル ［16.7.5 参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり、本剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 や、本剤が基質となる OATP1B1、OATP1B3 及び P 糖タンパクを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。	
CYP2C8 の誘導作用を有する薬剤 リファンピシン 等 ［16.7.6 参照］	本剤の活性代謝物の AUC が低下するおそれがある。	CYP2C8 を誘導することにより、本剤及び活性代謝物の代謝が促進されると考えられる。	

表 1.8.3-5　副作用（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 低血圧 過度の血圧低下〔低血圧（3.1%）、起立性低血圧（0.7%）等〕があらわれることがある。 11.1.2 出血 出血〔鼻出血（1.6%）、網膜出血（0.3%）等〕があらわれることがある。 11.1.3 甲状腺機能異常 甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.6%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等〕があらわれることがある。［8.4 参照］	副作用頻度は以下の 3 試験を合算した頻度を記載した。 ・PAH を対象に実施した国内第 II 相試験（AC-065A201 試験）及び海外第 III 相試験（AC-065A302 試験） ・CTEPH を対象に実施した国内第 III 相試験（NS304C-P3-1 試験）

表 1.8.3-5　副作用（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
11.2 その他の副作用	頻度があるものは、国内外の臨床試験（上記 3 試験）で副作用として 2 例以上認められたものを記載した。また、国内外の臨床試験で副作用として認められなかったもので、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC、CCDS）において注意喚起されている副作用を頻度不明欄に記載した。

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
血液		貧血	鉄欠乏性貧血、血小板数減少	ヘモグロビン減少
代謝異常		食欲減退、体液貯留	低カリウム血症、脱水	
精神神経系	頭痛（60.8%）、浮動性めまい	失神、体位性めまい、頭部不快感、傾眠、不眠症、灼熱感、感覚鈍麻、~~錯感覚、嗜眠~~	嗜眠、~~感覚鈍麻~~、錯感覚、味覚消失、片頭痛	
眼		眼痛~~、霧視、羞明~~	羞明、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加	
耳		回転性めまい~~、耳鳴~~	耳鳴	
循環器	潮紅（12.5%）	ほてり、動悸	心房細動、心不全、右室不全、頻脈、心室性期外収縮、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）	
呼吸器		呼吸困難、鼻閉、咳嗽	低酸素症、口腔咽頭不快感	
消化器	下痢（38.9%）、悪心（27.6%）、嘔吐（13.4%）、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、便秘、排便回数増加、胃炎	口内乾燥、胃拡張、消化性潰瘍	
肝臓		肝酵素上昇、肝機能異常	~~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~~	光線過敏性反応、脱毛症、多汗症	蕁麻疹、血管浮腫
筋骨格系	顎痛（25.1%）、筋肉痛（14.0%）、四肢痛（12.8%）、関節痛	背部痛、筋骨格痛、頚部痛、顎関節症候群、筋痙縮、骨痛、四肢不快感、関節腫脹、筋骨格硬直	筋力低下、~~重感、~~開口障害、筋肉疲労、脊椎痛	
腎臓		腎機能障害	頻尿	
その他		倦怠感、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫等）、~~末梢性浮腫、顔面浮腫、~~疲労、疼痛、無力症、胸部不快感、体重減少、胸痛	異常感、~~脊椎痛、~~発熱、胃腸炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒、月経過多	血中甲状腺刺激ホルモン減少、過敏症

表 1.8.3-6 過量投与（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
13. 過量投与 13.1 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。 13.2 処置 特異的な解毒薬はない。本剤はタンパク結合率が高いため、透析が有効である可能性は低い。	変更なし。

表 1.8.3-7 適用上の注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	変更なし。

＊最新の添付文書を参照すること

**20XX 年 XX 月改訂（第 4 版、効能変更）
*2020 年 7 月改訂
貯法：室温保存
有効期間：3 年

選択的プロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬

処方箋医薬品注)

