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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 開発の経緯 2
1.5.3 海外における開発状況 4
1.5.4 申請効能・効果、用法・用量 4
1.5.5 申請効能以外での開発について 5

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。

1.5.2　開発の経緯

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、成人肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者での臨床試験では、本薬の経口投与により肺血管抵抗（PVR）及び morbidity/mortality イベント発現リスクの有意な低下、並びに良好な忍容性が確認された。そのため、本薬は国内で 2016 年 9 月に「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」として成人における PAH の適応で承認され（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）、海外でも欧米を含む 70 以上の国又は地域で承認されている。また、2021 年 8 月には、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（CTEPH）の適応で、国内で承認された。

現在、国内で承認されている小児 PAH 治療薬には、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）及びホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬の経口剤はあるが、プロスタサイクリン（PGI_2）製剤は静注剤のエポプロステノールのみであり、経口剤はない。PGI_2 製剤の経口剤である本薬は、静注剤に比べてアドヒアランスの向上が期待できるため、既承認の経口剤である ERA 及び PDE5 阻害薬との併用療法を実施しやすくなる利点があると考えられる。したがって、症状や重症度に合わせて異なる 3 つの作用機序に基づく肺血管拡張薬［①PGI_2 とその誘導体及び IP 受容体作動薬、②ERA、③PDE5 阻害薬及び可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）］の単剤もしくは各系統の薬剤を組み合わせた併用療法が行われている小児 PAH の治療において、本薬は有益な治療選択肢の一つになると考え、小児 PAH の適応に対する本薬の開発に着手した。

国内ではフィルムコーティング錠であるウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg が市販されているが、低年齢の小児では成人と比較して低用量から投与を開始する必要があり、また、ウプトラビ錠 0.2 mg では嚥下及び少量での用量調節が困難である。そのため、セレキシパグ 0.05 mg を含有し、直径が約 3 mm と小さいフィルムコーティング錠のウプトラビ錠小児用 0.05 mg を開発した。海外でもセレキシパグ 0.05 mg を含有するフィルムコーティング錠の小児用製剤（0.05 mg 錠）を開発したが、国内で開発したウプトラビ錠小児用 0.05 mg とは添加剤の組成が異なる。

国内第 I 相試験（NS304P-P1-1）において、ウプトラビ錠小児用 0.05 mg とウプトラビ錠 0.2 mg の生物学的同等性が確認されたことから、これらの製剤を用いて日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）を実施した。また、海外第 I 相試験（AC-065-112）において、海外小児用錠 0.05 mg とウプトラビ錠 0.2 mg の薬物動態は同程度と判断されたことから、これらの製剤を用いて外国人小児 PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（AC-065A203）を実施した。

これらの試験の小児 PAH 患者における用量は、成人 PAH 患者を対象とした海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態（population PK）モデルを用いたシミュレーションの結果に基づいて設定した。NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験で得られた成績より、日本人小児 PAH 患者と外国人小児 PAH 患者における本薬の薬物動態に大きな差がなく、外国人小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）の成績を利用することが可能であること、また、小児 PAH 患者における本薬の薬物動態、有効性及び安全性が、成人 PAH 患者と概ね同様であることが確認された。さらに、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の特定使用成績調査における 15 歳未満の小児患者の追加解析結果より、小児患者の安全性プロファイルは成人患者の既知の安全性プロファイルと概ね同様であることが確認された。

以上より、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の小児 PAH 患者に対する用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請、並びにウプトラビ錠小児用 0.05 mg の剤形及び用法・用量の追加を目的とした製造販売承認申請を行うこととした。なお、ウプトラビ錠小児用 0.05 mg に用いる原薬は、既承認のウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg と同一であることから、本申請において原薬に関する情報の記載は省略する。また、ウプトラビ錠小児用の製剤の規格及び試験方法について、「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」（平成 30 年 3 月 9 日付 薬生薬審発 0309 第 1 号、薬生監麻発 0309 第 1 号）並びに「医療用医薬品の承認申請書の規格及び試験方法欄にかかる記載の合理化について」（令和 4 年 1 月 28 日付 事務連絡）の記載例に従い合理化記載を行うこととしたことから、ウプトラビ錠の製剤の規格及び試験方法についても合理化記載に変更することとした。

なお、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg は、2024 年 2 月 29 日に原薬の製造所追加並びに原薬の規格（性状）の変更に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、審査中であることから、本申請は一変申請中の一変に該当する。

本薬は「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で 2014 年 9 月に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号（26 薬）第 347 号］。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯等のうち、当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合には、第 2 部（5）での当該記載内容の記載場所を表 1.5.2-1 に示し、第 1 部（5）における記載を省略する。また、本薬の小児 PAH における開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

製剤開発の経緯については 2.3.P.2 項に示した。また、本申請において新たな非臨床試験は実施していない（2.4 項参照）。

表 1.5.2-1　第 1 部（5）に関する内容の第 2 部（5）での記載箇所

第 1 部（5）での記載を省略した内容	第 2 部（5）の記載箇所
小児の肺動脈性肺高血圧症の病態、疫学及び治療	2.5.1.1 小児の肺動脈性肺高血圧症（PAH）
治験相談	2.5.1.3 規制当局によるガイダンスや助言
臨床データパッケージ	2.5.1.4 臨床データパッケージ
本剤の有効性、安全性に基づく特長及び有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

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]	
品質	製剤[a]		[redacted]											継続中
臨床	国内第 I 相	NS304P-P1-1（評価資料）												
	海外第 I 相	AC-065-112（参考資料）												
	国内第 II 相	NS304P-P2-1（評価資料）												継続中
	海外第 II 相	AC-065A203（評価資料）												継続中

図 1.5.2-1　開発の経緯図

a：ウプトラビ錠小児用 0.05 mg

1.5.3　海外における開発状況

海外では、小児 PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（AC-065A203）及び海外第 III 相試験（AC-065A310）を実施中であり、欧州及び米国でも本薬の小児 PAH に対する適応を取得する目的で承認申請を行う予定である。

1.5.4　申請効能・効果、用法・用量

日本新薬株式会社は、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg を以下の内容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「（6）新用量医薬品、（10）その他の医薬品（再審査期間中のもの）」である。

<table>
<tr><td>一般名</td><td>セレキシパグ</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ウプトラビ錠 0.2 mg、ウプトラビ錠 0.4 mg</td></tr>
<tr><td>申請効能・効果（案）</td><td>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>申請用法・用量（案）</td><td>〈肺動脈性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 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。
通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。
<table>
<tr><th>体重</th><th>開始用量
（1 回量）</th><th>増量幅
（1 回量）</th><th>最高用量
（1 回量）</th></tr>
<tr><td>9 kg 以上
25 kg 未満</td><td>0.1 mg</td><td>0.1 mg</td><td>0.8 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上
50 kg 未満</td><td>0.15 mg</td><td>0.15mg</td><td>1.2 mg</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td><td>1.6 mg</td></tr>
</table>
〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 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。</td></tr>
</table>

下線部はウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg の既承認の用法・用量からの変更箇所

また、ウプトラビ錠小児用 0.05 mg を以下の内容で製造販売承認事項承認申請を行うこととした。申請区分は「（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）」である。

<table>
<tr><td>一般名</td><td>セレキシパグ</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ウプトラビ錠小児用 0.05 mg</td></tr>
<tr><td>申請効能・効果（案）</td><td>肺動脈性肺高血圧症</td></tr>
<tr><td>申請用法・用量（案）</td><td>通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。
<table>
<tr><th>体重</th><th>開始用量
（1 回量）</th><th>増量幅
（1 回量）</th><th>最高用量
（1 回量）</th></tr>
<tr><td>9 kg 以上
25 kg 未満</td><td>0.1 mg</td><td>0.1 mg</td><td>0.8 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上
50 kg 未満</td><td>0.15 mg</td><td>0.15mg</td><td>1.2 mg</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td><td>1.6 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

1.5.5　申請効能以外での開発について

本薬は、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」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、小児における肺動脈性肺高血圧症を効能・効果としてセレキシパグが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

本申請は、セレキシパグの小児の肺動脈性肺高血圧症に対する承認申請である［ウプトラビ錠0.2 mg、同錠 0.4 mg：製造販売承認事項一部変更承認申請（新用量）、ウプトラビ錠小児用 0.05 mg：製造販売承認申請（新用量、剤形追加）］。したがって、小児の肺動脈性肺高血圧症に対する適応を有する同種同効品として、アンブリセンタン（エンドセリン受容体拮抗薬）、シルデナフィルクエン酸塩（ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬）、エポプロステノールナトリウム（プロスタグランジン I_2 製剤）、ボセンタン水和物（エンドセリン受容体拮抗薬）を、セレキシパグと対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ウプトラビ錠 0.2 mg、 ウプトラビ錠 0.4 mg	ウプトラビ錠小児用 0.05 mg	ヴォリブリス錠 2.5 mg	レバチオ錠 20 mg、 レバチオ OD フィルム 20 mg、 レバチオ懸濁用ドライ シロップ 900 mg	エポプロステノール静注 用 0.5 mg「ヤンセン」、 エポプロステノール静注 用 1.5 mg「ヤンセン」	トラクリア小児用分散錠 32 mg
一般名	セレキシパグ	セレキシパグ	アンブリセンタン	シルデナフィルクエン 酸塩	エポプロステノールナト リウム	ボセンタン水和物
会社名	日本新薬株式会社	日本新薬株式会社	グラクソ・スミスクライ ン株式会社	ヴィアトリス製薬合同 会社	ヤンセンファーマ株式会 社	ヤンセンファーマ株式会 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	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症
添付文書 改訂日	2021 年 8 月（第 4 版）		2024 年 8 月（第 3 版）	2024 年 8 月（第 7 版）	2024 年 7 月（第 2 版）	2024 年 2 月（第 1 版）

最新の添付文書を参照すること

＊＊2024年8月改訂（第3版）
＊2021年3月改訂（第2版、用法及び用量変更）

貯法：室温保存
有効期間：3年

エンドセリン受容体拮抗薬
アンブリセンタン錠

ヴォリブリス錠2.5mg
Volibris Tablets2.5mg

日本標準商品分類番号
87219

規制区分：
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22200AMX00871
販売開始	2010年9月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重度の肝障害のある患者［9.3.1参照］
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ヴォリブリス錠2.5mg
有効成分	1錠中 アンブリセンタン2.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、マクロゴール4000、大豆レシチン

3.2 製剤の性状

販売名	ヴォリブリス錠2.5mg
剤形・性状	白色のフィルムコーティング錠
識別コード	GS K11
表 （直径）	GS 7.1mm
裏	K11
側面 （厚さ）	 3.7mm
質量	147mg

4. 効能又は効果
肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 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。
＊5.2 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。
＊5.3 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、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。
＊5.4 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の外科的修復術後の肺動脈性肺高血圧症及び結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。

＊6. 用法及び用量
成人
通常、成人にはアンブリセンタンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。
小児
通常、8歳以上の小児には、体重に応じアンブリセンタンとして下記の投与量を1日1回経口投与する。
20～35kg未満：通常、2.5mgとし症状に応じて1日5mgを超えない範囲で適宜増量する。
35～50kg未満：通常、5mgとし症状に応じて1日7.5mgを超えない範囲で適宜増量する。
50kg以上：通常、5mgとし症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。

＊7. 用法及び用量に関連する注意
シクロスポリンと併用する場合には、本剤は成人及び50kg以上の小児は1日1回5mg、50kg未満の小児は1日1回2.5mgを上限として投与すること。［10.2、16.7.4参照］

8. 重要な基本的注意
＊8.1 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、投与中においては必要に応じて定期的に、肝機能検査を実施しモニターすること。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、ALT）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。
8.2 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ヵ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。［9.1.1、11.1.1参照］
8.3 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。［9.1.3参照］
8.4 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。［15.1参照］

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 重度の貧血患者
貧血が悪化するおそれがある。［8.2、11.1.1参照］
9.1.2 間質性肺炎患者
間質性肺炎が増悪することがある。［11.1.4参照］
9.1.3 肺静脈閉塞性疾患を有する患者
本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。［8.3参照］
9.1.4 出血の危険因子を有する患者
出血の危険性に注意すること。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。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎障害のある患者
これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝障害のある患者
投与しないこと。類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。［2.1、16.6.2参照］
9.3.2 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。［16.6.2参照］
9.3.3 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）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。［16.6.2参照］
＊＊9.4 生殖能を有する者
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説明すること。また、必要に応じて投与前又は投与期間中に定期的に妊娠検査を行うこと。［9.5参照］
・妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性。
・本剤の投与中及び最終投与後5日間において避妊する必要性及び適切な避妊法。

・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。

9.5 妊婦

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。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。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母動物（ラット）に妊娠15日から分娩後20日まで経口投与した結果、出生児生存率の低下が認められている。

＊9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、8歳未満又は体重20kg未満の小児を対象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。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。

10. 相互作用

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
＊	シクロスポリン[7.、16.7.4参照]	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、本剤は成人及び50kg以上の小児は1日1回5mg、50kg未満の小児は1日1回2.5mgを上限として投与すること。	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。

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 貧血（7.6%）

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。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 体液貯留（頻度不明）

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、利尿剤の投与などの処置を行うこと。

＊11.1.3 心不全（1.5%）

体液貯留に関連し、心不全があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎が発現又は増悪することがある。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。異常が認められた場合には、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。[9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

		10%以上	10%未満	頻度不明
＊	過敏症		過敏症反応（血管性浮腫、発疹等）	
	精神神経系	頭痛	めまい	
	循環器	潮紅	動悸、低血圧	
＊	呼吸器	鼻閉[注1)]	鼻出血、喀血、呼吸困難[注2)]、副鼻腔炎、鼻咽頭炎	
＊	消化器		便秘、悪心、腹痛、嘔吐	
＊	肝臓		トランスアミナーゼ上昇	
＊	全身症状	末梢性浮腫	疲労	無力症
	眼			視覚障害（霧視等）、眼窩周囲浮腫
	血液		白血球減少	

注1）用量依存的に発現する。

注2）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。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤50mg及び100mg（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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。[8.4参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。

15.2.3 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。

＊15.2.4 幼若ラットの反復投与毒性試験において、生後7日から生後26日、36日又は62日まで1日1回経口投与した結果、異常呼吸音、無呼吸、低酸素血症及び脳重量の低値が認められている（ヒト小児推定AUCの2.3～3.8倍）。なお、脳の病理組織学的変化は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤2.5mg[注)]、5mg又は10mgを単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後2～2.5時間（中央値）に最高血漿中濃度（Cmax）に達した。Cmax及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は用量の増加にほぼ比例して増加した。消失半減期（$t_{1/2}$）は約10～19時間であった。

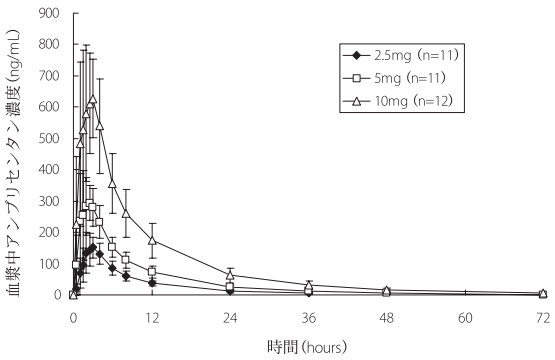


図1 空腹時単回投与後の血漿中アンブリセンタン濃度の推移（平均値±標準偏差）

表1 空腹時単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量（例数）	Cmax（ng/mL）	tmax（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
2.5mg[注)]（11例）	178.7±32.05	2.5（1.0-4.0）	1438.8±372.60	10.0±3.62
5mg（11例）	362.0±42.53	2.0（1.0-4.0）	2944.5±608.55	13.6±4.83
10mg（12例）	766.8±90.68	2.0（1.0-4.0）	6894.1±1612.50	18.8±10.98

平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）

注）本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

＊16.1.2 反復投与

成人肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に本剤5mgを1日1回12週間反復経口投与した時、投与後4時間にCmaxに達し、$t_{1/2}$は11時間であった。定常状態における$AUC_{0\text{-}24}$は8337.4ng・h/mL、Cmaxは674.3ng/mLであった。

また、本剤5mg及び10mgを投与した時の定常状態時における投与前及び投与後2～4時間の血漿中アンブリセンタン濃度は表2のとおりであった。

表2　成人PAH患者に本剤5mg及び10mg投与時の血漿中アンブリセンタン濃度（定常状態）

投与群（症例数）	血漿中アンブリセンタン濃度（ng/mL）：投与前	血漿中アンブリセンタン濃度（ng/mL）：投与2～4時間後
5mg（28例）	147.8±157.2	635.2±260.7
10mg（17例）	263.3±265.5	1083.2±318.9

平均値±標準偏差

8歳以上の小児PAH患者に本剤を1日1回経口投与した時の用量群別の曝露量（推定値）は表3のとおりであった。

表3　8歳以上の小児PAH患者における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析による推定値）

集団	投与量（症例数）	体重区分	AUCss（μg・h/mL）	Cmax，ss（ng/mL）
低用量群				
日本人	2.5mg（3例）	20～35kg未満	3.94（3.03-5.11）	442（217-898）
	5mg（1例）	35～50kg未満	5.60	668
	5mg（1例）	50kg以上	3.87	530
外国人	2.5mg（5例）	20～35kg未満	4.09（3.11-5.39）	501（407-615）
	5mg（7例）	35～50kg未満	6.56（5.00-8.62）	497（384-643）
	5mg（3例）	50kg以上	3.84（1.98-7.45）	659（255-1700）
高用量群				
外国人	5mg（9例）	20～35kg未満	8.73（7.75-9.83）	953（850-1070）
	7.5mg（4例）	35～50kg未満	8.70（7.62-9.92）	1100（679-1790）
	10mg（6例）	50kg以上	10.2（8.04-12.8）	948（791-1140）

幾何平均値（95%信頼区間）

16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人及び成人PAH患者における母集団薬物動態解析の結果から、年齢及び性別は本剤の薬物動態に大きな影響を与えなかった（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に本剤10mgを空腹時又は食後（標準的な朝食）単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較し、Cmaxは約17%低下したが、$AUC_{0\text{-}48}$、最高血漿中濃度到達時間（tmax）及び$t_{1/2}$には影響は認められなかった。

