2.2 緒言

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。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。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 月に国内で承認されている。

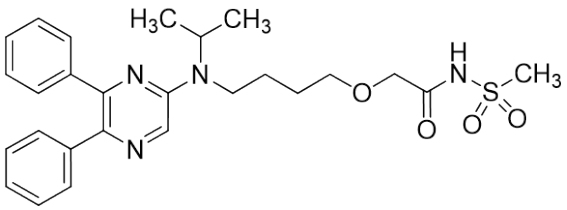
慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布及び肺循環動態の異常が 6 ヵ月以上にわたって固定した病態（慢性肺血栓塞栓症）に、平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上の肺高血圧を合併している疾患である。CTEPH 患者のうち、肺動脈内膜摘除術（PEA）が不適応又は患者の手術拒否等による PEA 非施行例や PEA 後に残存した患者が相当な割合で存在することが報告されているが、PEA 施行例に比べて PEA 非施行例の予後は不良である。国内において CTEPH の適応を有する薬物療法は可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬のリオシグアトのみであるが、抗凝固療法が必須である CTEPH 患者において抗凝固療法中に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。

IP 受容体作動薬である本剤は sGC 刺激薬とは作用機序が異なり、PAH だけでなく CTEPH に対しても有効性を示すことが期待できることから、CTEPH に対する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になりうると考え、本剤の開発を行った。その結果、以下のとおり、本剤の外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH に対する特徴及び有用性が確認できた。

- 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バルーン肺動脈拡張術（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肺血管抵抗（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 刺激薬又はエンドセリン受容体拮抗薬（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、本剤の 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、「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」に対する効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を以下の内容で行うこととした［変更箇所は効能・効果（案）の下線部］。

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（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 <u>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</u>
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。