セレキシパグ錠

ウプトラビ®錠 0.2mg
ウプトラビ®錠 0.4mg

Uptravi® Tablets

日本標準商品分類番号
87219

	ウプトラビ錠 0.2mg	ウプトラビ錠 0.4mg
承認番号	22800AMX00702000	22800AMX00703000
販売開始	2016 年 11 月	2016 年 11 月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝障害患者［9.3.1、16.6.2 参照］
2.3 肺静脈閉塞性疾患を有する肺高血圧症の患者［本剤の血管拡張作用により、肺水腫を誘発するおそれがある。］

3.組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	ウプトラビ錠 0.2mg	ウプトラビ錠 0.4mg
製剤の色	黄色	淡赤褐色
形状	円形のフィルムコーティング錠	
識別コード	㊮261	㊮262

4.効能又は効果

〇肺動脈性肺高血圧症
****〇外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症**

5.効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉
****5.2**WHO 機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

6.用法及び用量

通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 1 回量として 0.2mg ずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は 1 回 1.6mg とし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後に経口投与する。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 投与初期に頭痛、下痢等の副作用が多く報告されているため、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。
7.2 忍容性に問題があり減量する場合は、原則として 1 回 0.2mg ずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、再増量までに 8 日以上の間隔をあけ、忍容性を確認しながら漸増すること。
7.3 3 日以上投与を中断した場合、再開時には中断前より低い用量からの投与を考慮すること。
7.4 投与を中止する場合は、症状の増悪に留意しながら投与量を漸減すること。
7.5 中等度の肝障害患者には、1 日 1 回に減量して投与を開始し、投与間隔や増量間隔の延長、最高用量の減量を考慮すること。［9.3.2、16.6.2 参照］

8.重要な基本的注意

****8.1** 本剤は、肺動脈性肺高血圧症又は慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。
8.2 本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合は肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。
8.3 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける可能性がある状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。
8.4 甲状腺機能異常があらわれることがあるので、本剤投与中は必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.3 参照］
8.5 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

血圧を更に低下させるおそれがある。本剤は血管拡張作用を有する。

9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者

出血傾向を助長するおそれがある。本剤は血小板凝集抑制作用を有する。［10.2 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害（糸球体濾過率：15～29mL/min/1.73m^2）のある患者（透析中の患者を含む）

本剤の血中濃度が上昇することが認められている。また、透析中の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者（Child-Pugh スコア：10～15）

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

9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者（Child-Pugh スコア：5～9）

本剤の血中濃度が上昇する。［7.5、16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。［16.6.3 参照］

10.相互作用

本剤及び本剤の活性代謝物である脱メチルスルホニルアミド体（MRE-269）は CYP2C8 と CYP3A4 により代謝される。また、MRE-269 は UGT1A3 と UGT2B7 によりグルクロン酸抱合される。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 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	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 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	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 *in vitro* 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。
薬剤名等 ［9.1.2 参照］	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8 の阻害作用を有する薬剤 クロピドグレル含有製剤 デフェラシロクス等 ［16.7.2 参照］	クロピドグレルとの併用で、本剤の活性代謝物の C_{max} 及び AUC が増加したとの報告がある。本剤の投与中にこれらの薬剤を開始する場合には、本剤の減量を考慮すること。これらの薬剤の投与中に本剤を開始する場合には、本剤を1日1回に減量して投与を開始すること。	CYP2C8 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。
ロピナビル・リトナビル ［16.7.5 参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり、本剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 や、本剤が基質となる OATP1B1、OATP1B3 及び P 糖タンパクを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP2C8 の誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 ［16.7.6 参照］	本剤の活性代謝物の AUC が低下するおそれがある。	CYP2C8 を誘導することにより、本剤及び活性代謝物の代謝が促進されると考えられる。