表4　空腹時又は食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量（例数）	Cmax（ng/mL）	tmax（h）	$AUC_{0\text{-}48}$（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
10mg（12例）空腹時	766.8±90.68	2.0（1.0-4.0）	6437.3±1487.68	18.8±10.98
10mg（12例）食後	637.1±102.65	2.5（1.5-4.0）	6251.9±1389.96	19.9±11.20

平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）

16.3 分布

*In vitro*での本剤（0.2～20μg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は98.8%であった。また、本剤は主にアルブミンと結合し（96.5%）、一部はα_1-酸性糖蛋白質と結合した。

16.4 代謝

本剤は*in vitro*でUDP-グルクロン酸転移酵素のUGT1A9、UGT2B7及びUGT1A3によりグルクロン酸抱合され、その他に、チトクロームP450（CYP）で酸化的に代謝される。CYPによる代謝には主にCYP3A4、一部にCYP2C19及びCYP3A5が関与する。

16.5 排泄

健康成人男性を対象に^{2}H及び^{14}C標識した本剤を単回経口投与した時の主要排泄経路は糞中であり、投与量の約40%が未変化体、約21%が4-水酸化体として糞中に排泄された。また、尿中には、投与量の約4%が未変化体、約18%が未変化体のグルクロン酸抱合体及び4-水酸化体のグルクロン酸抱合体として排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

腎障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

本剤の主要排泄経路は糞中であるため、腎障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性は低い。

16.6.2 肝障害患者

肝障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

本剤は、UGT及びCYPで代謝されるため、肝障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[9.3.1-9.3.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 代謝酵素に及ぼす影響

非臨床試験において、本剤は第Ⅰ及びⅡ相代謝酵素を阻害・誘導しなかったことから、本剤がこれらの代謝酵素で代謝される薬剤の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

＊16.7.2 薬剤トランスポーターに及ぼす影響

本剤は*in vitro*でP-糖蛋白質及びorganic anion transporting polypeptide（OATP）の基質である。また、本剤は*in vitro*でOATP1B1、OATP1B3及びsodium taurocholate co-transporting polypeptide（NTCP）を阻害し、IC50はそれぞれ47、45及び約100μMであった。本剤は*in vitro*でP-糖蛋白質、bile salt export pump（BSEP）、breast cancer resistance protein（BCRP）及びmulti-drug resistance protein-2（MRP2）を阻害しなかった。

16.7.3 CYP3A4に対する誘導の検討

健康成人を対象に本剤がCYP3A4を誘導する可能性について尿中6β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、本剤はCYP3A4を誘導しなかった（外国人データ）。

16.7.4 シクロスポリン

健康成人男女に、本剤5mg反復投与時にシクロスポリン100～150mgを併用した結果、定常状態における本剤のAUCは約2倍となった。シクロスポリン100～150mgを反復投与時に本剤5mgを併用した結果、本剤は定常状態におけるシクロスポリンの薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。[7.、10.2参照]

16.7.5 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）

健康成人男性に、ケトコナゾール400mg反復投与時に本剤10mgを併用した結果、本剤のCmax及びAUCは非併用時に比べ、それぞれ約20%及び35%増加した（外国人データ）。

16.7.6 リファンピシン

健康成人男女に、本剤10mg反復投与時にリファンピシン600mgを併用した結果、リファンピシン併用初期には本剤のAUCの一過性の増加（約2倍）が認められたが、リファンピシンを8日間併用投与後には、リファンピシンは本剤の薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。

16.7.7 経口避妊薬（エチニルエストラジオール35μg及びノルエチステロン1mg含有）

健康成人女性に、本剤10mg反復投与時に経口避妊薬を併用した結果、本剤はエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。

16.7.8 ジゴキシン

健康成人男性に、本剤10mg反復投与時にジゴキシン0.5mgを併用した結果、本剤はジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。

16.7.9 オメプラゾール

オメプラゾールによる血漿中未変化体濃度及び薬物動態に与える影響を評価するため、PAH患者での長期第Ⅲ相試験における薬物動態データを用いてpost-hoc解析を行ったところ、オメプラゾール併用投与群と非併用投与群で差は認められなかった（外国人データ）。

16.7.10 その他の薬剤

健康成人男女に、本剤10mgとシルデナフィル20mg、タダラフィル40mg、又はワルファリン25mgを併用した結果、本剤の薬物動態に変化は認められなかった。また、本剤はシルデナフィル、タダラフィル、ワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

PAH患者を対象としたオープンラベル、非対照、用量漸増試験において、本剤5mgを1日1回12週間、その後用量調節期間として本剤5～10mgを12週間投与した結果、投与12週時及び24週時の6分間歩行距離（6MWD：主要評価項目）、ボルグ呼吸困難指数（BDI）、WHOの肺高血圧症機能分類（WHO機能分類）及び血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（血漿中BNP）濃度がベースラインから改善し、24週間の投与期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった（表1）。さらに、投与12週時及び24週時の血行動態の改善も認められた（表2）[1)]。

副作用発現頻度は、80%（20/25例）であった。主な副作用は、頭痛36%（9/25例）、鼻閉20%（5/25例）、ほてり16%（4/25例）、潮紅12%（3/25例）、末梢性浮腫、発疹、血圧低下、浮動性めまい、鼻出血、貧血各8%（各2/25例）であった。

表1　各評価項目のベースラインからの変化

時期	投与12週	投与24週
症例数	25例	25例
6MWDの変化量，m，平均値±SD	33.49±43.24	46.82±52.71
BDIの変化量，平均値±SD	−0.60±2.16	−0.69±1.90
WHO機能分類の変化，症例数（%）		
改善	9（36）	10（40）
変化なし	16（64）	14（56）
悪化	0	1（4）
PAHの臨床的な増悪[注1)]を認めた被験者数（%）	0	1（4）
BNPの変化量，ng/L，平均値±SD	−76.86±160.94	−60.15±248.35

注1）死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、又は他のPAH治療薬追加のための治験中止を臨床的な増悪と定義

表2　血行動態のベースラインからの変化

時期	投与12週	投与24週
症例数（25例）	21例	16例
血行動態の変化，平均値±SD		
平均肺動脈圧（mPAP），mmHg	−6.29±11.20	−8.69±13.90
平均右房圧（mRAP），mmHg	−1.12±3.76	−0.69±3.68
心係数（CI）[注1)]，L/min/m^2	0.67±0.58	0.63±0.62
肺血管抵抗（PVR），mmHg/L/min	−7.26±7.43	−8.35±7.64

注1）心係数は投与12週：20例、投与24週：15例

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（成人）

PAH患者を対象に本剤5～10mgを投与した多施設共同、オープンラベル、用量漸増、延長試験（平均投与期間：138.6週間、最長投与期間：164.1週間）でも本剤の改善効果（6MWD、WHO機能分類、BDI、BNPの改善）が維持された。本試験期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった[2)]。

副作用発現頻度は、43%（9/21例）であった。主な副作用は、喀血14%（3/21例）、鼻出血、ほてり各10%（各2/21例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験（成人）

PAH患者を対象に、本剤1mg[注]、2.5mg[注]、5mg又は10mgを1日1回12週間盲検下で投与後[注]、12週間非盲検下で本剤を投与した用量設定の第Ⅱ相試験を実施した結果、6MWD（主要評価項目）、BDI、WHO機能分類、被験者の概括評価（QOL）及び血行動態の改善が認められた[3)]。

副作用発現頻度は、本剤併合群（1mg、2.5mg、5mg、10mg）[注]で59.4%（38/64例）であった。主な副作用は、鼻閉20.3%（13/64例）、末梢性浮腫15.6%（10/64例）、頭痛14.1%（9/64例）、悪心、潮紅、ALT増加各10.9%（各7/64例）などであった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（成人）

血清アミノトランスフェラーゼ異常のため、過去に本剤以外のERA（ボセンタン、sitaxentan又は両剤）の投与を中止したPAH患者を対象とした非盲検の第Ⅱ相試験を実施した。本試験の主目的は、血清アミノトランスフェラーゼ異常のために過去にERAの投与を中止した被験者における血清アミノトランスフェラーゼ異常の発現頻度の評価であったが、有効性の評価項目のデータも得られている。本試験で投与12週後に基準値上限の3倍を超える血清アミノトランスフェラーゼ異常が認められた被験者は1例であり、本被験者では本剤の投与が一時中断された。また、本剤投与により6MWD、BDI、WHO機能分類、QOL（SF-36）の改善が認められた[4)]。

副作用発現頻度は、55.6%（20/36例）であった。2例以上に発現した副作用は、頭痛、潮紅各13.9%（各5/36例）、末梢性浮腫11.1%（4/36例）、体液貯留8.3%（3/36例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（成人）

PAH患者を対象に、本剤2.5mg[注]、5mg又は10mgを12週間盲検下で投与した同一デザインのプラセボ対照の第Ⅲ相試験を2試験実施して併合解析した結果、本剤投与群ではプラセボ群に比べて主要評価項目の6MWDの有意な改善が認められた。また、本剤併合群ではプラセボ群に比べて他の副次評価項目の有意な改善が認められ、血漿中BNP濃度も有意に低下した（表3）。さらに、本剤併合群ではプラセボ群に比べて副次評価項目であるPAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間が有意に遅延した（図1）。

副作用発現頻度は、本剤併合群（2.5mg、5mg、10mg）[注]で39.5%（103/261例）であった。主な副作用は、頭痛9.6%（25/261例）、末梢性浮腫9.2%（24/261例）、鼻閉3.8%（10/261例）であった。

表3　各評価項目のベースラインからの変化

投与群	プラセボ	2.5mg	5mg	10mg	本剤併合
症例数	132例	64例	130例	67例	261例
6MWDの変化量，m，平均値±SD	−9.0±86.22	22.2±82.67	35.7±80.18	43.6±65.91	34.4±77.51
BDIの変化量，平均値±SD	0.40±2.46	−0.20±2.17	−0.34±1.96	−0.88±1.93	−0.45±2.01
WHO機能分類の変化，症例数（%）					
改善	27（20.5）	10（15.6）	28（21.5）	20（29.9）	58（22.2）
変化なし	82（62.1）	51（79.7）	99（76.2）	44（65.7）	194（74.3）
悪化	23（17.4）	3（4.7）	3（2.3）	3（4.5）	9（3.4）
QOL（SF-36の身体機能），平均値±SD	1.07±7.64	3.86±7.14	3.34±8.30	4.52±7.16	3.77±7.73
PAHの臨床的な増悪[注1)]を認めた被験者数（%）	20（15.2）	3（4.7）	6（4.6）	3（4.5）	12（4.6）
BNPの変化量，ng/L，平均値±SD	29.17±231.19	−98.64±195.42	−90.63±304.66	−149.32±226.32	−106.99±262.45

注1）死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、他のPAH治療薬追加のための治験中止、又は早期中止基準に該当したための治験中止を臨床的な増悪と定義

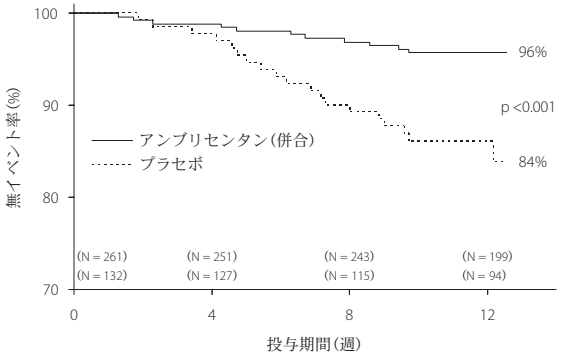


図1　PAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間のカプランマイヤー曲線

17.1.6 海外第Ⅱ相試験（成人）

用量設定の第Ⅱ相試験に参加したPAH患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果（6MWD、WHO機能分類、BDIの改善）は約3年間おおむね維持された。また、PAH患者の生存期間を評価した結果、本剤投与1年後の生存率が93%、投与2年後の生存率が87%、投与3年後の生存率が85%であった。

副作用発現頻度は、本剤併合群（1mg、2.5mg、5mg、10mg）[注]で53.7%（29/54例）であった。5%以上に発現した副作用は、鼻閉14.8%（8/54例）、末梢性浮腫、頭痛各7.4%（各4/54例）、浮動性めまい5.6%（3/54例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（成人）

プラセボ対照の第Ⅲ相試験に参加したPAH患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果（6MWD、WHO機能分類、BDIの改善）は少なくとも3年間維持された。また、PAH患者の生存期間を評価した結果、本剤投与1年後の生存率が約93%、投与2年後の生存率が約85%、投与3年後の生存率が約79%であり、本剤の長期投与によりPAH患者の生存率は高いまま維持されることが示された。

副作用発現頻度は、本剤併合群（2.5mg、5mg、10mg）[注]で44.6%（171/383例）であった。10%以上に発現した副作用は、末梢性浮腫11.8%（45/383例）、頭痛10.2%（39/383例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

注）本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

＊17.1.8 国際共同第Ⅱ相試験（小児）

8歳以上18歳未満のPAH患者を対象としたオープンラベル試験において、アンブリセンタンの2用量群（低用量群及び高用量群）のいずれかに無作為化し、各被験者の体重区分に応じた用量にて本剤を1日1回24週間投与し、安全性及び有効性を評価した。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが32例、クラスⅢが9例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性PAHが26例、先天性心疾患の外科的修復術後も持続するPAHが11例、家族性PAHが3例、結合組織病に伴うPAHが1例であった。低用量群及び高用量群ともに体重20kg以上35kg未満の患者には本剤2.5mgの用量で投与を開始し、高用量群では2週間後に5mgに増量した。体重35kg以上の患者には本剤5mgの用量で投与を開始し、高用量群は体重35kg以上50kg未満の場合は7.5mgに、体重50kg以上の場合は10mgにそれぞれ2週間後に増量した。評価例数41例（日本人症例5例含む）において、6MWDにベースラインから改善が認められ、WHO機能分類のベースラインからの変化は、表4のとおりであった。また、血行動態のベースラインからの変化は、表5のとおりであった。

副作用発現頻度は、低用量群及び高用量群それぞれで、38%（8/21例）及び35%（7/20例）であった。主な副作用は、低用量群では頭痛14%（3/21例）、末梢性浮腫10%（2/21例）、鼻閉10%（2/21例）であり、高用量群では頭痛15%（3/20例）、悪心10%（2/20例）であった。

表4　各評価項目のベースラインからの変化

用量群	低用量群	高用量群
症例数	21例	20例
6MWDの変化量，m，平均値±SD	55.14±102.182	26.25±62.011
WHO機能分類の変化，症例数（%）		
改善	6（32）	4（22）
変化なし	12（63）	14（78）
悪化	1（5）	0
PAHの臨床的な増悪[注1)]を認めた被験者数（%）	3（14）	3（15）

注1）あらゆる原因の死亡、肺移植待機リストへの登録、PAH悪化のための入院、心房中隔裂開術、又は他のPAH治療薬の追加又は増量又はPAHに関連する悪化と定義

表5　血行動態のベースラインからの変化

症例数	5例[注1)]
血行動態の変化，平均値±SD	
mPAP，mmHg	−2.2±6.06
RAP，mmHg	1.4±2.88
CI，L/min/m^2	0.94±0.658
PVR，mmHg/L/min	−3.46±1.903
肺血管抵抗係数（PVRI），mmHg/L/min/m^2 [注2)]	−3.589±2.5998

注1）日本人被験者5例（すべて低用量群）のみで評価された
注2）事後解析として算出した

＊17.1.9 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

8歳以上18歳未満のPAH患者を対象としたオープンラベル試験に参加したPAH患者を対象に本剤2.5mg、5mg、7.5mg又は10mgのいずれかの用量（0.25mg/kg/日を超えない範囲で患者により調整）を1日1回投与した継続試験（先行試験を含む平均投与期間：1238.5日、最長投与期間：2346日）で長期の安全性及び有効性を評価した。評価例数38例（日本人症例5例含む）において、先行試験で認められた本剤の効果（6MWD、WHO機能分類）が試験期間を通して維持された。本継続投与試験中にPAHの臨床的な増悪は11例に報告され、初回のPAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間は791.5±650.1日（平均値±SD）であった。本試験の中間解析時までに本試験を完了又は中止した34例の本剤の最終用量の内訳は2.5mgが4例、5mgが16例、7.5mgが4例、10mgが10例であった。
副作用発現頻度は、全体で39%（15/38例）であった。主な副作用は、頭痛8%（3/38例）、貧血5%（2/38例）、胃腸炎5%（2/38例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

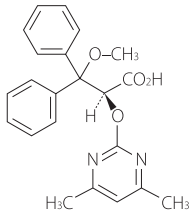
本剤はエンドセリン（ET）受容体のうちET_A受容体に高親和性、ET_B受容体には低親和性（ET_A受容体に比べて1/4000以下の親和性）を示す選択的ET_A受容体拮抗薬である。PAH患者において血漿中ET-1濃度は高く、右心房圧や病態の程度と相関することなどから、ET-1がPAHの発症及び進展に重要であると考えられている[5)]。本剤は、肺血管ET_A受容体阻害作用を介して内因性のET-1による肺血管平滑筋の収縮及び増殖を抑制し、PAHの症状を改善すると考えられる。

18.2 肺高血圧症モデルにおける作用

モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおいて、4週間の反復経口投与により肺高血圧症の症状（右心室収縮期圧の上昇、右心肥大及び肺血管中膜肥厚）をそれぞれ有意に抑制した[6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アンブリセンタン（Ambrisentan）
化　学　名：(2*S*)-2-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid
分　子　式：$C_{22}H_{22}N_2O_4$
分　子　量：378.42
化学構造式：



性　　状：白色の結晶性の粉末である。
分配係数（logP）：1.20（1-オクタノール／水）

＊21．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。

22．包装

60錠［10錠（PTP）×6］

23．主要文献

1）Yoshida S, et al.：Curr Med Res Opin. 2011；27：1827-1834
2）Yoshida S, et al.：Curr Med Res Opin. 2012；28：1069-1076
3）Galié N, et al.：J Am Coll Cardiol. 2005；46：529-535
4）McGoon MD, et al.：Chest. 2009；135：122-129
5）Galié N, et al.：Cardiovasc Res. 2004；61：227-237
6）Schroll S, et al.：Scand J Clin Lab Invest. 2008；68：270-276