****11.副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血圧

過度の血圧低下〔低血圧（3.1%）、起立性低血圧（0.7%）等〕があらわれることがある。

11.1.2 出血

出血〔鼻出血（1.6%）、網膜出血（0.3%）等〕があらわれることがある。

11.1.3 甲状腺機能異常

甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.6%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等〕があらわれることがある。［8.4 参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
血液		貧血	鉄欠乏性貧血、血小板数減少	ヘモグロビン減少
代謝異常		食欲減退、体液貯留	低カリウム血症、脱水	

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛（60.8%）、浮動性めまい	失神、体位性めまい、頭部不快感、傾眠、不眠症、灼熱感、感覚鈍麻	嗜眠、錯感覚、味覚消失、片頭痛	
眼		眼痛	羞明、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加	
耳		回転性めまい	耳鳴	
循環器	潮紅（12.5%）	ほてり、動悸	心房細動、心不全、右室不全、頻脈、心室性期外収縮、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）	
呼吸器		呼吸困難、鼻閉、咳嗽	低酸素症、口腔咽頭不快感	
消化器	下痢（38.9%）、悪心（27.6%）、嘔吐（13.4%）、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、便秘、排便回数増加、胃炎	口内乾燥、胃拡張、消化性潰瘍	
肝臓		肝酵素上昇、肝機能異常	血中ビリルビン増加	
皮膚		紅斑、発疹、そう痒症	光線過敏性反応、脱毛症、多汗症	蕁麻疹、血管浮腫
筋骨格系	顎痛（25.1%）、筋肉痛（14.0%）、四肢痛（12.8%）、関節痛	背部痛、筋骨格痛、頚部痛、顎関節症候群、筋痙縮、骨痛、四肢不快感、関節腫脹、筋骨格硬直	筋力低下、開口障害、筋肉疲労、脊椎痛	
腎臓		腎機能障害	頻尿	
その他		倦怠感、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫等）、疲労、疼痛、無力症、胸部不快感、体重減少、胸痛	異常感、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒、月経過多	血中甲状腺刺激ホルモン減少、過敏症

13.過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

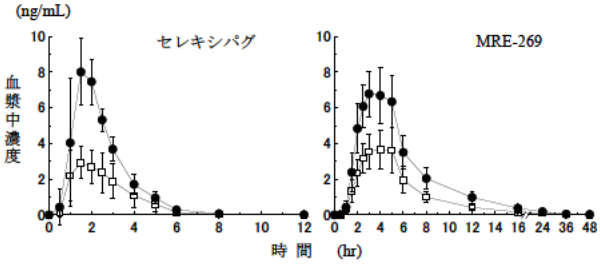
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16.薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性 6 例にセレキシパグ 0.2 及び 0.4mg を食後に単回経口投与したとき、セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、いずれも用量とともに増加した[1)]。



セレキシパグ 0.2 及び 0.4mg を単回経口投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移
□：0.2mg、●：0.4mg（平均値±標準偏差、n=6）

セレキシパグ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)
セレキシパグ				
0.2mg	3.30±0.81	1.75 (1.00, 2.50)	0.849±0.133	8.59±2.64
0.4mg	8.55±1.33	1.50 (1.50, 2.00)	1.03±0.26	18.8±2.9
MRE-269				
0.2mg	4.06±0.94	4.50 (2.50, 5.00)	10.5±4.0	24.0±5.5
0.4mg	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）

16.1.2 反復投与

健康成人男性 6 例にセレキシパグ 0.2～0.6mg を 1 日 2 回食後反復経口投与したとき、セレキシパグ及び 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。セレキシパグ及び 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[1)]。

セレキシパグ 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)
セレキシパグ				
0.2mg	2.98±0.85	1.50 (1.00, 3.00)	0.855±0.204	6.53±2.36
0.4mg	8.71±0.79	1.50 (1.00, 1.50)	1.38±0.62	17.5±3.5
0.6mg	10.7±3.0	1.50 (1.50, 2.50)	1.89±0.53	24.8±3.7
MRE-269				
0.2mg	4.24±0.81	3.00 (2.50, 4.00)	10.7±3.7	22.8±5.8
0.4mg	10.2±1.6	2.75 (2.00, 4.00)	11.2±4.0	60.5±8.0

0.6mg	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）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人男性15例にセレキシパグ0.2mgを空腹時に単回静脈内投与したとき、セレキシパグの全身クリアランス及び定常状態の分布容積の幾何平均値はそれぞれ17.9L/hr及び11.7Lであった。また、セレキシパグ0.4mgを空腹時に単回経口投与したとき、セレキシパグの絶対バイオアベイラビリティは49.4%であった[2]（外国人によるデータ）。

16.2.2 食事の影響

（1）標準食

健康成人男性4例にセレキシパグ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パグの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[1]。

（2）高脂肪食

健康成人男性12例にセレキシパグ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パグの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[3]（外国人によるデータ）。

16.3 分布

^{14}C-セレキシパグ及び^{14}C-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]。

16.4 代謝

セレキシパグは、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[4]。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人男性6例にセレキシパグ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^{14}C-セレキシパグ0.4mgを単回経口投与した場合、投与後168時間までに投与された放射能の12%が尿中に、93%が糞中に排泄された[5]（外国人によるデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

重度の腎障害患者8例（糸球体濾過率：15～29mL/min/1.73m^2）及び健康成人8例にセレキシパグ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パグの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、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率に大きな相違はなかった[6]（外国人によるデータ）。［9.2.1 参照］

16.6.2 肝障害患者

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例にセレキシパグ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、セレキシパグのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$が2倍に増加し、MRE-269のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$に大きな相違はなかった。また、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率にも大きな相違はなかった。中等度の肝障害患者では健康成人と比較して、セレキシパグのC_{max}は2倍以上、$AUC_{0-\infty}$は4倍以上に増加した。MRE-269のC_{max}に大きな相違はなく、$AUC_{0-\infty}$は2倍以上に増加した。また、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率は1.3倍に増加した。重度の肝障害患者は、中等度の肝障害患者と同様の血漿中濃度推移の傾向を示したが、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率は2倍に増加した[6]（外国人によるデータ）。［2.2、7.5、9.3.1、9.3.2 参照］

16.6.3 高齢者

健康高齢男性6例（65～74歳）にセレキシパグ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パグ及びMRE-269のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$が低下する傾向が認められた。健康高齢男性6例（67～74歳）にセレキシパグ0.4mgを1日2回10日間食後経口投与したとき、血漿中セレキシパグ及び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[1]。［9.8 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

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[4),7)]。

16.7.2 クロピドグレル

健康成人男性22例にセレキシパグ0.2mgを1日2回10日間経口投与し、CYP2C8の阻害作用を有するクロピドグレルを投与4日目に300mg（n=21）、投与5日目から10日目に75mg（n=20）を経口投与したとき、単独投与と比較して、セレキシパグのC_{max}及びAUC_{0-12}は、投与4日目では1.3倍及び1.4倍に増加し、投与10日目では0.98倍及び1.1倍であった。同様に、MRE-269のC_{max}及びAUC_{0-12}は、投与4日目では1.7倍及び2.2倍、投与10日目では1.9倍及び2.7倍に増加した[8]（外国人によるデータ）。［10.2 参照］

16.7.3 ゲムフィブロジル

健康成人男性20例に強いCYP2C8の阻害剤であるゲムフィブロジル（国内未承認）600mgを1日2回9日間経口投与し、投与4日目にセレキシパグ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1.4倍、$AUC_{0-\infty}$は2.0倍に増加した。MRE-269のC_{max}は3.6倍、$AUC_{0-\infty}$は11倍に増加した[9]（外国人によるデータ）。

16.7.4 ワルファリン

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[10]（外国人によるデータ）。

16.7.5 ロピナビル・リトナビル

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2.24倍に増加した。MRE-269のC_{max}は1.33倍、$AUC_{0-\infty}$は1.08倍に増加した[11]（外国人によるデータ）。［10.2 参照］