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
https://jp.gsk.com

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1ー8ー1

ヴォリブリスはギリアド・サイエンシズ・インクの商標です。

最新の添付文書を参照すること

VIATRIS

＊＊2024年8月改訂（第7版）
＊2024年7月改訂（第6版）

貯　　法：室温保存
有効期間：錠5年
ODフィルム3年
ドライシロップ24ヶ月

処方箋医薬品

日本標準商品分類番号
87219

ホスホジエステラーゼ5阻害薬
シルデナフィルクエン酸塩錠
シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム
シルデナフィルクエン酸塩懸濁用ドライシロップ

レバチオ®錠20mg
Revatio® Tablets

レバチオ®ODフィルム20mg
Revatio® OD Film

レバチオ®懸濁用ドライシロップ900mg
Revatio® Dry Syrup for Suspension

	錠	ODフィルム	ドライシロップ
承認番号	22000AMX00022	22900AMX00974	22900AMX00972
販売開始	2008年4月	2018年1月	

注意－医師の処方箋により使用すること

1．警告

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、ニコランジル等）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。［2.2、10.1参照］

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。

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 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、ニコランジル等）を投与中の患者［1.、10.1参照］

2.3 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）［9.3.1参照］

2.4 リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、イトラコナゾール及びコビシスタット含有製剤を投与中の患者［10.1参照］

2.5 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［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

〈レバチオ錠〉

有効成分	1錠中 シルデナフィルクエン酸塩28.09mg （シルデナフィルとして20mg）
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン

〈レバチオ OD フィルム〉

有効成分	1フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩28.09mg （シルデナフィルとして20mg）
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、クロスポビドン、ポビドン、スクラロース、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、*l*-メントール、香料、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

有効成分	1瓶中 シルデナフィルクエン酸塩1.264g （シルデナフィルとして900mg）
添加剤	D-ソルビトール、無水クエン酸、スクラロース、クエン酸ナトリウム水和物、キサンタンガム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、香料

3.2 製剤の性状

〈レバチオ錠〉

性状	白色フィルムコート錠

外形			識別コード
上面	下面	側面	
Pfizer	RVT 20		Pfizer RVT20
直径 6.5mm	厚さ 3.3mm	重量 124mg	

〈レバチオ OD フィルム〉

色調等	うすい赤色 フィルム状の口腔内崩壊製剤
外形	短辺　16mm 長辺　24mm 厚み　約0.2mm 表・裏

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

性状	白色～微赤色の粉末であり、微赤色の粒子を含むこともある（懸濁して用いるシロップ剤）

4．効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 肺動脈性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。

5.2 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。

5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。

5.4 小児では、小児の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、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。

6．用法及び用量

〈レバチオ錠・レバチオODフィルム〉

成人

通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

成人

通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重8kg以上20kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10mgを1日3回経口投与する。

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。[15.1.2参照]

8.4 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。[15.1.3参照]

8.5 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。

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 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者

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。

9.1.2 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

ニトロプルシドナトリウム（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。

9.1.3 低血圧（血圧＜90/50mmHg）、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。

9.1.4 網膜色素変性症患者

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。

9.1.5 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。

9.1.6 鎌状赤血球貧血の患者

持続勃起症の素因となり得る。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において、プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。

9.1.7 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。

9.1.8 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。このような患者における有効性及び安全性は確立していない。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。

9.1.9 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

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がある。[10.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr＜30mL/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。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）

投与しないこと。シルデナフィルは主に肝臓で代謝されることから肝硬変等の重度の肝機能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。[2.3参照]

9.3.2 中等度又は軽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。[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

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行が報告されている[1]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体重8kg未満の幼児及び小児を対象とした臨床試験は実施していない。[15.1.4、15.1.5参照]

9.8 高齢者

本剤のクリアランスが低下する。[16.6.3参照]

10. 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。[16.4参照]

10.1 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
硝酸薬及び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 ニコランジル等 [1.、2.2参照]	降圧作用を増強することがある[2-5]。	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。
＊＊リトナビル含有製剤 （ノービア、カレトラ、パキロビッド） ダルナビル含有製剤 （プリジスタ、プレジコビックス） イトラコナゾール （イトリゾール） コビシスタット含有製剤 （ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） [2.4、16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 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（Cmax）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[6]。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
sGC刺激剤 リオシグアト（アデムパス） [2.5参照]	症候性低血圧を起こすことがある[7]。	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。

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
CYP3A4阻害薬 （エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、クラリスロマイシン、エンシトレルビル　フマル酸等） [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 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、Cmaxはそれぞれ2.6倍及び1.5倍に増加し、AUCはそれぞれ2.8倍及び1.6倍に増加した[8,9]。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
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。	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。
ボセンタン （トラクリア） [16.7.3参照]	(1)血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2)本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax及びAUCがそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した[10]。	(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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[4,11]。	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。
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[12]。 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。	
カルペリチド	降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）［9.1.9参照］	出血（鼻出血等）の危険性が高まることがある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介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。
アミオダロン塩酸塩	アミオダロン塩酸塩によるQTc延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある[13]。

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛（30.6%）、めまい	錯感覚	片頭痛、感覚鈍麻、失神
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり	血管障害
胃腸障害	消化不良、腹痛、悪心、下痢	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛、顎痛	頚部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻漏、気管支炎、上気道感染
眼障害		色視症（青視症、黄視症など）、霧視、結膜充血、眼充血、視覚障害、白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、不整脈、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液及びリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT増加、AST増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康被験者に800mg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。200mg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。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈レバチオ錠〉

14.1.1 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ある。

〈レバチオODフィルム〉

14.1.2 アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導すること。

14.1.3 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.1.4 ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.2.1 調製方法

本剤の容器に水60mLを加えて振り混ぜた後、さらに水30mLを加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1瓶について90mLの水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして10mg/mLの溶液112mLとなる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。

14.2.2 投与時

調製後のシロップ剤を約10秒間振とう後、正確に1回量を量りとること。

14.2.3 保存時

調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から30日以内に使用し、残液及び容器は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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[14]。［8.3参照］

15.1.3 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。[8.4参照]

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。[9.7参照]

15.1.5 小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。[9.7、17.1.5参照]

15.1.6 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの経口1ヵ月毒性試験では45及び200mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ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ヵ月、12ヵ月）の最高用量50mg/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。

15.2.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

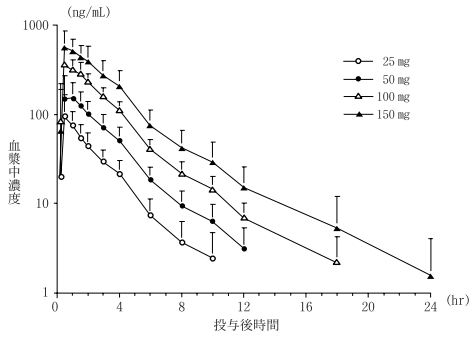
健康成人20名にシルデナフィル25、50、100及び150mg[注)]を単回経口投与した時のC_{max}はそれぞれ105、192、425及び674ng/mLであった。0時間から最終濃度測定時間（t）までのAUC（AUC_t）はそれぞれ231、504、1148及び1977ng・hr/mLであり、投与量に比例して増加した。血漿中のシルデナフィルは終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）3.23～3.31時間で速やかに消失した[15]（表1及び図1）。

表1　シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	Tmax（hr）	Cmax（ng/mL）	AUC_t（ng・hr/mL）	AUC_∞（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
25	0.8±0.6	105± 62	231±103	－	－
50	0.9±0.4	192±102	504±202	－	－
100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

算術平均値±標準偏差（n＝20）
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_t：0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_∞：0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$t_{1/2}$：消失半減期

図1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



16.1.2 反復投与

健康成人9又は10名にシルデナフィル25、50及び75mg[注)]を1日3回10日間反復経口投与したところ、投与後1.3時間付近でC_{max}に到達した。10日目における25、50及び75mg投与量群のC_{max}はそれぞれ155、327及び535ng/mL、0時間から8時間までのAUC（AUC_8）はそれぞれ438、1032及び1837ng・hr/mLであった。シルデナフィルは反復投与後3日以内に定常状態に達した[16]（外国人データ）。

成人肺動脈性肺高血圧症患者9名にシルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、T_{max}、AUC_8、定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）及びトラフ濃度の平均値はそれぞれ164.9ng/mL、1.1時間、545.1ng・hr/mL、68.1ng/mL及び19.6ng/mLであった[17]。

体重20kg以下の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル10mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、AUC_8、$C_{ss,av}$及びトラフ濃度の平均値は、219.0ng/mL、395.3ng・hr/mL、49.4ng/mL及び8.0ng/mLであり、T_{max}の中央値は1.0時間であった[18]。また、体重20kg超の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、AUC_8、$C_{ss,av}$及びトラフ濃度の平均値は、114.3ng/mL、357.3ng・hr/mL、44.6ng/mL及び18.6ng/mLであり、T_{max}の中央値は1.0時間であった[18]。

16.1.3 生物学的同等性

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人42名に、クロスオーバー法によりドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mg及びレバチオ錠20mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。本試験の結果から、ドライシロップ剤（シルデナフィルとして20mg）はレバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された[19]（外国人データ）。

図2　レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

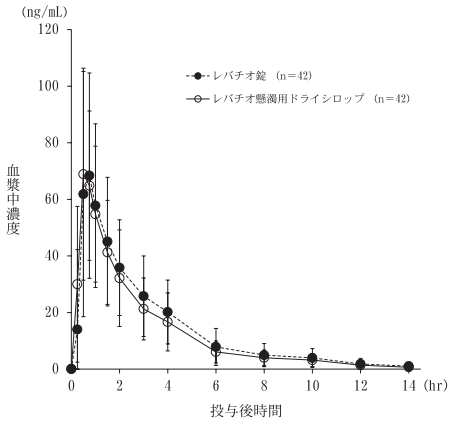


表2　レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax（ng/mL）	AUC_t（ng・hr/mL）	Tmax[a)]（hr）	$t_{1/2}$（hr）
レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）	78.9±35.1	178±86	0.50（0.25-1.50）	2.46±0.41
レバチオ錠20mg	82.3±35.9	197±91	0.75（0.25-6.03）	2.51±0.46

a）Tmaxは中央値（範囲）、その他のパラメータは算術平均値±標準偏差（n＝42）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_t：0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$：消失半減期

〈レバチオODフィルム〉

健康成人男性40又は93名に、クロスオーバー法によりレバチオODフィルム20mg（水なし又は水で服用）及びレバチオ錠20mg（水で服用）をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。レバチオODフィルム20mgは、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、レバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された[20]。

(1) 水なしで服用

図3　レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

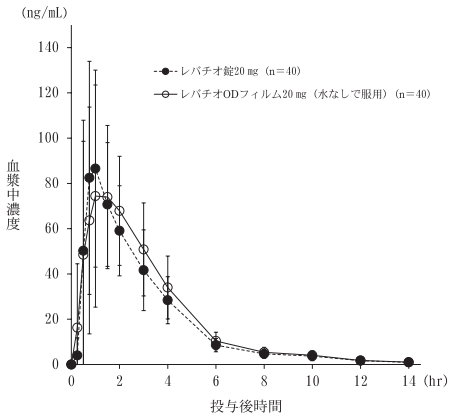


表3　レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ODフィルム20mg（水なしで服用）	103±40	294±91	1.5±0.9	2.24±0.43
レバチオ錠20mg（水で服用）	106±47	269±83	1.3±0.8	2.33±0.59

算術平均値±標準偏差（n＝40）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_{14}：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$　：消失半減期

(2) 水で服用

図4　レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

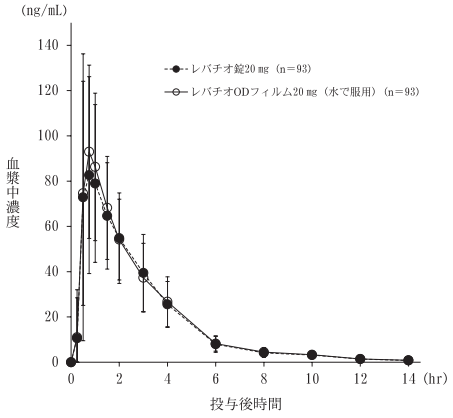


表4　レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ODフィルム20mg（水で服用）	106±41	265±83	0.9±0.5	2.22±0.57
レバチオ錠20mg（水で服用）	104±49	256±83	1.0±0.7	2.14±0.47

算術平均値±標準偏差（n＝93）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_{14}：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$　：消失半減期

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人12名にシルデナフィル50mg[注]を単回経口又は静脈内投与したところ、経口投与後のシルデナフィルのバイオアベイラビリティは41%であった[21]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

〈レバチオ錠〉

健康成人16名にシルデナフィル50mg[注]を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}の平均値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び1.2時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少し、T_{max}が1.8時間延長することが認められた。C_{max}の平均値は食後投与で149ng/mL、空腹時投与で255ng/mLであり、AUC_∞の平均値はそれぞれ697.5及び806.2ng・hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_∞は空腹時に比べてそれぞれ42%及び14%有意に減少した[22]。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人12名にドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mgを食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}の中央値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び0.5時間であり、食後投与により吸収速度が減少し、T_{max}が2.5時間延長した。C_{max}の平均値は食後投与で48.0ng/mL、空腹時投与で103.8ng/mLであり、AUC_∞の平均値はそれぞれ282.2及び254.6ng・hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_∞は空腹時に比べてそれぞれ53%減少及び11%増加した[23]（外国人データ）。

16.3 分布

平衡透析法による*in vitro*試験において、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は、0.01～10.0μg/mLの濃度範囲で96.2～96.5%であり、濃度によらず一定値を示した[24]。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した[25]。

16.4 代謝

シルデナフィルは主として肝臓で代謝され、その主要代謝物N-脱メチル体の生成速度はCYP3A4が最も速く、次いでCYP2C9であった[26]。［10.参照］

16.5 排泄

16.5.1 健康成人6名にシルデナフィル10、25、50、75、100及び150mg[注]を単回経口投与した時の投与後48時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、0.3～0.6%とわずかであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した[27]。

16.5.2 健康成人6名にシルデナフィル50又は100mg[注]を1日1回7日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体の24時間毎の尿中排泄率は0.2～0.9%の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった[28]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者8名及び腎機能障害患者16名にシルデナフィル50mg[注]を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度（クレアチニンクリアランス：C_{cr}＝50～80mL/min）及び中等度（C_{cr}＝30～49mL/min）の腎機能障害患者では血漿中シルデナフィルのC_{max}及びAUC_∞は健康被験者における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者（C_{cr}＜30mL/min）ではC_{max}及びAUC_∞ともに健康被験者に比べて約2倍高い値を示した[29]（外国人データ）。［9.2.1参照］

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者12名及び肝機能障害患者12名にシルデナフィル50mg[注]を単回経口投与した時のシルデナフィルのC_{max}及びAUC_∞の平均値は健康被験者と比較して、それぞれ約47%及び85%増加し、シルデナフィルの経口クリアランスは46%低下した[29]（外国人データ）。［9.3.2参照］

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65歳以上）15名及び健康若年者（18～45歳）15名にシルデナフィル50mg[注]を単回経口投与した時のT_{max}は、高齢者及び若年者でそれぞれ1.2及び1.1時間となりほぼ同様であった。C_{max}は高齢者で302.5ng/mL、若年者で178.2ng/mLであり、高齢者は若年者より60～70%高い値を示した。AUC_∞は高齢者及び若年者でそれぞれ1077.0及び586.0ng・hr/mLとなり、高齢者が若年者の約2倍高い値を示した。$t_{1/2}$は高齢者で3.8時間、若年者で2.6時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが48%低下した[29]（外国人データ）。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル（強力なCYP3A4阻害薬）

健康成人において、リトナビル500mg（1日2回）の反復投与時に、シルデナフィル100mg[注]を単回併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した[6]（外国人データ）。［10.1参照］

16.7.2 エリスロマイシン及びシメチジン（CYP3A4阻害薬）

健康成人において、エリスロマイシン500mg（1日2回）の反復投与時にシルデナフィル100mg[注]を、またシメチジン800mg（1日1回）の反復投与時にシルデナフィル50mg[注]を単回併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}は、単独投与時と比較してそれぞれ2.6倍、1.5倍に増加し、AUCはそれぞれ2.8倍、1.6倍に増加した[8,9]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ボセンタン（CYP3A4及びCYP2C9誘導薬）

(1) 健康成人において、シルデナフィル80mg（1日3回）[注]及びボセンタン125mg（1日2回）を反復併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した。また、ボセンタンのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ1.4倍及び1.5倍に増加した[10]（外国人データ）。［10.2参照］

(2) 成人肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィル20mg（1日3回）とボセンタン62.5～125mg（1日2回）を併用投与した時、ポピュレーションPK解析から得られたボセンタン併用投与時のシルデナフィルの$C_{ss,av}$は、シルデナフィル単独投与時と比較して0.27倍に減少した。一方、シルデナフィル20mg（1日3回）との併用投与時のボセンタンの$C_{ss,av}$は、ボセンタン単独投与時と比較して1.2倍に増加した[30]（外国人データ）。［10.2参照］

注）本剤の承認用法用量は、成人には1回20mgを1日3回経口投与、1歳以上の小児には、体重8kg以上20kg以下の場合：1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤20mgを1日3回、12週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝21）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが7例、クラスⅢが14例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が6例、家族性肺動脈性肺高血圧症が5例、各種基礎疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が10例であった。運動耐容能の評価項目である6分間歩行距離は、投与12週後において投与開始前より平均で84.2m延長した（n＝20）。なお、投与8週後においても6分間歩行距離は、投与12週後と同程度の改善に達していた（n＝19）。また、平均肺動脈圧は、投与12週後において投与開始前より平均で4.7mmHg低下した（n＝20）。その他の血行動態パラメータも以下のとおりであった[17]（表1）。

表1　投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値	（95%信頼区間）
6分間歩行距離（m）	84.2	（49.1,119.2）
平均肺動脈圧（mmHg）	−4.7	（−8.5,−0.8）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	−382.00	（−612.17,−151.83）
心拍出量（L/min）	0.556	（0.088,1.024）
平均全身動脈圧（mmHg）	−0.9	（−6.9,5.2）
心拍数（beats/min）	−4.14	（−7.62,−0.65）