16.7.6 リファンピシン

健康成人男性19例にCYP2C8の誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回9日間経口投与し、投与7日目にセレキシパグ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1.8倍、$AUC_{0-\infty}$は1.3倍に増加した。MRE-269のC_{max}は1.3倍に増加し、$AUC_{0-\infty}$は0.52倍に減少した[9]（外国人によるデータ）。[10.2参照]

17.臨床成績

**17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肺動脈性肺高血圧症〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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回投与した。有効性主要評価項目であるベースラインから16週時までの肺血管抵抗の変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、－122.9±115.2、－120.9dyn・sec/cm^5であり、有意に低下した（Wilcoxon符号付順位検定：P＜0.0001）[12),13)]。

副作用発現頻度は100.0%（37例中37例）であった。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。

ベースラインから投与16週時までの肺血管抵抗の変化（PPS）

肺血管抵抗 (dyn·sec/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］ P値[注]	【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 ［－184.5，－59.5］ ＜0.0001	79.7 ［74.0，86.0］
投与16週時	560.3±238.7 491.4		

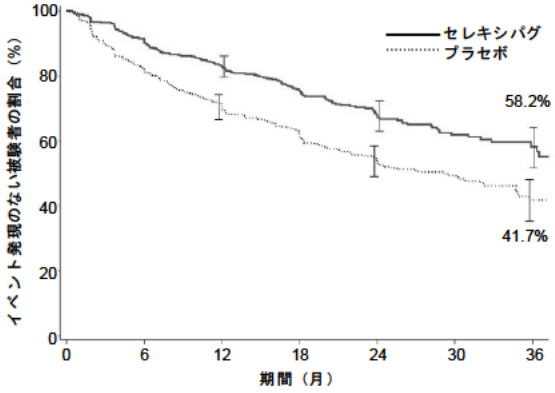
評価例数：33例、注）：Wilcoxon符号付順位検定

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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。

有効性主要評価項目である最初のmorbidity/mortalityイベントが発現するまでの期間におけるプラセボ群に対する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）[14),15)]。

副作用発現頻度は89.6%（575例中515例）であった。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。



Number at risk

(セレキシパグ)	574	455	361	246	171	101	40
(プラセボ)	582	433	347	220	149	88	28

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］

〈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〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者78例を対象に、プラセボ又はセレキシパグ0.2～1.6mgを1日2回、二重盲検にて投与した。その後、セレキシパグ0.2～1.6mgを1日2回長期投与した。

有効性主要評価項目である肺血管抵抗のベースラインから20週時までの変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、セレキシパグ群 －98.2±111.3、－89.0dyn･sec/cm^5、プラセボ群 －4.6±163.6、－18.0dyn･sec/cm^5であった。肺血管抵抗の20週時までの変化量のプラセボ群との平均値の差は－93.5dyn･sec/cm^5（95%信頼区間：－156.8～－30.3）であり、セレキシパグ群ではプラセボ群と比較して肺血管抵抗が有意に低下した（P=0.006、Wilcoxon順位和検定）[16)]。

セレキシパグを投与された74例の患者における副作用発現頻度は90.5%（67/74例）であった。主な副作用は下痢39例（52.7%）、頭痛38例（51.4%）、悪心22例（29.7%）、倦怠感14例（18.9%）、顎痛12例（16.2%）、嘔吐、食欲減退 各10例（13.5%）、筋肉痛9例（12.2%）、関節痛8例（10.8%）であった。

ベースラインから二重盲検終了時（20 週）までの肺血管抵抗の変化（FAS）

	評価例数	肺血管抵抗（dyn･sec/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量の群間差】 平均値の群間差[注1)] ［95%信頼区間］ P値[注 2)]
セレキシパグ群	39	投与開始前	523.4±132.8 493.0	−98.2±111.3 −89.0 ［−132.0 , −30.0］	−93.5 ［−156.8 , −30.3］ 0.006
		投与 20 週時	425.3±158.6 400.0		
プラセボ群	39	投与開始前	553.1±184.0 473.0	−4.6±163.6 −18.0 ［−62.0 , 0.0］	
		投与 20 週時	548.5±288.4 440.0		