本剤を投与された患者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%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の修復術後の肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤20（n＝69）、40（n＝67）及び80mg（n＝71）1日3回投与における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（プラセボ群；n＝70）。運動耐容能の指標である6分間歩行距離での投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n＝67）で41.3mの増加、プラセボ投与群（n＝66）で3.7mの減少であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した（p<0.0001）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n＝65）で2.1mmHgの低下、プラセボ投与群（n＝65）で0.6mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p＝0.021）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった[31,32]（表2）。

表2　投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル20mgTID群
6分間歩行距離（m）	−3.7（−16.7,9.3）	41.3（27.9,54.6）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.6（−0.8,2.0）	−2.1（−4.3,0.0）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	113.2（−99.9,326.2）	−220.4（−381.5,−59.2）
心拍出量（L/min）	−0.08（−0.37,0.21）	0.39（0.09,0.68）
平均全身動脈圧（mmHg）	−3.1（−6.2,−0.1）	−2.6（−5.1,−0.1）
心拍数（beats/min）	−1.3（−4.1,1.4）	−3.7（−5.9,−1.4）

本剤投与群の安全性評価対象207例のうち、123例（59.4%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛73例（35.3%）、潮紅22例（10.6%）、消化不良17例（8.2%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（エポプロステノールとの併用投与）

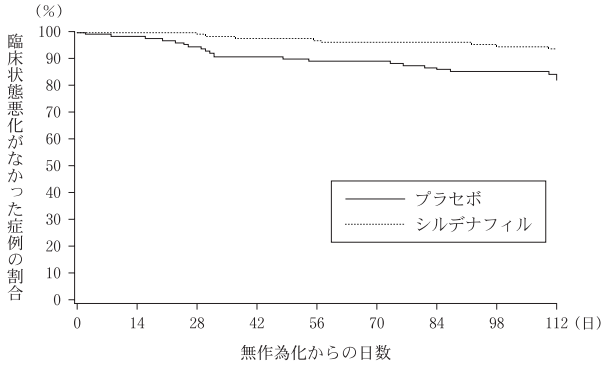
エポプロステノールによる治療が行われている肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、シルデナフィル群の患者は、シルデナフィル20mg 1日3回投与で4週間、その後40mgに増量して4週間、さらに80mgに増量して8週間の投与を行った。忍容性に問題があった場合には、試験中に1回のみ減量できることとした。投与開始16週後におけるシルデナフィルの用量は、20（n＝12）、40（n＝21）及び80mg（n＝101）1日3回投与であった（プラセボ群；n＝131）。投与前から投与16週後までの6分間歩行距離の平均変化は、シルデナフィル群（n＝131）で30.1m増加、プラセボ群（n＝119）で4.1m増加であり、シルデナフィル群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に増加した（p＝0.0009）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後の平均変化は、シルデナフィル群（n＝117）で3.6mmHgの低下、プラセボ群（n＝102）で0.2mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p＝0.00003）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった（表3）。臨床状態の悪化（死亡、肺移植、肺高血圧による入院、エポプロステノールの用量変更及びボセンタン療法の導入）までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意（p＝0.0074）に長かった[33]（図1）。

表3　投与開始前から投与16週後の変化（運動耐容能及び血行動態）[a)]

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル群[a)]
6分間歩行距離（m）	4.1（−6.5,14.7）	30.1（19.2,41.0）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.2（−1.0,1.3）	−3.6（−5.0,−2.3）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	7.9（−61.4,77.2）	−296.0（−390.8,−201.3）
心拍出量（L/min）	−0.12（−0.33,0.09）	0.75（0.48,1.02）
平均全身動脈圧（mmHg）	−1.5（−3.7,0.7）	−4.0（−5.9,−2.1）
心拍数（beats/min）	0.8（−1.1,2.7）	−2.8（−4.7,−0.8）

a）シルデナフィル群（20、40及び80mg 1日3回投与）による結果であり、未承認の用法・用量を含む

図1　臨床状態悪化までの期間のKaplan−Meier曲線



本剤投与群の安全性評価対象134例のうち、92例（68.7%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛64例（47.8%）、潮紅23例（17.2%）、悪心18例（13.4%）等であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤10mg（体重20kg以下）／20mg（体重20kg超）を1日3回、16週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝6）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅠが2例、クラスⅡが3例、クラスⅢが1例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が5例、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が1例であった。有効性の評価項目である肺血管抵抗係数の各症例の成績は表4のとおりであり、投与開始前から投与16週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、−145.76±602.56dyne・sec/cm^5/m^{2}であった（n＝5）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、−0.6±18.61mmHgであった（n＝5）。その他の血行動態パラメータは表5のとおりであった[18)]。

表4　投与開始前から投与16週後／中止時までの肺血管抵抗係数の変化

投与量	年齢（歳）	肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）		
		投与開始前	16週後／中止時	変化量
10mg 1日3回（体重20kg以下）	4	336.8	585.6	248.8
	1.6	871.2	204.8	−666.4
	1.7	1456.8	−	−
20mg 1日3回（体重20kg超）	14	2681.6	3268.8	587.2
	10	1033.6	974.4	−59.2
	10	2532	1692.8	−839.2

−：評価せず

表5　投与開始前から投与16週後／中止時までの変化（血行動態及びBNP、NT pro-BNP）

	平均値±標準偏差
BNP（pg/mL）	40.93±247.711（n＝6）
NT pro-BNP（pg/mL）	−73.07±1398.397（n＝6）
心拍出量（L/min）	0.348±0.8023（n＝5）
平均全身動脈圧（mmHg）	−2.6±15.69（n＝5）
心拍数（beats/min）	8.0±16.17（n＝5）

本剤を投与された患者6例のうち3例に副作用が発現し、主な副作用は頭痛2例、鼻出血2例であった。

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、先天性心疾患もしくは結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤の低用量（n＝42）、中用量（n＝56）及び高用量（n＝77）1日3回投与（表6）における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（本剤の投与量は体重により決定、プラセボ群；n＝60）。心肺運動負荷試験の指標である最大酸素摂取量での投与開始前から投与16週後までの変化率の平均値±標準偏差は、本剤の全用量併合群（n＝77）で10.24±18.39%、プラセボ投与群（n＝29）で0.53±15.91%であり、本剤の全用量併合群とプラセボ投与群との間に有意差は認められなかった〔p＝0.056、投与群を因子とし、臨床分類（原発性PAH、続発性PAH）、体重（8kg以上45kg以下、45kg超）、ベースラインの最大酸素摂取量を共変量とした共分散分析モデルにおいて対比（低用量群、中用量群、高用量群、プラセボ群について、1/3、1/3、1/3、−1）を用いた検定〕。また、本剤中用量群（n＝26）では13.40±19.50%であった。平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後までの変化量の平均値±標準偏差は、本剤中用量群（n＝55）で−3.9±12.0mmHg、プラセボ投与群（n＝56）で−0.4±15.9mmHgであった。その他の血行動態パラメータは表7のとおりであった[34)]。

表6　国際共同試験における各投与群の本剤の1回投与量[b)]

体重	低用量	中用量	高用量
8kg以上20kg以下	該当なし	10mg	20mg
20kg超45kg以下	10mg	20mg	40mg
45kg超	10mg	40mg	80mg

b）承認された小児に対する用法･用量は､1歳以上の小児には､体重8kg以上20kg以下の場合:1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である

表7　投与開始前から投与16週後までの変化（血行動態）

	平均値±標準偏差（例数）	
	プラセボ群	シルデナフィル中用量群
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	72±512（n=52）	−264±960（n=51）
心拍出量（L/min）	−0.42±1.82（n=55）	0.16±1.32（n=51）
平均全身動脈圧（mmHg）	1.30±12.13（n=55）	0.08±10.75（n=54）
心拍数（beats/min）	0.82±16.00（n=56）	1.95±18.48（n=55）

プラセボ対照二重盲検比較試験（先行試験）で本剤又はプラセボが投与された234例のうち220例が長期継続試験に参加した。先行試験でプラセボが投与された患者は､先行試験と同一の用量規定に従い（表6)､本剤の低用量、中用量又は高用量のいずれかに割り付けられた。先行試験及び長期継続試験（投与期間：先行試験開始時から約4.7年（中央値））を通して、42例で死亡が認められた。独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35例〔低用量群5/55例（9%)、中用量群10/74例（14%)、高用量群20/100例（20%)〕に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量（体重20kg超の患者には20mg 1日3回、体重20kg以下の患者には10mg 1日3回）まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された[35)]。[15.1.5参照]

本剤投与群のうち、主な副作用は、頭痛36/229例（15.7%)、嘔吐15/229例（6.6%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

肺血管平滑筋においてcGMP分解酵素であるPDE5を選択的に阻害することで、cGMP量を増加させ血管弛緩作用を発現する[36,37)]。

18.2 ホスホジエステラーゼ5（PDE5）に対する作用

ヒト伏在静脈のPDE5に対して選択的阻害作用を示した（IC_{50}値：4.0nmol/L）[38)]。

18.3 肺高血圧症モデルに対する作用

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧の上昇を抑制した。このとき全身血圧はほとんど変化しなかった[39)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シルデナフィルクエン酸塩（Sildenafil Citrate）

化学名：1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate

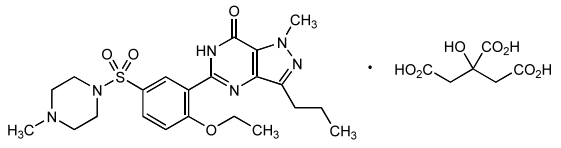
分子式：$C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

分子量：666.70

性状：白色の結晶性の粉末である。

N,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリル､エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



21．承認条件

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。

〈小児〉

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

〈レバチオ錠20mg〉

90錠［15錠（PTP）×6］

〈レバチオODフィルム20mg〉

30枚（1枚×30）

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg〉

1瓶

23．主要文献

1）Wollein U,et al.：J Pharm Biomed Anal. 2016；120：100-105
2）社内資料：トリニトログリセリンとの薬物相互作用の検討
3）社内資料：一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用の検討
4）Webb DJ,et al.：Am J Cardiol. 1999；83（5A）：21-28
5）Webb DJ,et al.：J Am Coll Cardiol. 2000；36（1）：25-31
6）Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2000；50（2）：99-107
7）Galie N,et al.：Eur Respir J. 2015；45（5）：1314-1322
8）Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：37S-43S
9）Wilner K,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：31S-36S
10）Burgess G,et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2008；64（1）：43-50
11）社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用の検討
12）社内資料：ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1.3）
13）Morganroth J,et al.：Am J Cardiol. 2004；93（11）：1378-1383
14）Campbell UB,et al.：J Sex Med. 2015；12（1）：139-151
15）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験―用量相関性に関する検討
16）社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
17）社内資料:日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.6）
18）社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.8）
19）社内資料：生物学的同等性試験（ドライシロップ）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
20）社内資料：生物学的同等性試験（ODフィルム）（2017年9月27日承認、CTD2.7.1.2.2）
21）Nichols DJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：5S-12S
22）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験―食事の影響に関する検討
23）社内資料：外国人健康成人を対象とした単回投与試験―食事の影響に関する検討（ドライシロップ）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
24）社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
25）社内資料：シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及びα1-酸性糖蛋白への結合（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
26）Hyland R,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2001；51（3）：239-248
27）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
28）社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
29）Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：21S-30S
30）社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンとの薬物相互作用の検討
31）Galiè N,et al.：N Engl J Med. 2005；353（20）：2148-2157
32）社内資料:外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.3.3.2.2）
33）社内資料：外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたエポプロステノールとの併用投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.3.3.2.3）
34）社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（第Ⅲ相試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.6）
35）社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（長期継続試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.7）
36）Ballard SA,et al.：J Urol. 1998；159（6）：2164-2171
37）社内資料：ヒトPDEアイソザイム選択性（2008年1月25日承認、CTD2.4.2.1、2.4.2.2）
38）社内資料：ヒト血管組織から分離したPDEに対する阻害作用（2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2.1）
39）社内資料:麻酔イヌ肺高血圧症モデルに対する作用（2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2.2）

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル　0120-419-043

25．保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。

25.2 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

Ⓡ登録商標

HN　最新の添付文書を参照すること
＊2024年7月改訂（第2版）
2024年3月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87219

プロスタグランジンI$_2$製剤

劇薬
処方箋医薬品※

注射用エポプロステノールナトリウム

エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」
エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」

Epoprostenol for injection 0.5mg/1.5mg

※注意－医師等の処方箋により使用すること

	0.5mg	1.5mg
承認番号	22500AMX00028000	22500AMX00027000
販売開始	2013年6月	2013年6月

1．警告

1.1 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。

1.2 本剤の使用にあたっては、6.用法及び用量、7.用法及び用量に関連する注意を遵守すること。

1.2.1 本剤は常に専用溶解用液（生理食塩液）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。［14.1.1、14.2.1参照］

1.2.2 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。［11.参照］

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 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。］

2.3 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。］

2.4 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。］［9.1.2参照］

2.5 用量設定期（投与開始時）に肺水腫が増悪した患者［9.1.3、11.1.2参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」	エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」	専用溶解用液（生理食塩液）
有効成分	（1バイアル中）エポプロステノールナトリウム0.531mg（エポプロステノールとして0.5mg）	（1バイアル中）エポプロステノールナトリウム1.593mg（エポプロステノールとして1.5mg）	
添加剤	（1バイアル中）精製白糖（100mg）、L-アルギニン（50mg）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）		塩化ナトリウム（0.45g）

3.2 製剤の性状

販売名	エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」	エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」	専用溶解用液（生理食塩液）
剤形・性状	白色の凍結乾燥した粉末又は塊状になった粉末の注射剤 本剤（0.5mg、1.5mg）1バイアルを専用溶解用液（生理食塩液）10mLに溶解したとき、無色澄明の液		無色澄明の水性注射液で、弱い塩味がある。
pH	本剤（0.5mg、1.5mg）1バイアルを専用溶解用液（生理食塩液）50mLに溶解したとき、11.3～12.0		4.5～8.0
浸透圧比	本剤（0.5mg、1.5mg）1バイアルを専用溶解用液（生理食塩液）50mLに溶解したとき、0.9～1.1		

4．効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 先天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。

5.4 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。

5.5 成人では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織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安全性・有効性は確立していない。

5.6 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。

6．用法及び用量

〈成人〉

用量設定（投与開始時）

本剤は専用溶解用液（生理食塩液）を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして1分間当り2ng/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1～2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/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2ng/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1～2ng/kg/分ずつ増減する。

〈小児〉
用量設定（投与開始時）
本剤は専用溶解用液（生理食塩液）を用いて溶解し、通常、小児にはエポプロステノールとして1分間当り0.5～2ng/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、原則として1～4週の間隔をおいて0.5～2ng/kg/分ずつ増量し、20～40ng/kg/分を目安として最適投与速度を決定する。増量時に潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等の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0.5～2ng/kg/分ずつ緩徐に減量する。
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0.5～2ng/kg/分ずつ増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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0.5～2ng/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ので、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。[11.参照]

7.2 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。

7.3 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。

7.4 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日当り2ng/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。[11.参照]

7.5 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。[11.参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の専用溶解用液（生理食塩液）は、他の注射用エポプロステノールナトリウムの専用溶解用液と組成が異なることから、本剤は、専用溶解用液（生理食塩液）のみで溶解すること。

8.2 本剤の投与に際しては、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分措置できる医療施設並びに肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験を有する医師（特に小児については、小児肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を有する医師）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。

8.3 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。

8.4 甲状腺機能亢進症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うこと。[11.1.3参照]

8.5 血小板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うこと。[11.1.4参照]

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 高度に全肺血管抵抗が上昇（40mmHg・分/L以上）している患者
全肺血管抵抗が40mmHg・分/L以上を示し特発性又は遺伝性肺動脈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。[11.1.1参照]

9.1.2 低血圧（収縮期血圧100mmHg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。[2.4参照]

9.1.3 肺静脈閉塞を有する患者
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。[2.5、11.1.2参照]

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。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。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は乳児を対象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。

10. 相互作用

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 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誘導体製剤 非ステロイド性抗炎症剤等	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。
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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.2.2、7.1、7.4、7.5参照]

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック状態（2.9%）
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、尿量減少があらわれることがある。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。[9.1.1参照]

11.1.2 肺水腫（頻度不明）
[2.5、9.1.3参照]

11.1.3 甲状腺機能亢進症（頻度不明）
[8.4参照]

11.1.4 血小板減少（8.6%）
[8.5参照]

＊**11.1.5 腹水**（頻度不明）
腹水が認められた場合には、本剤や他の要因（右心不全、肝障害等）に起因する可能性などを考慮し原因検索の上、本剤に起因すると疑われる場合は本剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
＊ 循環器	潮紅（45.7%）、動悸、低血圧	徐脈、頻脈	蒼白
消化器	悪心・嘔吐、心窩部不快感、下痢	腹痛、消化不良	口内乾燥

	10%以上	10%未満	頻度不明
筋骨格	顎痛、関節痛	胸痛	骨痛、背痛、筋肉痛
精神神経系	頭痛（40%）、感覚鈍麻	めまい、振戦	手のしびれ、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	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

13. 過量投与

13.1 処置

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した後に中止すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、常に専用溶解用液（生理食塩液）のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。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。[1.2.1、14.2.1参照]

14.1.2 専用溶解用液（生理食塩液）を用い、下表を参考に調製する。

調製する注射液の濃度（ng/mL）	凍結乾燥品（エポプロステノール0.5mg）バイアル数（本）	凍結乾燥品（エポプロステノール1.5mg）バイアル数（本）	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））ボトル数（本）
5,000	1		2
10,000	1 2		1 2
15,000		1	2
20,000	1	1	2
30,000		1 2	1 2
40,000	2	2	2
50,000	1	3	2

エポプロステノール静注用「ヤンセン」（0.5mg/1.5mg）バイアル数（本）	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））ボトル数（本）	調製方法
1	1	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））1本より4mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤バイアル内に注入し、溶解した液の全量を再び専用溶解用液（生理食塩液）1本に戻す。
1	2	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液（生理食塩液）2本に戻す。
2	2	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に2mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液（生理食塩液）2本に戻す。
3	2	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））2本より1.5mLずつ注射筒を用いて合計3mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に1.5mLずつ専用溶解用液（生理食塩液）2本に戻す。
4	2	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液（生理食塩液）2本に戻す。