注 1）：セレキシパグ群－プラセボ群

注 2）：Wilcoxon 順位和検定

18.薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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[17]。

18.1.2 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[18]。

18.1.3 主代謝物である MRE-269 も上記 18.1.1 及び 18.1.2 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 18.1.1 では 15～33 倍、18.1.2 では約 4 倍高かった[19]。

18.2 肺高血圧モデルラットに対する作用

18.2.1 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[20]。

18.2.2 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[21]。

18.2.3 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[21]。

19.有効成分に関する理化学的知見

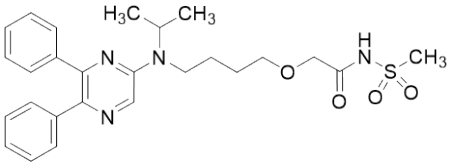
一般名：セレキシパグ（Selexipag）（JAN）

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］

20.取扱い上の注意

アルミピローの開封後は湿気を避けて保管すること。

21.承認条件

〈肺動脈性肺高血圧症〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、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。

22.包装

〈ウプトラビ錠 0.2mg〉

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

〈ウプトラビ錠 0.4mg〉

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

23.主要文献

1）社内資料：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（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.2）

2）Kaufmann P, *et al*. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:151-6

3）Kaufmann P, *et al*. Am J Cardiovasc Drugs. 2015;15:195-203

4）社内資料：セレキシパグの非臨床薬物動態試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.4 及び CTD2.6.4.5）

5）社内資料：海外第Ⅰ相：単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.5）

6）Kaufmann P, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2016;82:369-79

7）社内資料：トランスポーター相互作用試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.7）

**8）Axelsen L, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2020;●:●-●

9）Bruderer S, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:2778-88

10）Bruderer S, *et al*. Clin Ther. 2016;38（5）:1228-36

11）Kaufmann P, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2015;80（4）:670-7

12）社内資料：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（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.14）

13）Tanabe N, *et al*. Circulation Journal. 2017;81:1360-7

14）社内資料：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（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.13）

15）Sitbon O, *et al*. N Engl J Med. 2015;373:2522-33

**16）社内資料：国内第Ⅲ相：慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者対象の二重盲検比較試験（●年●月●日承認、CTD2.7.6.2）

17）Kuwano K, *et al*. J Pharmacol Exp. Ther. 2007;322（3）:1181-8

18）社内資料：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パグ及び MRE-269 の cyclic AMP 産生増加作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.1.3）

19）社内資料：セレキシパグ及び MRE-269 のラット肺葉内動脈に対する弛緩作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.3.1）

20）社内資料：U46619 誘発肺高血圧症ラットにおけるセレキシパグの右心室圧低下作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.6.4）