3,000ng/mLの調製方法

専用溶解用液（生理食塩液（50mL））1本より5mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤0.5mgバイアル内に注入し、溶解した液1.5mLを正確に注射筒内にとる。新たな専用溶解用液（生理食塩液）1本より1.5mLを除き、これに先に注射筒内にとった液全量を注入する。

14.1.3 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。

14.1.4 専用溶解用液（生理食塩液）は保存剤を含まないため、専用溶解用液（生理食塩液）の残液は廃棄すること。

14.1.5 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すること。

14.1.6 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。

14.1.7 専用溶解用液（生理食塩液）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。

14.1.8 調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の有無に関わらず、室温では24時間以内に投与を終了すること。また、投与中は高温をさけることが望ましい[1)]。

14.1.9 本剤は3,000ng/mL未満の希釈を避け、やむを得ず、希釈する際には、調製後4～8時間以内に投与を終了すること[1)]。

14.1.10 一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。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。[1.2.1、14.1.1参照]

14.2.2 本剤は末梢又は中心静脈内にカテーテルを留置し、フィルターを接続した精密持続点滴装置を用いて、下表に示す注射液流量に従い持続投与する。ただし、精密持続点滴装置は以下に示す機能・精度を有するものを使用する。

体重別の注射液流量（mL/時）
5,000ng/mLの濃度に調製した場合

		エポプロステノール投与速度（ng/kg/分）				
		2	4	6	8	10
		注射液の流量（mL/時）				
体重1kg当り		0.024	0.048	0.072	0.096	0.12
体重（kg）	10	0.24	0.48	0.72	0.96	1.20
	15	0.36	0.72	1.08	1.44	1.80
	20	0.48	0.96	1.44	1.92	2.40
	25	0.60	1.20	1.80	2.40	3.00
	30	0.72	1.44	2.16	2.88	3.60
	35	0.84	1.68	2.52	3.36	4.20
	40	0.96	1.92	2.88	3.84	4.80
	45	1.08	2.16	3.24	4.32	5.40
	50	1.20	2.40	3.60	4.80	6.00
	55	1.32	2.64	3.96	5.28	6.60
	60	1.44	2.88	4.32	5.76	7.20
	65	1.56	3.12	4.68	6.24	7.80
	70	1.68	3.36	5.04	6.72	8.40
	75	1.80	3.60	5.40	7.20	9.00
	80	1.92	3.84	5.76	7.68	9.60

3,000ng/mLの濃度に調製した場合

		エポプロステノール投与速度（ng/kg/分）		
		0.5	1	2
		注射液の流量（mL/時）		
体重1kg当り		0.01	0.02	0.04
体重（kg）	10	0.10	0.20	0.40
	15	0.15	0.30	0.60
	20	0.20	0.40	0.80
	25	0.25	0.50	1.00
	30	0.30	0.60	1.20
	35	0.35	0.70	1.40
	40	0.40	0.80	1.60

注射液流量の計算式
注射液の流量（mL/時）＝投与速度（ng/kg/分）×体重（kg）×60（分）／注射液の濃度（ng/mL）
精密持続点滴装置にセットする注射液量は小数点以下1桁に四捨五入する。

精密持続点滴装置[注)]の仕様

流量ステップ	流量精度	警報機能
0.1mL/時以下	±6%以下	残量、過負荷、バッテリー

注）間欠作動型の場合は駆動間隔が3分を超えないものとする。

14.2.3 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。

14.2.4 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。

14.2.5 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。

14.2.6 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ので、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ので、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。

14.2.7 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ので、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。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

ウサギに^{3}H - PGI_2（107ng/kg）を急速静脈内投与した場合、血漿中未変化体濃度は二相性の消失を示し、消失半減期はα相0.49分、β相2.7分であった[2)]。また^{3}H - PGI_2を4.2ng/kg/分で持続静脈内投与した場合、血漿中未変化体濃度は15分以内に定常状態に到達し、定常状態における血漿中濃度は投与量に比例して増加した。

16.3 分布

ラットに^{3}H - PGI_2（48μg）を静脈内投与した場合、投与15分後の臓器・組織内分布は肝で最も高く（投与量の31.3%）、小腸、腎でも比較的高く、それぞれ8.9%、3.9%であり、その他の臓器では1%以下であった[3)]。

16.4 代謝

健康成人より採取した静脈血の全血及び血漿に^{3}H-PGI_2（最終濃度：約4ng/mL）を添加した*in vitro*試験で、未変化体の消失半減期はそれぞれ6.3、10.7分であった[4)]（外国人データ）。
イヌに^{3}H - PGI_2（5.1μg/kg）を静脈内投与した場合、7種の血漿中代謝物が認められ、投与直後では血漿中放射能の約60%は6 - keto - $PGF_{1\alpha}$であった[5)]。

16.5 排泄

健康成人男子3例に^{3}H-PGI_2（約4ng/kg/分）を24時間静脈内持続投与した場合、標識体投与後7日間の累積尿中排泄率は投与量の81.7%、累積糞中排泄率は3.7%で、尿中排泄の97%は投与開始後2日以内にみられた[6)]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をエポプロステノールとして0.5～2ng/kg/分の投与速度で開始し、患者の状態を十分観察しながら、0.5～2ng/kg/分ずつ増量した際の有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n=3）。各症例の投与12週時の投与速度、主要評価項目とした投与12週時の肺血管抵抗係数のベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。また、投与12週後のWHO機能分類は1例（症例2）が改善し、2例（症例1及び3）が不変であった。

小児肺動脈性肺高血圧症患者における投与速度及び肺血管抵抗係数

	年齢（歳）	投与速度[注)]（ng/kg/分）	肺血管抵抗係数（Wood・m^2）		
			開始時	12週時	変化量
症例1	14	22.44	11.69	9.26	- 2.43
症例2	8	14.83	20.88	17.64	- 3.24
症例3	10	12.91	8.20	5.61	- 2.59

注）投与量（ポンプの流量、溶解液濃度、投与速度のいずれか）の変更日以前の直近の体重を用いて算出

安全性解析対象例3例中3例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少2例（66.7%）、下痢2例（66.7%）及び頭痛2例（66.7%）であった[7)]。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症）

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の入院患者を対象とした、多施設共同、非対照、非盲検試験で、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者20例のうち、本剤が4週間以上投与された15例において、投与後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ5.7、6.1、7.3ng/kg/分であった。全肺血管抵抗及び肺動脈圧の低下、心拍出量の増加など心肺血行動態の改善が認められた。また、肺高血圧症に伴う息切れ、呼吸困難、動悸及び全身倦怠感等の自他覚症状に改善が認められ（60%、9/15例）、ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類、心不全重症度分類において、それぞれ73%（11/15例）、87%（13/15例）に1段階以上の改善が認められた。
副作用発現頻度は、70%（14/20例）であった。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[8)]。

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症）

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした、多施設共同、非対照、非盲検試験で、本剤が投与された結合組織病に伴う肺動脈性高血圧症患者14例において、投与後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ4.9、6.0、7.7ng/kg/分であった。全肺血管抵抗及び肺動脈圧の低下、心拍出量の増加など心肺血行動態の改善が認められた。また、肺高血圧症に伴う呼吸困難等の自覚症状の改善が認められ、NYHAの心機能分類において69%（9/13例）に1段階以上の改善が認められた。運動耐容能の評価である6分間歩行距離の平均値は、投与前211.0m（中央値：191.5m）、投与終了時（12週目のデータ：1例のみ6週目のデータ）313.9m（中央値：320m）であり、投与終了時において投与前から92.8m（95%信頼区間：48.0～137.6m）増加した。

副作用発現頻度は、86.7%（13/15例）であった。主な副作用は、潮紅（11例）、顎痛、頭痛（各8例）であった[9)、10)]。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症）

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の患者81例を対象とした無作為割付比較試験（既存療法に本剤投与を併用する群：本剤投与群41例、経口血管拡張薬、抗血液凝固薬等の既存療法のみの群：既存療法群40例）において、本剤を12週間投与した。

継続投与期に移行時の平均投与速度は5.3±0.5ng/kg/分（n＝41）、投与開始後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ7.0±0.5（n＝39）、8.6±0.7（n＝38）、9.2±0.8（n＝37）であり、投与期間の延長に伴い投与量の増量が必要になった。

用量設定期（投与開始時）には、既存療法群にも本剤を投与した。用量設定期（投与開始時）の血行動態の推移を以下に示す。

用量設定期（投与開始時）における血行動態の変化

項目[注)]	投与前	最大忍容速度時	95%信頼区間（最大忍容速度時，投与前）
心係数（L/分/m²）	2.11	2.85	（0.538，0.946）*
平均肺動脈圧（mmHg）	59.17	57.26	（-3.598，-0.223）*
平均体血圧（mmHg）	89.58	76.80	（-14.688，-10.881）*
心拍出量（L/分）	3.69	4.99	（0.925，1.678）*
全肺血管抵抗（mmHg・分/L）	18.96	13.65	（-6.544，-4.072）*

注）項目によって母数は異なる。

*：95%信頼区間において0を含まない場合は有意（p<0.05）とみなした。

継続投与期には、本剤投与群は既存療法群に比較して、心係数及び心拍出量は有意に増加し、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、体血圧及び全肺血管抵抗は有意に低下した（p<0.05）。継続投与期の血行動態の変化を以下に示す。

継続投与期における血行動態の変化

項目	本剤投与群（n=41）		既存療法群（n=40）		95%信頼区間（本剤投与群，既存療法群）
	開始時	12週目	開始時	12週目	
心係数（L/分/m²）	2.0	2.4	2.1	2.0	（0.38，0.74）*
平均肺動脈圧（mmHg）	60.5	55.1	58.7	59.5	（-8.69，-4.67）*
肺血管抵抗（mmHg・分/L）	15.7	12.2	16.2	17.1	（-6.25，-3.64）*
平均体血圧（mmHg）	89.9	85.1	88.9	89.7	（-6.72，-1.18）*
心拍出量（L/分）	3.5	4.1	3.8	3.5	（0.65，1.27）*
全肺血管抵抗（mmHg・分/L）	19.9	15.7	18.9	20.2	（-7.56，-4.80）*

*：95%信頼区間において0を含まない場合は有意（p<0.05）とみなした。

運動耐容能の評価である6分間歩行距離（中央値）は、本剤投与群において投与前315.0m、投与終了時362.0m（n＝41）、既存療法群において投与前270.0m、投与終了時204.0m（n＝40）であった。投与終了時における投与前からの変化量は本剤投与群で47m増加、既存療法群で66m減少し、既存療法群に比較して、本剤投与群において運動耐容能は有意に改善した（p<0.05）。既存療法群に比較して、本剤投与群では、呼吸困難等の自覚症状及び日常生活の制約度に関するアンケート調査で評価したQOLに有意な改善を認めた（p<0.05）。また、既存療法群では試験期間中に8例が死亡したのに対し、本剤投与群での死亡例はなく、生存率は本剤投与群で有意に高かった（p<0.01）。

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[11)]。

17.1.5 海外第Ⅳ相試験（結合組織病[注)]に伴う肺動脈性肺高血圧症）

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症の患者111例を対象とした無作為割付比較試験（既存療法に本剤投与を併用する群：本剤投与群56例、血管拡張薬等の既存療法のみの群：既存療法群55例）において、本剤を12週間投与した。

投与開始時の平均投与速度は2.2±0.8ng/kg/分（n＝56）、投与開始後1、6、12週目の平均投与速度はそれぞれ4.1±2.0（n＝52）、7.4±3.6（n＝51）、11.2±5.7（n＝51）であり、投与期間の延長に伴い投与量の増量が必要になった。

本治験における血行動態の推移を以下に示す。心係数、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、平均体血圧、心拍出量、右心房圧、混合静脈血酸素飽和度などの心肺血行動態パラメーターにおいて有意な改善が認められた（p<0.05）。

血行動態の変化

項目[注)]	本剤投与群（n=56）		既存療法群（n=55）		95%信頼区間（本剤投与群,既存療法群）
	開始時	12週目	開始時	12週目	
心係数（L/分/m²）	1.93	2.44	2.23	2.15	（-0.81,-0.39）*
平均肺動脈圧（mmHg）	50.88	44.97	49.12	49.10	（2.96,8.98）*
肺血管抵抗（mmHg・分/L）	14.20	9.17	11.17	11.66	（3.67,7.33）*
平均体血圧（mmHg）	92.80	84.98	89.07	88.60	（3.20,12.07）*
心拍出量（L/分）	3.40	4.29	4.05	3.94	（-1.42,-0.65）*
右心房圧（mmHg）	13.14	11.71	11.13	12.24	（0.39,4.54）*
動脈血酸素飽和度（%）	92.65	92.82	92.52	93.06	（-2.42,2.45）
混合静脈血酸素飽和度（%）	57.41	61.38	58.76	59.09	（-8.30,-0.94）*
肺動脈楔入圧（mmHg）	9.27	9.77	9.03	9.63	（-1.96,2.64）
心拍数（拍/分）	83.70	86.91	84.46	82.90	（-9.33,0.06）

注）調査項目によって症例数は異なる

*：95%信頼区間において0を含まない場合は有意（p<0.05）とみなした。

運動耐容能の評価である6分間歩行距離（中央値）は、本剤投与群において投与前270.0m、投与終了時316.0m（n＝55）、既存療法群において投与前240.0m、投与終了時192.0m（n＝53）であった。投与終了時における投与前からの変化量は本剤投与群で46m増加、既存療法群で48m減少し、既存療法群に比較し、本剤投与群において運動耐容能は有意に改善した（p<0.0001）。呼吸困難等の自覚症状の改善及び強皮症関連（類縁）症の徴候の改善傾向が認められた。

また、死亡例は本剤投与群において4例、既存療法群で5例と生存率に統計的な差は認められなかった。

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・頚部痛・関節痛（84%）、顎痛（75%）、食欲不振（66%）、下痢（50%）、頭痛（46%）であった[12)]。

注）対象となった疾患は、全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群等の強皮症関連（類縁）症である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

PGI_2は血管平滑筋及び血小板の特異的受容体に結合し、細胞内のcAMP産生を促進することにより血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を発現する[13)、14)]。

18.2 血管拡張作用

血圧低下作用を指標として麻酔ウサギ及びラットにおいて血管拡張作用を検討した結果、用量依存的に血圧を低下させる[15)]。

18.3 血小板凝集抑制作用

ヒト血小板のADP誘発凝集を抑制（50%抑制濃度：0.5±0.1ng/mL）する（*in vitro*）[16)]。

18.4 病態モデルに対する作用

18.4.1 トロンビンにより誘発したヒツジ肺高血圧症モデルにおいて、肺血管抵抗及び平均肺動脈圧の上昇を抑制する[17)]。

18.4.2 ガラスビーズ（静脈内注入）により誘発したブタ肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させ、心拍出量を増加させる[18)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エポプロステノールナトリウム（Epoprostenol Sodium）

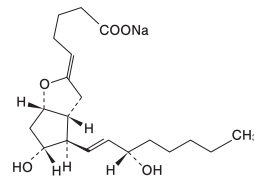
化学名：Monosodium(+)-(*Z*)-(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-5-hydroxy-4-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxy-1-octenyl]-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-$\Delta^{2,\delta}$valerate

分子式：$C_{20}H_{31}NaO_5$

分子量：374.45

性　状：白色～微黄白色の塊状の粉末である。
水、エタノール（95）、メタノール又はジメチルホルムアミドに溶ける。
吸湿性である。

化学構造式：



旋光度［*α*］$_D^{20}$：+76～+86°（残留溶媒及び水分を換算した乾燥物0.1g，ジメチルホルムアミド，10mL，100mm）

22．包装

〈エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」〉

1バイアル（専用溶解用液（生理食塩液）（50mL）×2本）
5バイアル

〈エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」〉

1バイアル（専用溶解用液（生理食塩液）（50mL）×2本）
5バイアル

〈エポプロステノール静注用「ヤンセン」専用溶解用液（生理食塩液（50mL））〉

10本

23．主要文献

1）古石誉之，他．新薬と臨牀．2014；63：887-893
2）Skrinska VA，et al.：J Lab Clin Med．1986；107：187-193
3）Taylor BM，et al.：J Pharmacol Exp Ther．1980；214：24-30
4）Lucas FV，et al.：Thromb Res．1986；43：379-387
5）Taylor BM，et al.：J Pharmacol Exp Ther．1983；224：692-698
6）Brash AR，et al.：J Pharmacol Exp Ther．1983；226：78-87
7）社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした臨床第3相試験（2017年3月2日承認、CTD2.7.6.2）
8）国枝武義，他．臨床医薬．1998；14：1091-1119
9）国内臨床試験（静注用フローラン：2004年6月22日承認、審査報告書）
10）国枝武義，他．Prog Med．2003；23：3011-3022
11）Barst RJ，et al.：N Engl J Med．1996；334：296-301
12）海外臨床試験（静注用フローラン：2004年6月22日承認、審査報告書）
13）Macdermot J，et al.：Eur J Pharmacol．1981；75：127-130
14）Tateson JE，et al.：Prostaglandins．1977；13：389-397
15）Armstrong JM，et al.：Br J Pharmacol．1978；62：125-130
16）Whittle BJR，et al.：Prostaglandins．1978；16：373-388
17）Perlman MB，et al.：J Appl Physiol．1986；60：546-553
18）Prielipp RC，et al.：Crit Care Med．1991；19：60-67

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

DN　最新の添付文書を参照すること
＊2024年2月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

劇薬
処方箋医薬品※

ボセンタン水和物分散錠

トラクリア®小児用分散錠32mg

Tracleer® 32mg dispersible tablets for pediatric

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX01006000
販売開始	2016年1月

1．警告

本剤投与により肝機能障害が発現するため、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。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。［7.2、7.3、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5参照］
2.2 中等度あるいは重度の肝障害のある患者［9.3.1参照］
2.3 シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者［10.1、16.7.1参照］
2.4 グリベンクラミドを投与中の患者［10.1、16.7.2参照］
2.5 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	トラクリア小児用分散錠32mg
有効成分	（1錠中） ボセンタン32mg（ボセンタン水和物として33.045mg）
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酒石酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、プロピレングリコール、バニリン、トコフェロール