21）Kuwano K, *et al*. J Pharmacol Exp Ther. 2008;326（3）:691-9

24.文献請求先及び問い合わせ先

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

26.製造販売業者等

26.1 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

***26.2 販売提携先**

ヤンセンファーマ株式会社
東京都千代田区西神田 3-5-2

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

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

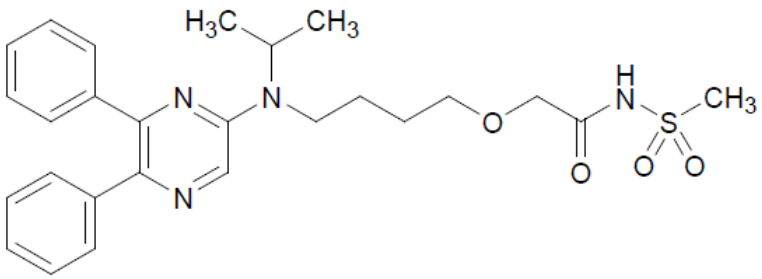
（英名）Selexipag

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

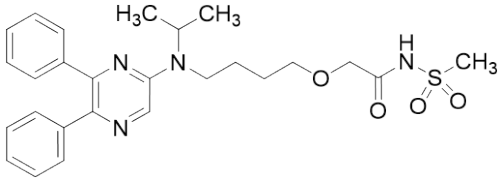
国際一般名（INN）については、Recommended INN: List 64（WHO Drug Information. 2010;24:259-90.）の 279 ページに収載されている。

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

（現行）

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	処方箋医薬品
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
マウス ♀		概略の致死量：> 40 mg/kg
ラット ♂	概略の致死量： 500 mg/kg	概略の致死量：> 40 mg/kg
ラット ♀	概略の致死量： 500 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
ラット	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
ラット	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、骨髄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）
イヌ	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、骨髄造血組織の線維化 6：体重の低値、腸重積、骨髄造血組織の減少
イヌ	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：骨髄造血組織の増加 4：大腿骨の骨形成亢進、骨髄造血組織の線維化 39 週 1 以上：骨髄造血組織の増加、大腿骨の骨形成亢進 4：骨髄造血組織の線維化

*：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。

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

（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="4">肺動脈性肺高血圧症
外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="3">副作用</td><td colspan="4">＜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＞
【国内臨床試験成績】
副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）67/74＝90.5%</td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>発現率</td><td>臨床検査異常変動の種類</td><td>発現率</td></tr>
<tr><td>下痢
頭痛
悪心
倦怠感
顎痛
等</td><td>52.7%（39/74 例）
51.4%（38/74 例）
29.7%（22/74 例）
18.9%（14/74 例）
16.2%（12/74 例）</td><td>血圧低下
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
血小板数減少
便潜血陽性
等</td><td>5.4%（4/74 例）
4.1%（3/74 例）
2.7%（2/74 例）
1.4%（1/74 例）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="4"></td></tr>
</table>

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	試験実施期間	試験実施国	報種類	評価/参考	電子データ提出
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

該当資料なし

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

該当資料なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3　　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

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

該当資料なし

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】	試験実施期間	試験実施国	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5 1-1参照	An exploratory study to assess the efficacy and safety of selexipag in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)【AC-065B201】	2010年[redacted]月～2012年[redacted]月	日本	国内	評価	有

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

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

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

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】	試験実施期間	試験実施国	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.1-1	An exploratory study to assess the efficacy and safety of selexipag in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)【AC-065B201】	2010年[redacted]月～2012年[redacted]月	日本	国内	評価	有
5.3.5.1-2	慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)を対象としたNS-304(セレキシパグ)の有効性及び安全性の検証試験(第III相)【NS304C-P3-1】	2016年[redacted]月～継続中	日本	国内	評価	有

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】	試験実施期間	試験実施国	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-1	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】	2010年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	評価	有
5.3.5.2-2	慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対するNS-304 のオープンラベル長期継続投与試験【NS304C-P2OE】	2013年[redacted]月～2015年[redacted]月	日本	国内	評価	無

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】	試験実施期間	試験実施施設	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.3-1	申請用追加解析結果	-	日本新薬	国内	評価	有