3.2 製剤の性状

色・剤形	表面に十字の割線を有する白色～淡黄色の素錠		
外形			
大きさ	長径（mm）	厚さ（mm）	質量（mg）
	約10	約3.4	約290
識別コード	32		

4．効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 小児の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、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。
5.3 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。

6．用法及び用量

通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は1回120mg、1日240mgとする。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 1歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与中に、AST又はALT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。［1.、7.3、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］

AST/ALT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注）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、投与の再開注）を考慮する。
＞8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。

ULN：基準値上限
注）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。

7.3 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。［1.、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］
7.4 本剤とボセンタン水和物普通錠は生物学的に同等ではなく、本剤はボセンタン水和物普通錠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（本剤64mgのボセンタン水和物普通錠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）。［16.1.1参照］
7.5 ボセンタン水和物普通錠から本剤への切り替えや本剤からボセンタン水和物普通錠への切り替えを行う場合、曝露量が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。

8．重要な基本的注意

8.1 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。［1.、7.2、7.3、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］
8.2 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。［9.1.2、10.2、16.7.3、16.7.5参照］
8.3 本剤の投与を少なくとも8週間行ったにも拘らず、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。
8.4 ヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるので、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。［11.1.2参照］
8.5 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。

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
血圧を一層低下させるおそれがある。

9.1.2 ワルファリンを投与中の患者
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。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。[8.2、10.2、16.7.3参照]

9.1.3 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者

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。

9.1.4 フェニルケトン尿症の患者

症状を増悪させるおそれがある。本剤は1錠中3.7mgのアスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)を含有する。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度あるいは重度の肝障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害を増悪させるおそれがある。[1.、2.2、7.2、7.3、8.1参照]

9.3.2 投与開始前の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

肝機能障害を増悪させるおそれがある。[1.、7.2、7.3、8.1、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

避妊薬単独での避妊をさけ、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。[2.1、9.5参照]

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。[2.1、9.4参照]

＊9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒトにおいて本剤が乳汁中に移行するとの報告がある。

9.7 小児等

低出生体重児又は新生児に対する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。

10. 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。一方で本剤はCYP2C9、CYP3A4の誘導物質である。また、*in vitro*試験において本剤はCYP2C19に誘導作用を示した。[16.4参照]

10.1 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
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)[2.3、16.7.1参照]	(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)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)[2.4、16.7.2参照]	肝酵素値上昇の発現率が2倍に増加した。	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。

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
ワルファリン[8.2、9.1.2、16.7.3参照]	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。
ケトコナゾール[注]、フルコナゾール[16.7.4参照]	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。
HMG-CoA還元酵素阻害薬(シンバスタチン等)[8.2、16.7.5参照]	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。
リファンピシン[16.7.6参照]	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(アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム等)	(1)血圧低下を助長するおそれがある。 (2)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、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[16.7.7参照]	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。
プロスタグランジン系薬物(ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム)	血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5阻害薬（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）[16.7.8参照]	(1)血圧低下を助長するおそれがある。 (2)PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3)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PDE5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、シルデナフィ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。

注）経口剤、注射剤は国内未発売

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 重篤な肝機能障害（1.3%）

AST、ALT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。[1.、7.2、7.3、8.1、9.3.2参照]

11.1.2 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）

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。[8.4参照]

11.1.3 心不全、うっ血性心不全（頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	10%以上[注1)]	10%未満[注1)]	頻度不明
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
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上昇、ALT上昇、γ-GT（GTP）上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	ALP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）成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を含む。

13．過量投与

13.1 症状

外国において、健康男性にボセンタン2400mgを単回経口投与した時、主な有害事象は、軽度から中等度の頭痛であった。市販後において、ボセンタン10000mgを投与された1例の男性患者では、悪心、嘔吐、低血圧、浮動性めまい、発汗、霧視が発現したが、24時間の血圧管理の下、回復した。

13.2 処置

ボセ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。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されているため、PTPシートから取り出す際には、裏面の目印箇所から保護フィルムを剥がした後、ゆっくりと指の腹で錠剤を押し出すようにして取り出すよう指導すること。

14.1.3 本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、3ヵ月以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

スプーン等に少量の水（錠剤を覆う程度の量）を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーン等に再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。本剤の分散には、水以外を使用しないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

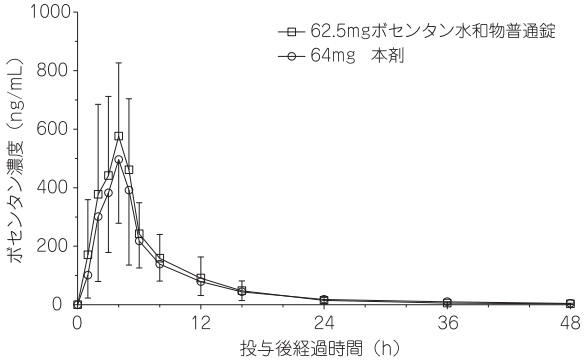
エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人16例に本剤64mg（32mg錠を2錠）又はボセンタン水和物普通錠62.5mgを空腹時に単回経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。また、本剤の薬物動態パラメータのボセンタン水和物普通錠に対する幾何平均比は、C_{max}では0.82（90%信頼区間：0.65～1.04）、$AUC_{0-\infty}$では0.87（90%信頼区間：0.78～0.97）であり、生物学的同等性の基準範囲（90%信頼区間：0.8～1.25）から外れていた[1)]（外国人データ）。[7.4参照]



健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの血漿中濃度推移（平均±SD，n=16）

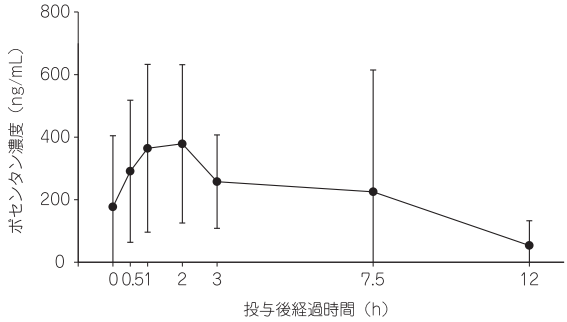
健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
64mg（本剤）	16	496（395，623）	4.0（3.0 - 5.0）	3118（2524，3852）	9.3（7.4，11.5）
62.5mg（普通錠）	16	592（453，774）	4.0（2.0 - 5.0）	3494（2809，4345）	8.3（6.5，10.4）

数値は幾何平均値（95%信頼区間）、t_{max}は中央値（最小値 - 最大値）

16.1.2 反復投与

小児肺動脈性肺高血圧症患者5例に本剤を1回2mg/kg、1日2回12週間反復経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[2]。



小児肺動脈性肺高血圧症患者の血漿中濃度推移
（平均±SD，n=5）

小児肺動脈性肺高血圧症患者の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng・h/mL)	t_{max} (h)
2mg/kg 1日2回	5	493.75 (187.4 - 1301.1)	2299.74 (886.9 - 5963.2)	2.00 (1.0 - 7.5)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)、t_{max}は中央値(最小値 - 最大値)
全血中のボセンタン濃度をヘマトクリット値で補正し、血漿中ボセンタン濃度を算出した。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を空腹時又は食後に単回経口投与した時、空腹時に比べ食後投与時の$AUC_{0-\infty}$、C_{max}はそれぞれ10%、22%上昇したが、臨床的影響はないと考えられた[3](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ボセンタンの平衡透析法による*in vitro*における血漿蛋白との結合率(n=8)は、0.214～21.9μg/mLの濃度範囲で約98%であった[4]。

16.4 代謝

本剤は主に肝臓で代謝され、その代謝物のほとんどが胆汁(糞)中に代謝物の形で排泄された。ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝され、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対し弱い阻害活性を示し、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4を誘導した。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人4例に^{14}C-ボセンタン経口用懸濁液500mgを単回経口投与した時、尿及び糞中の回収率は平均97%で、投与量の90%以上が糞中に排泄され、3%が尿中への排泄であった[5](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における体内動態

成人肝機能障害患者(Child-Pugh分類でA)8例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を単回又は反復経口投与した時の薬物動態を健康成人と比較したが、体内動態に差はみられなかった。なお、忍容性は良好であった[6](外国人データ)。

16.6.2 腎機能障害患者における体内動態

成人重度腎機能障害患者(15<クレアチニンクリアランス≦30mL/min)8例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した。両群ともに投与後約4時間でC_{max}に達した。ボセンタンのC_{max}は、健康成人に比し重度腎機能障害患者で約37%低かったが、$AUC_{0-\infty}$は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった[7](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人にボセンタン500mg含有懸濁液を1日2回7.5日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が200～250ng/mLで安定するように1日2回7.0日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投与後のボセンタンのトラフ濃度は約30倍、定常状態では約3～4倍に上昇した(各n=8)。また、シクロスポリンのAUC_{0-12}はシクロスポリン単独投与時(n=9)と比較してボセンタン併用時(n=8)には平均49%減少した[8](外国人データ)。[2.3、10.1参照]

16.7.2 グリベンクラミド

健康成人12例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を1日2回9.5日間反復投与し、6～10日目の4.5日間についてグリベンクラミドとして2.5mgを1日2回で併用投与した時、グリベンクラミドのC_{max}及びAUC_{0-12}は単独投与時に比較してそれぞれ22%及び40%有意に減少した。また、ボセンタンのC_{max}、AUC_{0-12}は単独投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した[9](外国人データ)。[2.4、10.1参照]

16.7.3 ワルファリン

健康成人12例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして500mg)又はプラセボを1日2回10日間投与し、6日目の朝のみ、ワルファリン26mgを単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して(ボセンタン併用時は)R-ワルファリンとS-ワルファリンの$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ平均38%及び29%減少した。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用14例中1例にINR値の低下が認められ、本剤中止時にINR値の上昇が認められた[10](外国人データ)。[8.2、9.1.2、10.2参照]

16.7.4 ケトコナゾール

健康成人10例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして62.5mg)を1日2回及びケトコナゾール200mg 1日1回を5.5日間併用にて反復投与した時、ボセンタンのAUC_{0-12}及びC_{max}はボセンタン単独投与時に比較して、約2倍に増加した[11](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 シンバスタチン

健康成人9例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を1日2回5.5日間とシンバスタチンとして40mgを1日1回6日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物β-ヒドロキシ酸シンバスタチンのAUC_{0-12}をそれぞれ34%及び46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった[12](外国人データ)。[8.1、10.2参照]

16.7.6 リファンピシン

健康成人9例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして1回125mg)を1日2回6.5日間及びリファンピシンとして1回600mgを1日1回6日間併用にて反復投与した。併用開始後6日目のボセンタンの平均AUC_{τ}は、単独投与時に比較して58%低下した[13](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.7 経口避妊薬

健康成人19例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を1日2回及び経口避妊薬(1mgノルエチステロン及び35μgエチニルエストラジオール含有)をボセンタン投与後7日目に併用にて単回投与した時、経口避妊薬単独投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ14%及び31%減少した[14](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.8 シルデナフィルクエン酸塩

健康成人19例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして1回125mg)を1日2回6日間及びシルデナフィルとして最初の3日間は1回20mgを1日3回、引き続き2日間は1回80mgを1日3回、最終日は1回80mgを計6日間併用投与した。併用開始後6日目のシルデナフィルのAUC_{τ}及びC_{max}はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC_{τ}及びC_{max}は、それぞれ50%及び42%増加した[15](外国人データ)。[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

17.1.1 本剤を用いた国内第Ⅲ相試験

小児肺動脈性肺高血圧症患者(0～14歳)を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回投与した際の有効性、薬物動態及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n=6)。主要評価項目とした投与12週時のベースラインからの肺血管抵抗係数の変化量(平均値±標準偏差)は、−4±258.6dyn・sec・m^2/cm^5(中央値：37.5)であり、各症例の結果は下記のとおりであった。副次評価項目とした投与12週時のベースラインからの平均肺動脈圧及び心係数の変化量は、それぞれ、−4.7±10.9mmHg及び−0.40±0.71L/min/m^2であった。また、投与12週時のWHO機能分類は全例が不変であった[2]。

小児肺動脈性肺高血圧症患者の肺血管抵抗係数

年齢(歳)	肺血管抵抗係数(dyn・sec・m^2/cm^5)	
	投与開始前	投与12週時
1	720	582
3	306	328
5	660	727
6	1200	1578
12	831	884
13	1729	1323

安全性解析対象例6例中1例(16.7%)に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加(16.7%)であった。

17.1.2 本剤を用いた海外第Ⅲ相試験

外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者(2～11歳)を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kg又は4mg/kgを1日2回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n=36)。最大で約5年間(中央値：約2.3年)投与された。投与終了時のWHO機能分類(n=28)は、39.3%が改善、53.6%が不変、7.1%が悪化であった。

安全性評価対象36例中15例(41.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛4例(11.1%)、胸痛、頭痛、鼻閉がそれぞれ3例(8.3%)であった[16)、17)]。

17.1.3 本剤を用いた海外第Ⅲ相試験

外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者(3ヵ月～11歳)を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回又は3回、24週間投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n＝64)。投与終了時のWHO機能分類は、1日2回投与群(n＝33)で21.2%が改善、75.8%が不変、3.0%が悪化であり、1日3回投与群(n＝31)で9.7%が改善、87.1%が不変、3.2%が悪化であった。

副作用は1日2回投与群で9.1%(3/33例)、1日3回投与群で16.1%(5/31例)に認められ、主な副作用は血小板減少3.1%(2/64例)であった[18]。

17.1.4 ボセンタン水和物普通錠を用いた海外第Ⅲ相試験

外国人小児肺高血圧症患者(2～17歳)を対象にボセンタン水和物普通錠を患者の体重に併せてボセンタンとして1回31.25mg、62.5mg又は125mgを1日1回又は2回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n＝19)。肺血行動態パラメータを測定した17例における、投与12週時のベースラインからの各肺血行動態パラメータの変化量は以下のとおりであった[19]。

肺血行動態パラメータのベースラインからの変化量

	平均変化量	95%信頼区間
肺血管抵抗係数 ($dyn \cdot sec \cdot m^2/cm^5$)	−300	−576, −24
平均肺動脈圧(mmHg)	−8.0	−12.2, −3.7
心係数($L/min/m^2$)	0.50	−0.20, 1.21

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボセンタンはエンドセリンET_A及びET_Bの両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、ET-1による血管収縮、細胞増殖及び肥大、細胞外マトリックス産生等を抑制する。

18.2 血管収縮の阻害

ボセンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のET-1刺激による収縮(ET_A受容体媒介性)及び上皮剥離気管のサラフォトキシンS6c刺激による収縮(ET_B受容体媒介性)を阻害し、そのpA_2はそれぞれ7.2及び6.0であった[20]。

18.3 細胞増殖の阻害

ボセンタンはET-1のET_A及びET_B両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞及び気管平滑筋細胞のET-1刺激による細胞増殖を阻害した[21、22]。

18.4 血管内皮機能の改善

ボセンタンはラット心臓において、虚血/再灌流時の冠血管におけるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩反応の低下を改善することにより内皮機能を高めた。また、ボセンタンは本モデルにおいて、左心室圧及び冠血流を改善することにより心筋機能を高めた。また別のモデルでは、ボセンタンは一酸化窒素合成酵素阻害剤により誘発した昇圧を抑制した[23、24]。

18.5 病態モデルに対する作用

18.5.1 肺動脈高血圧動物モデル

ボセンタンは低酸素曝露により誘発した肺動脈高血圧動物モデルにおいて、全身血圧に影響せず平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発した右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内壁の肥厚を抑制した[25]。

18.5.2 食塩高血圧動物モデル

ボセンタンはDOCA食塩高血圧ラットにおいて、左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲン及び血管周囲のコラーゲン量を低下させた[26]。

18.5.3 肺線維症動物モデル

ボセンタンはブレオマイシンにより誘発した肺線維症動物モデルにおいて、結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した[27]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボセンタン水和物(Bosentan Hydrate)

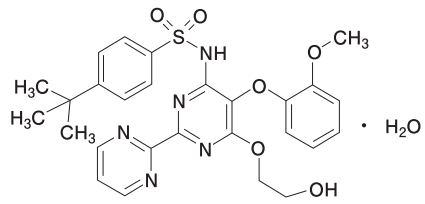
化学名：4-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide monohydrate

分子式：$C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$

分子量：569.63

性　状：ボセンタン水和物は白色～やや黄色の粉末である。アセトニトリル、ジクロロメタン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

28錠[14錠(PTP)×2]

23. 主要文献

1) Gutierrez MM, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2013；51：529-536
2) 社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験(2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
3) Dingemanse J, et al.：J Clin Pharmacol. 2002；42：283-289
4) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合率の検討(2005年4月11日承認、申請資料概要へ2.2)
5) Weber C, et al.：Drug Metab Disp. 1999；27：810-815
6) Van Giersbergen PLM, et al.：J Clin Pharmacol. 2003；43：15-22
7) Dingemanse J, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2002；40：310-316
8) Binet I, et al.：Kidney International. 2000；57：224-231
9) Van Giersbergen PLM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2002；71：253-262
10) Weber C, et al.：J Clin Pharmacol. 1999；39：847-854
11) Van Giersbergen PLM, et al.：Br J Clin Pharmacol.2002；53：589-595
12) Dingemanse J, et al.：Clin Pharmacokinet. 2003；42：293-301
13) Van Giersbergen PLM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2007；81：414-419
14) Van Giersbergen PLM, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2006；44：113-118
15) Burgess G, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2008；64：43-50
16) Beghetti M, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2009；68：948-955
17) Berger RM, et al.：Int J Cardiol. 2016；202：52-58
18) 社内資料：ボセンタン分散錠を用いた外国人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験(FUTURE 3)(2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
19) Barst RJ, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2003；73：372-382
20) Clozel M, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1994；270：228-235
21) 社内資料：ラット血管平滑筋細胞を用いた検討(2005年4月11日承認、申請資料概要ホ1.1)
22) 社内資料：ラット気管平滑筋細胞を用いた検討(2005年4月11日承認、申請資料概要ホ1.1)
23) Wang QD, et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1995；26：S445-S447
24) Richard V, et al.：Circulation. 1995；91：771-775
25) Chen SJ, et al.：J Appl Physiol. 1995；79：2122-2131
26) Karam H, et al.：Cardiovascular Research. 1996；31：287-295
27) Park SH, et al.：Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：600-608

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

1.8 添付文書（案）

目次

1.8 添付文書（案） 1
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 3
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 5

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」及び「ウプトラビ錠小児用 0.05 mg」の効能又は効果（案）及びその設定根拠を以下に示す。

効能又は効果（案）	
ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg	ウプトラビ錠小児用 0.05 mg
○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

セレキシパグ（有効成分）はプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬であり、セレキシパグを 0.2 mg 又は 0.4 mg を含有するフィルムコーティング錠である「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」は、既に国内外で成人における肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で承認されている。

PAH は、肺動脈における血管内皮細胞及び平滑筋細胞の過剰増殖、血管リモデリング及び血管収縮などにより肺動脈内腔の狭窄を来たし、肺血管抵抗（PVR）が増大し肺動脈圧が上昇する希少疾患であり、成人と小児の PAH の病態は類似している。また、小児 PAH の治療方針は成人の治療を参考に決定されているため、成人と小児の PAH の治療は概ね同様である。

本薬の日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）において、主要評価項目である肺血管抵抗係数（PVRI）の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -5.548（6.876）Wood 単位･m^2 であり、日本人成人 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201）で得られた結果［-2.436（2.283）Wood 単位･m^2］と同等以上の改善が示された。また、各被験者の有効性評価期終了時の PVRI においても、6 例中 5 例でベースラインから改善が認められた。さらに、PVR、平均肺動脈圧（mPAP）、心係数（CI）及び全肺血管抵抗（TPR）の有効性評価期終了時のベースラインからの平均変化量についても改善傾向を示した。

WHO 機能分類クラスについて、NS304P-P2-1 試験では有効性評価期終了時に 6 例中 1 例が、Week 64 に 4 例中 2 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。また、外国人小児 PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（AC-065A203）では Week 16 に 55 例中 10 例が、Month 13 に 46 例中 13 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例のみであった。

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）濃度及び 6 分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの平均変化量は、NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の両試験共にばらつきが大きかったものの、ベースラインからの平均変化量は改善傾向を示した。

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の両試験共に、重大な安全性上の懸念はなく、良好な忍容性が確認され、ウプトラビ錠の特定使用成績調査の小児患者追加解析結果においても同様であった。また、小児 PAH 患者に本薬を投与した際の安全性プロファイルは、成人 PAH 患者の安全性プロファイルと大きな違いはなかった。

以上より、成人と小児の PAH の病態及び治療は概ね同様であり、小児 PAH 患者に対しても成人 PAH 患者と同様に本薬の有効性及び安全性が認められたことから、「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」の効能又は効果（案）は「肺動脈性肺高血圧症」から変更せず、また、「ウプトラビ錠小児用 0.05 mg」の効能又は効果（案）も「肺動脈性肺高血圧症」とした。

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」及び「ウプトラビ錠小児用 0.05 mg」の用法及び用量（案）及びその設定根拠を以下に示す。

<table>
<tr><td colspan="2">用法及び用量（案）</td></tr>
<tr><td>ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg</td><td>ウプトラビ錠小児用 0.05 mg</td></tr>
<tr><td>〈肺動脈性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 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。
通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。
<table>
<tr><th>体重</th><th>開始用量
（1 回量）</th><th>増量幅
（1 回量）</th><th>最高用量
（1 回量）</th></tr>
<tr><td>9 kg 以上
25 kg 未満</td><td>0.1 mg</td><td>0.1 mg</td><td>0.8 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上
50 kg 未満</td><td>0.15 mg</td><td>0.15 mg</td><td>1.2 mg</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td><td>1.6 mg</td></tr>
</table>
〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 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。</td><td>通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。
<table>
<tr><th>体重</th><th>開始用量
（1 回量）</th><th>増量幅
（1 回量）</th><th>最高用量
（1 回量）</th></tr>
<tr><td>9 kg 以上
25 kg 未満</td><td>0.1 mg</td><td>0.1 mg</td><td>0.8 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上
50 kg 未満</td><td>0.15 mg</td><td>0.15 mg</td><td>1.2 mg</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td><td>1.6 mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

下線部はウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg の既承認の用法・用量からの変更箇所

外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-065A203 試験におけるセレキシパグの開始用量は、体重 9 kg 以上 25 kg 未満で 100 μg/回、体重 25 kg 以上 50 kg 未満で 150 μg/回、体重 50 kg 以上で 200 μg/回とした。この開始用量は以下の根拠に基づき、成人 PAH 患者にセレキシパグの開始用量（200 μg/回）を投与した時の曝露量と同程度の曝露量が得られるように、外国人成人 PAH 患者を対象とした海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態（population PK）モデルを用いたシミュレーション結果から設定した。

- セレキシパグの代謝に関与するカルボキシルエステラーゼ（CES）1、シトクロム P450（CYP）2C8、CYP3A4、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A3 及び UGT2B7 は、2 歳以上の小児ではほぼ成熟している。

- 成人 PAH 患者ではセレキシパグ 100～1800 μg/回（1 日 2 回）の用量範囲において、セレキシパグ及び活性代謝物 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）は用量比例性を示すことが確認されており、小児 PAH 患者でも同様に用量比例性を示すことが想定される。
- AC-065A302 試験の population PK 解析の結果において、体重はセレキシパグ及び MRE-269 の分布容積並びにセレキシパグのクリアランスに有意な共変量であった。
- AC-065A302 試験の population PK 解析の結果において、典型的な成人 PAH 患者（女性、ベースライン時の総ビリルビン 10 μmol/L、PAH 治療薬併用なし）に、セレキシパグ 1600 μg/回を 1 日 2 回反復投与した時の定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした結果、セレキシパグ及び MRE-269 の定常状態での投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）の推定値は、体重 70 kg の場合と比較して、体重 51 kg（AC-065A302 試験における被験者の体重分布の 10%タイル値）ではそれぞれ 30%及び 20%高く、体重 96 kg（AC-065A302 試験における被験者の体重分布の 90%タイル値）ではそれぞれ 20%及び 10%低かった。

小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）の用量漸増時の増量幅及び最高用量については、成人 PAH 患者と同様に、それぞれ開始用量と同量及び開始用量の 8 倍量（体重 9 kg 以上 25 kg 未満 : 800 μg/回、体重 25 kg 以上 50 kg 未満 : 1200 μg/回、体重 50 kg 以上 : 1600 μg/回）と設定した。なお、AC-065A203 試験では、2 歳以上の小児 PAH 患者を対象としたため、9 kg 未満の体重カテゴリーは設定しなかった。

日本人小児 PAH 患者を対象とした NS304P-P2-1 試験の用量も、日本人健康成人と外国人健康成人にセレキシパグを投与した時に体重差に起因すると考えられる曝露量の差異が認められたものの、その差異は顕著ではなく臨床的に影響はないと考えられたため、AC-065A203 試験と同じ用量とした。

次に、AC-065A203 試験で得られた小児 PAH 患者の薬物動態データを用いて、AC-065A302 試験の最終 Population PK モデルを更新し、この更新したモデルを用いて算出した小児 PAH 患者の曝露量（推定値）と AC-065A302 試験の最終 Population PK モデルを用いて算出した成人 PAH 患者の曝露量（期待値）を比較した。その結果、AC-065A203 試験で小児 PAH 患者に設定したセレキシパグの開始用量を投与した時に得られた曝露量を用量補正した値と、AC-065A302 試験で成人 PAH 患者にセレキシパグの開始用量である 200 μg を投与した時に得られた曝露量は同程度であり、小児 PAH 患者に対して設定した開始用量は妥当と判断した。なお、AC-065A203 試験で探索的に曝露－反応解析を実施した結果、最終 Population PK 解析より推定した被験者ごとの最大耐用量での曝露量と、Week 16 での NT-proBNP 濃度、6MWD 及び心エコーパラメータのベースラインからの変化量との間に、臨床的に意義のある相関は認められなかった。

NS304P-P2-1 試験では、上述の通りに設定した体重カテゴリー別の用量でセレキシパグを投与した結果、主要評価項目である有効性評価期終了時の PVRI のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、-5.548（6.876）Wood 単位･m^2 であり、成人 PAH 患者（AC-065A201 試験）と遜色ない結果を示した。また、WHO 機能分類クラス、NT-proBNP 濃度及び 6MWD についても、

成人 PAH 患者と概ね同様の有効性が示された。さらに、安全性の結果についても、既存の安全性プロファイルと概ね同様であり、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。

AC-065A203 試験においても、WHO 機能分類クラス、NT-proBNP 濃度及び 6MWD について、日本人小児 PAH 患者と概ね同様の有効性が示され、安全性の結果についても、既存の安全性プロファイルと概ね同様であり、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。

以上より、AC-065A203 試験及び NS304P-P2-1 試験で設定した小児 PAH 患者の用法・用量は適切であると考えられた。

一方、セレキシパグを投与する際の既存製剤（0.2 mg 錠）と開発製剤（0.05 mg 錠）の組み合わせについては、NS304P-P2-1 試験では任意とし、AC-065A203 試験では、体重 9 kg 以上 25 kg 未満は 0.2 mg 錠と 0.05 mg 錠の組み合わせ又は 0.05 mg 錠のみ、体重 25 kg 以上 50 kg 未満は 0.2 mg 錠と 0.05 mg 錠の組み合わせ、体重 50 kg 以上は 0.2 mg 錠のみとした。しかしながら、臨床現場においては、0.2 mg 錠と 0.4 mg 錠は直径（7.1 mm）及び厚さ（3.4 mm）が同じであるため、0.2 mg 錠が服薬可能な小児であれば 0.4 mg 錠も服薬可能であること、また、0.2 mg 錠/0.4 mg 錠（PTP シートにより交付）と 0.05 mg 錠（直径 3.1 mm/厚さ 1.8 mm、専用ケースにより交付）を組み合わせて投与した場合、その煩雑性から処方・調剤及び服薬における負担の増大並びに過誤のリスクが高まることが想定された。したがって、体重 50 kg 未満の小児には 0.05 mg 錠のみを投与し、体重 50 kg 以上の小児には 0.2 mg 錠/0.4 mg 錠のみ又は 0.05 mg 錠のみを投与し、0.2 mg 錠/0.4 mg 錠と 0.05 mg 錠は組み合わせて投与しないことが適切と考えた。ただし、体重 50 kg 未満の小児に維持用量を投与する場合については、用量の増減を必要とする可能性が低く、用量の増減に伴う 0.2 mg 錠/0.4 mg 錠と 0.05 mg 錠の切り替えによる処方・調剤及び服薬の過誤のリスクは低いと考えられるため、患者の利便性も考慮し、0.2 mg 錠/0.4 mg 錠のみ又は 0.05 mg 錠のみのいずれも投与可能とすることが適切と考えた。なお、NS304P-P2-1 試験で用いた既存製剤（0.2 mg 錠）と国内開発製剤（0.05 mg 錠）については、国内第 I 相試験（NS304P-P1-1）で生物学的同等性が確認されている。また、AC-065A203 試験で用いた既存製剤（0.2 mg 錠）と海外開発製剤（0.05 mg 錠）［国内開発製剤（0.05 mg 錠）とは添加剤の組成が異なる］については、海外第 I 相試験（AC-065-112）で薬物動態は同程度と判断されている。

以上より、「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」及び「ウプトラビ錠小児用 0.05 mg」の小児 PAH 患者に対する用法・用量（案）を前表で示した通りに設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」及び「ウプトラビ錠小児用 0.05 mg」の使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」の使用上の注意（案）については、ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg の既承認の記載内容から変更した箇所に下線を付した。

使用上の注意（案）		設定根拠
ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg	ウプトラビ錠小児用 0.05 mg	
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。］	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。］	＜ウプトラビ錠＞ ＜ウプトラビ錠小児用＞ 現行のウプトラビ錠の添付文書と同じ設定とした。
5.効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉 5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。 〈肺動脈性肺高血圧症〉 5.2 小児では、WHO 機能分類クラス I 及び IV における有効性及び安全性は確立していない。 5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。 〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉 5.4 WHO 機能分類クラス I 及び IV における有効性及び安全性は確立していない。	5.効能又は効果に関連する注意 5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。 5.2 小児では、WHO 機能分類クラス I 及び IV における有効性及び安全性は確立していない。 5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。	＜ウプトラビ錠＞ ＜ウプトラビ錠小児用＞ 5.2, 5.3 小児 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）及び海外第 II 相試験（AC-065A203）で組み入れられた PAH の臨床分類及び WHO 機能分類クラス以外は有効性・安全性が確立していないため記載した。
7.用法及び用量に関連する注意 7.1 投与初期に頭痛、下痢等の副作用が多く報告されており、特に小児においては嘔吐も多く認められていることから、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。 7.2 忍容性に問題があり減量する場合は、成人又は体重 50 kg 以上の小児では原則として 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］ 7.6 小児用 0.05 mg 錠と組み合わせて使用しないこと。	7.用法及び用量に関連する注意 7.1 投与初期に頭痛、嘔吐、下痢等の副作用が多く報告されているため、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。 7.2 忍容性に問題があり減量する場合は、原則として、体重 9 kg 以上 25 kg 未満の小児では 1 回 0.1 mg ずつ、体重 25 kg 以上 50 kg 未満の小児では 1 回 0.15 mg ずつ、体重 50 kg 以上の小児では 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］	＜ウプトラビ錠＞ ＜ウプトラビ錠小児用＞ 7.1 小児 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）及び海外第 II 相試験（AC-065A203）で、投与初期に嘔吐の副作用が多く認められていることから記載した。 7.6, 7.7 ウプトラビ錠とウプトラビ錠小児用を組み合わせて投与した時の処方、調剤及び服薬の煩雑性、並びに服薬過誤のリスクを考慮し、体重が 9 kg 以上 50 kg 未満の小児にはウプトラビ錠小児用のみ投与することを推奨するため記載した。また、患者の利便性も考慮し、維持用量で投与を

7.7 体重 50 kg 未満の小児に投与する場合は、維持用量に到達するまでは小児用 0.05 mg 錠を使用すること。維持用量が 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠を用いて調整可能な場合には、0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠に切り替えて投与することができる。	7.6 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠と組み合わせて使用しないこと。 7.7 体重 50 kg 未満の小児に投与する場合は、維持用量に到達するまでは小児用 0.05 mg 錠を使用すること。維持用量が 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠を用いて調整可能な場合には、0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠に切り替えて投与することができる。	維持している場合は、ウプトラビ錠小児用からウプトラビ錠に切り替えて投与可能であることを記載した。 ＜ウプトラビ錠小児用＞ 7.2 小児 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）及び海外第 II 相試験（AC-065A203）において、忍容性に問題があり減量する場合の用法及び用量に基づき記載した。
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。	8.重要な基本的注意 8.1 本剤は、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。 8.2 本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合は肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。 8.3 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける可能性がある状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。 8.4 甲状腺機能異常があらわれることがあるので、本剤投与中は必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.3 参照］ 8.5 意識障害等があらわれることがあるので、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。	＜ウプトラビ錠＞ 現行のウプトラビ錠の添付文書と同じ設定とした。 ＜ウプトラビ錠小児用＞ 8.1 ウプトラビ錠小児用の効能又は効果（案）は肺動脈性肺高血圧症のみのため、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を削除した。
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（eGFR : 15～29 mL/min/1.73 m^2）のある患者（透	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（eGFR : 15～29 mL/min/1.73 m^2）のある患者（透	＜ウプトラビ錠＞ ＜ウプトラビ錠小児用＞ 9.7 小児 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）及び海外第 II 相試験（AC-065A203）では 2 歳以上かつ体重 9 kg 以上の小児 PAH 患者を対象としていたため記載した。

<table>
<tr>
<td>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
〈肺動脈性肺高血圧症〉
9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、2 歳未満又は体重 9 kg 未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［15.2 参照］
〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉
9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
一般に、生理機能が低下していることが多い。［16.6.4 参照］</td>
<td>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
低出生体重児、新生児、乳児、2 歳未満又は体重 9 kg 未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［15.2 参照］</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>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）
<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</td><td>過度の血圧低下が起こるおそれがある。</td><td>相互に降圧作用を増強することが考えら</td></tr>
</table>
</td>
<td>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）
<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</td><td>過度の血圧低下が起こるおそれがある。</td><td>相互に降圧作用を増強することが考えら</td></tr>
</table>
</td>
<td>＜ウプトラビ錠＞
＜ウプトラビ錠小児用＞
現行のウプトラビ錠の添付文書と同じ設定とした。</td>
</tr>
</table>

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	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。	れる。	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	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。	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。	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。	
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	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。	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	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。	

	に減量して投与を開始すること。	
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（3.6%）、起立性低血圧（0.7%）等〕があらわれることがある。

11.1.2 出血

出血〔鼻出血（1.6%）、網膜出血（0.3%）等〕があらわれることがある。

11.1.3 甲状腺機能異常

甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.7%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等〕があらわれることがある。［8.4 参照］

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	低カリウム血	

	に減量して投与を開始すること。	
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（3.6%）、起立性低血圧（0.7%）等〕があらわれることがある。

11.1.2 出血

出血〔鼻出血（1.6%）、網膜出血（0.3%）等〕があらわれることがある。

11.1.3 甲状腺機能異常

甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.7%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等〕があらわれることがある。［8.4 参照］

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	低カリウム血	

＜ウプトラビ錠＞

＜ウプトラビ錠小児用＞

副作用頻度は以下の 5 試験を合算した頻度を記載した。

・成人 PAH 患者を対象に実施した国内第 II 相試験（AC-065A201）及び海外第 III 相試験（AC-065A302）

・成人慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者を対象に実施した国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

・小児 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）及び海外第 II 相試験（AC-065A203）