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】	試験実施期間	試験実施国	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.4-1	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】	2011年[redacted]月～2017年[redacted]月	日本	国内	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	試験実施期間	試験実施国	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.6-1	1st periodic benefit-risk evaluation report/periodic safety update report for Selexipag (Uptravi)	2015年12月～2016年6月	-	海外	参考	無
5.3.6-2	2nd periodic benefit-risk evaluation report/periodic safety update report for Selexipag (Uptravi)	2016年6月～2016年12月	-	海外	参考	無
5.3.6-3	3rd periodic benefit-risk evaluation report/periodic safety update report for Selexipag (Uptravi)	2016年12月～2017年6月	-	海外	参考	無
5.3.6-4	4th periodic benefit-risk evaluation report/periodic safety update report for Selexipag (Uptravi)	2017年6月～2017年12月	-	海外	参考	無
5.3.6-5	5th periodic benefit-risk evaluation report/periodic safety update report for Selexipag (Uptravi)	2017年12月～2018年6月	-	海外	参考	無
5.3.6-6	6th periodic benefit-risk evaluation report/periodic safety update report for Selexipag (Uptravi)	2018年6月～2018年12月	-	海外	参考	無
5.3.6-7	7th periodic benefit-risk evaluation report/periodic safety update report for Selexipag (Uptravi)	2018年12月～2019年6月	-	海外	参考	無
5.3.6-8	8th periodic benefit-risk evaluation report/periodic safety update report for Selexipag (Uptravi)	2019年6月～2019年12月	-	海外	参考	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル【試験番号】	試験実施期間	試験実施国	報種類	評価/参考	電子データ提出
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	–	–	–	–	–
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	–	–	–	–	–
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	–	–	–	–	–
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	–	–	–	–	–
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	–	–	–	–	–

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	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班, editors. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン. 日本肺高血圧・肺循環学会; 2017.
5.4-2	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:D34-41.
5.4-3	福田恵一, ほか.; 日本循環器学会等合同研究班. 肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）.
5.4-4	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. Eur Respir J. 2015;46:903-75.
5.4-5	Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011;124:1973-81.
5.4-6	Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, Thompson AAR, Elliot CA, Hurdman J, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2018;52:1800589.
5.4-7	Rahnavardi M, Yan TD, Cao C, Vallely MP, Bannon PG, Wilson MK. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension : a systematic review. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2011;17:435-45.
5.4-8	Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. Circulation. 2016;133:859-71.
5.4-9	Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2006;113:2011-20.
5.4-10	Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc. 2006;3:571-6.
5.4-11	Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1992;327:70-5.
5.4-12	Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141:702-10.
5.4-13	Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Investig. 2013;51:134-46.
5.4-14	Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369:319-29.

5.4-15	Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Enke B, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007;30:922-7.
5.4-16	伊藤浩, ほか.; 日本循環器学会等合同研究班. 2014年版慢性肺動脈血栓塞栓症に対するballoon pulmonary angioplastyの適応と実施法に関するステートメント.
5.4-17	Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e004029.
5.4-18	Tsuji A, Ogo T, Ueda J, Fukui S, Morita Y, Fukuda T, et al. Predictors of residual pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2017;226:118-120.
5.4-19	Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 1993;103:685-92.
5.4-20	Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J. 2013;77:2110-7.
5.4-21	中西宣文, ほか.; 日本循環器学会等合同研究班. 肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版）.
5.4-22	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.
5.4-23	Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008; 22 October 2009.
5.4-24	伊藤正明, ほか.; 日本循環器学会等合同研究班. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2017年改訂版）.
5.4-25	Saouti N, de Man F, Westerhof N, Boonstra A, Twisk J, Postmus PE, et al. Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Med. 2009;103:1013-9.
5.4-26	Thistlethwaite PA, Madani M, Jamieson SW. Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2006;18:257-64.
5.4-27	池田俊也, 白岩健, 五十嵐中, 能登真一, 福田敬, 齋藤信也, ほか. 日本語版EQ-5D-5Lにおけるスコアリング法の開発. 保健医療科学. 2015;64:47-55.
5.4-28	Tanabe N, Fukuda K, Matsubara H, Nakanishi N, Tahara N, Ikeda S, et al. Selexipag for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japanese patients - A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase II study. Circ J. 2020;84:1866-74.
5.4-29	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.
5.4-30	Tanabe N, Ikeda S, Tahara N, Fukuda K, Hatano M, Ito H, et al. Efficacy and safety of an orally administered selective prostacyclin receptor agonist, selexipag, in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2017;81:1360-7.