頻度があるものは、国内外の臨床試験（上記 5 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。

		貯留	症、脱水	
精神神経系	頭痛（58.3%）、浮動性めまい	失神、体位性めまい、頭部不快感、傾眠、不眠症、灼熱感、感覚鈍麻、嗜眠	錯感覚、味覚消失、片頭痛	
眼		眼痛	羞明、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加	
耳		回転性めまい	耳鳴	
循環器	潮紅（12.3%）	ほてり、動悸	頻脈、心房細動、心不全、右室不全、心室性期外収縮、狭心症、心電図 QT 延長、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）	
呼吸器		呼吸困難、鼻閉、咳嗽	低酸素症、口腔咽頭不快感	
消化器	下痢（37.9%）、悪心（27.2%）、嘔吐（15.0%）、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、便秘、排便回数増加、胃炎	口内乾燥、胃拡張、消化性潰瘍	
肝臓		肝酵素上昇、肝機能異常	血中ビリルビン増加、Al-P 増加	
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	光線過敏性反応、脱毛症、	蕁麻疹、血管浮腫

		貯留	症、脱水	
精神神経系	頭痛（58.3%）、浮動性めまい	失神、体位性めまい、頭部不快感、傾眠、不眠症、灼熱感、感覚鈍麻、嗜眠	錯感覚、味覚消失、片頭痛	
眼		眼痛	羞明、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加	
耳		回転性めまい	耳鳴	
循環器	潮紅（12.3%）	ほてり、動悸	頻脈、心房細動、心不全、右室不全、心室性期外収縮、狭心症、心電図 QT 延長、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）	
呼吸器		呼吸困難、鼻閉、咳嗽	低酸素症、口腔咽頭不快感	
消化器	下痢（37.9%）、悪心（27.2%）、嘔吐（15.0%）、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、便秘、排便回数増加、胃炎	口内乾燥、胃拡張、消化性潰瘍	
肝臓		肝酵素上昇、肝機能異常	血中ビリルビン増加、Al-P 増加	
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	光線過敏性反応、脱毛症、	蕁麻疹、血管浮腫

			多汗症	
筋骨格系	顎痛（23.6%）、筋肉痛（13.2%）、四肢痛（12.1%）、関節痛	背部痛、顎関節症候群、頚部痛、筋痙縮、骨痛、四肢不快感、関節腫脹、筋骨格硬直	開口障害、筋力低下、筋肉疲労、脊椎痛	
腎臓		腎機能障害	頻尿	
その他		倦怠感、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫等）、疼痛、無力症、疲労、胸部不快感、体重減少、胸痛	異常感、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒、月経過多、非心臓性胸痛、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少、過敏症

			多汗症	
筋骨格系	顎痛（23.6%）、筋肉痛（13.2%）、四肢痛（12.1%）、関節痛	背部痛、顎関節症候群、頚部痛、筋痙縮、骨痛、四肢不快感、関節腫脹、筋骨格硬直	開口障害、筋力低下、筋肉疲労、脊椎痛	
腎臓		腎機能障害	頻尿	
その他		倦怠感、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫等）、疼痛、無力症、疲労、胸部不快感、体重減少、胸痛	異常感、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒、月経過多、非心臓性胸痛、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少、過敏症

13.過量投与 13.1 症状 本剤を 1 回 3.2 mg 投与された成人患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある（外国人データ）。 13.2 処置 特異的な解毒薬はない。本剤はタンパク結合率が高いため、透析が有効である可能性は低い。	13.過量投与 13.1 症状 ウプトラビ錠を 1 回 3.2 mg 投与された成人患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある（外国人データ）。 13.2 処置 特異的な解毒薬はない。本剤はタンパク結合率が高いため、透析が有効である可能性は低い。	＜ウプトラビ錠＞ 現行のウプトラビ錠の添付文書と同じ設定とした。 ＜ウプトラビ錠小児用＞ 13.1 過量投与は成人患者で認められた外国人データであったことを明記するため追記した。
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。	14 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 通常の錠剤に比べて小さく規定量を計数できないおそれがあるため、自動分包機には適さない。 14.2 薬剤交付時の注意 高温及び多湿を避けて保管するよう指導すること。	＜ウプトラビ錠＞ 現行のウプトラビ錠の添付文書と同じ設定とした。 ＜ウプトラビ錠小児用＞ ウプトラビ錠小児用の薬剤調製時の注意及び患者による保管時の注意を記載し

		た。
15.その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 イヌを用いた毒性試験において、本剤の薬理作用に起因する、腸管の蠕動運動の抑制によると考えられる腸重積が認められた。 ［9.7.1 参照］	15.その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 イヌを用いた毒性試験において、本剤の薬理作用に起因する、腸管の蠕動運動の抑制によると考えられる腸重積が認められた。 ［9.7 参照］	＜ウプトラビ錠＞ ＜ウプトラビ錠小児用＞ 当該所見が本申請の対象年齢の下限を 2 歳とした主な理由の一つであるため記載した。
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。	20.取扱い上の注意 開封後は湿気を避けて保管すること。	＜ウプトラビ錠＞ 現行のウプトラビ錠の添付文書と同じ設定とした。 ＜ウプトラビ錠小児用＞ ウプトラビ錠小児用の患者による保管時の注意を記載した。

下線部はウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg の既承認の記載内容からの変更箇所

最新の添付文書を参照すること

**202●年●月改訂（第5版、用法及び用量変更）
*2021年8月改訂（第4版、効能変更）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87219

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

	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
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径（mm）		7.1	7.1
厚さ（mm）		3.4	3.4
重さ（mg）		140	140

*4.効能又は効果

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

5.効能又は効果に関連する注意

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

〈肺動脈性肺高血圧症〉
**5.2 小児では、WHO機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。
**5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。

〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉
*5.4 WHO機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

**6.用法及び用量

〈肺動脈性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2mgを1日2回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で1回量として0.2mgずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は1回1.6mgとし、いずれの用量においても、1日2回食後に経口投与する。
通常、2歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を1日2回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても1日2回食後に経口投与する。

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

〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2mgを1日2回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で1回量として0.2mgずつ最大耐用量まで

増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は 1 回 1.6mg とし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後に経口投与する。

7.用法及び用量に関連する注意

**7.1 投与初期に頭痛、下痢等の副作用が多く報告されており、特に小児においては嘔吐も多く認められていることから、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。

**7.2 忍容性に問題があり減量する場合は、成人又は体重 50kg 以上の小児では原則として1回0.2mgずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、再増量までに 8 日以上の間隔をあけ、忍容性を確認しながら漸増すること。

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

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

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

**7.6 小児用 0.05mg 錠と組み合わせて使用しないこと。

**7.7 体重 50kg 未満の小児に投与する場合は、維持用量に到達するまでは小児用 0.05mg 錠を使用すること。維持用量が 0.2mg 錠及び 0.4mg 錠を用いて調整可能な場合には、0.2mg 錠及び 0.4mg 錠に切り替えて投与することができる。

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（eGFR：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

〈肺動脈性肺高血圧症〉

**9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、2 歳未満又は体重 9kg 未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[15.2 参照]

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

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。[16.6.4 参照]

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 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。

薬剤名等	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（3.6%）、起立性低血圧（0.7%）等〕があらわれることがある。

11.1.2 出血

出血〔鼻出血（1.6%）、網膜出血（0.3%）等〕があらわれることがある。

****,*11.1.3 甲状腺機能異常**

甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.7%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等〕があらわれることがある。［8.4 参照］

****,*11.2 その他の副作用**

		5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
*	血液		貧血	鉄欠乏性貧血、血小板数減少	ヘモグロビン減少
*	代謝異常		食欲減退、体液貯留	低カリウム血症、脱水	
**,*	精神神経系	頭痛（58.3%）、浮動性めまい	失神、体位性めまい、頭部不快感、傾眠、不眠症、灼熱感、感覚	錯感覚、味覚消失、片頭痛	
			鈍麻、嗜眠		
*	眼		眼痛	羞明、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加	
*	耳		回転性めまい	耳鳴	
**,*	循環器	潮紅（12.3%）	ほてり、動悸	頻脈、心房細動、心不全、右室不全、心室性期外収縮、狭心症、心電図 QT 延長、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）	
	呼吸器		呼吸困難、鼻閉、咳嗽	低酸素症、口腔咽頭不快感	
**,*	消化器	下痢（37.9%）、悪心（27.2%）、嘔吐（15.0%）、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、便秘、排便回数増加、胃炎	口内乾燥、胃拡張、消化性潰瘍	
**,*	肝臓		肝酵素上昇、肝機能異常	血中ビリルビン増加、Al-P 増加	
**,*	皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	光線過敏性反応、脱毛症、多汗症	蕁麻疹、血管浮腫
**,*	筋骨格系	顎痛（23.6%）、筋肉痛（13.2%）、四肢痛（12.1%）、関節痛	背部痛、顎関節症候群、頚部痛、筋痙縮、骨痛、四肢不快感、関節腫脹、筋骨格硬直	開口障害、筋力低下、筋肉疲労、脊椎痛	
*	腎臓		腎機能障害	頻尿	
**,*	その他		倦怠感、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫等）、疼痛、無力症、疲労、胸部不快感、体重減少、胸痛	異常感、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒、月経過多、非心臓性胸痛、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少、過敏症

13.過量投与

13.1 症状

本剤を 1 回 3.2mg 投与された成人患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある（外国人データ）。

13.2 処置

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

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。

**15.その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

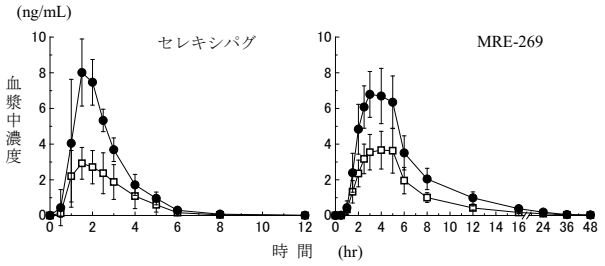
イヌを用いた毒性試験において、本剤の薬理作用に起因する、腸管の蠕動運動の抑制によると考えられる腸重積が認められた。[9.7.1参照]

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（eGFR：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]（外国人データ）。［2.2、7.5、9.3.1、9.3.2参照］

**16.6.3 小児

小児の肺動脈性肺高血圧症患者6例にセレキシパグ0.1、0.15又は0.2mg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[7]。

小児の肺動脈性肺高血圧症患者にセレキシパグ0.1、0.15又は0.2mg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

体重	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					
9kg以上25kg未満	0.1mg	2.37, 2.97	1.98	0.771, 1.11	9.31, 9.65
25kg以上50kg未満	0.15mg	2.73, 5.10	1.45	0.888, 1.32	8.74, 12.9
50kg以上	0.2mg	1.49, 1.70	1.89	0.824, 1.20	4.57, 6.03
MRE-269					
9kg以上25kg未満	0.1mg	3.44, 3.79	4.01	2.86, 3.18	17.8, 28.5
25kg以上50kg未満	0.15mg	4.96, 10.9	2.92	2.68, 5.36	45.4, 48.2
50kg以上	0.2mg	2.39, 2.81	3.90	2.74, 3.25	14.8, 17.1

各体重分類でn=2、個別値、t_{max}は中央値

16.6.4 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),8)]。

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[9]（外国人データ）。［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[10]（外国人データ）。

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[11]（外国人データ）。

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[12]（外国人データ）。［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[10]（外国人データ）。［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（成人）

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）[13),14)]。

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1)]	【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 ［74.0，86.0］

投与 16 週時	560.3±238.7 491.4	[−184.5 , −59.5] <0.0001	

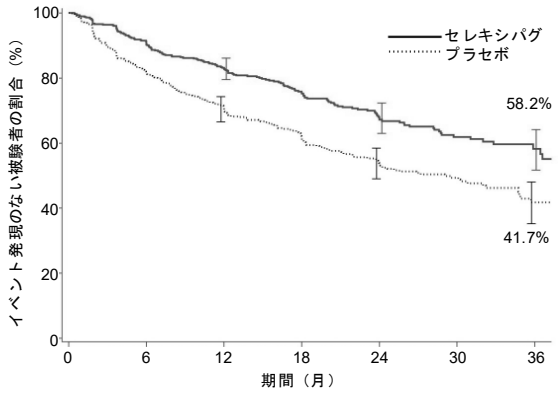
評価例数：33 例、注 1）Wilcoxon 符号付順位検定

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（成人）

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）[15),16)]。

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。



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］

****17.1.3 国内第Ⅱ相試験（小児）**

非盲検非対照試験として、2 歳以上 15 歳未満の肺動脈性肺高血圧症患者 6 例を対象に、セレキシパグ 0.1～0.8mg（体重 9kg 以上 25kg 未満）、0.15～1.2mg（体重 25kg 以上 50kg 未満）又は 0.2～1.6mg（体重 50kg 以上）を 1 日 2 回投与した。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係数の個別値は下表のとおりであり、全症例（n=6）の変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、−5.548±6.876、−4.310Wood 単位･m^2 であった[7)]。
副作用発現頻度は 100.0%（6 例中 6 例）であった。主な副作用は、嘔吐 5 例（83.3%）、頭痛 4 例（66.7%）、下痢 3 例（50.0%）、顎痛、悪心、便秘 各 2 例（33.3%）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係数の変化

体重	肺血管抵抗係数（Wood 単位･m^2）		
	投与開始前	投与 16 週時	投与開始前からの変化量
9kg 以上 25kg 未満	14.00	7.67	−6.33
	16.79	7.19	−9.60
25kg 以上 50kg 未満	17.05	16.01	−1.04
	37.50	20.89	−16.61
50kg 以上	9.52	7.23	−2.29
	12.90	15.48	2.58

〈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〉

***17.1.4 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）[17),18)]。
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2)] ［95%信頼区間］ P値[注 3)]
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 2）セレキシパグ群－プラセボ群
注 3）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[19),20)]。

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[21)]。

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)-21)]。

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[22)]。

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[23)]。

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[23)]。

19.有効成分に関する理化学的知見

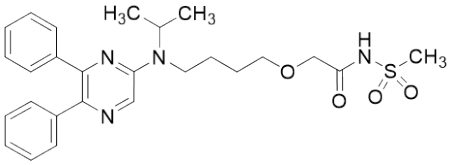
一般名：セレキシパグ（Selexipag）（JAN）

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：本品は白色～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**

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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：国内第Ⅱ相：小児 PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（202●年●月●日承認、CTD2.7.6.3）

8）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）

9）Axelsen L, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2021;87（1）:119-28

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

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

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

13）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）

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

15）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）

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

17）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（2021 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.2）

18）Ogo T, *et al*. Eur Respir J. 2022; 60: 2101694

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

20）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）

21）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）

22）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）

23）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。

最新の添付文書を参照すること

添付文書（案）

202●年●月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87219

貯法：室温保存
有効期間：30 箇月

承認番号	
販売開始	

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®錠小児用 0.05mg

Uptravi® Tablets for Pediatric

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

3.2 製剤の性状

販売名		ウプトラビ錠小児用 0.05mg
製剤の色		黄色
形状		円形のフィルムコーティング錠
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径（mm）		3.1
厚さ（mm）		1.8
重さ（mg）		16

4.効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
5.2 小児では、WHO 機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。
5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。

6.用法及び用量

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

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

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 投与初期に頭痛、嘔吐、下痢等の副作用が多く報告されているため、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。
7.2 忍容性に問題があり減量する場合は、原則として、体重 9kg 以上 25kg 未満の小児では 1 回 0.1mg ずつ、体重 25kg 以上 50kg 未満の小児では 1 回 0.15mg ずつ、体重 50kg 以上の小児では 1 回 0.2mg ずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、再増量までに 8 日以上の間隔をあけ、忍容性を確認しながら漸増すること。
7.3 3 日以上投与を中断した場合、再開時には中断前より低い用量からの投与を考慮すること。
7.4 投与を中止する場合は、症状の増悪に留意しながら投与量を漸減すること。
7.5 中等度の肝障害患者には、1 日 1 回に減量して投与を開始し、投与間隔や増量間隔の延長、最高用量の減量を考慮すること。［9.3.2、16.6.2 参照］
7.6 0.2mg 錠及び 0.4mg 錠と組み合わせて使用しないこと。
7.7 体重 50kg 未満の小児に投与する場合は、維持用量に到達するまでは小児用 0.05mg 錠を使用すること。維持用量が 0.2mg 錠及び 0.4mg 錠を用いて調整可能な場合には、0.2mg 錠及び 0.4mg 錠に切り替えて投与することができる。

8.重要な基本的注意

8.1 本剤は、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。

8.2 本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合は肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。

8.3 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける可能性がある状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。

8.4 甲状腺機能異常があらわれることがあるので、本剤投与中は必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]

8.5 意識障害等があらわれることがあるので、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

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（eGFR：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

低出生体重児、新生児、乳児、2 歳未満又は体重 9kg 未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[15.2 参照]

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 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。
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（3.6%）、起立性低血圧（0.7%）等〕があらわれることがある。

11.1.2 出血

出血〔鼻出血（1.6%）、網膜出血（0.3%）等〕があらわれることがある。

11.1.3 甲状腺機能異常

甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.7%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等〕があらわれることがある。[8.4 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
血液		貧血	鉄欠乏性貧血、血小板数減少	ヘモグロビン減少
代謝異常		食欲減退、体液貯留	低カリウム血症、脱水	
精神神経系	頭痛（58.3%）、浮動性めまい	失神、体位性めまい、頭部不快感、傾眠、不眠症、灼熱感、感覚鈍麻、嗜眠	錯感覚、味覚消失、片頭痛	
眼		眼痛	羞明、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加	
耳		回転性めまい	耳鳴	
循環器	潮紅（12.3%）	ほてり、動悸	頻脈、心房細動、心不全、右室不全、心室性期外収縮、狭心症、心電図QT延長、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）	
呼吸器		呼吸困難、鼻閉、咳嗽	低酸素症、口腔咽頭不快感	
消化器	下痢（37.9%）、悪心（27.2%）、嘔吐（15.0%）、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、便秘、排便回数増加、胃炎	口内乾燥、胃拡張、消化性潰瘍	
肝臓		肝酵素上昇、肝機能異常	血中ビリルビン増加、Al-P増加	
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	光線過敏性反応、脱毛症、多汗症	蕁麻疹、血管浮腫
筋骨格系	顎痛（23.6%）、筋肉痛（13.2%）、四肢痛（12.1%）、	背部痛、顎関節症候群、頚部痛、筋痙縮、骨痛、四肢不快感、関節腫脹、筋骨格硬	開口障害、筋力低下、筋肉疲労、脊椎痛	
	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
	関節痛	直		
腎臓		腎機能障害	頻尿	
その他		倦怠感、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫等）、疼痛、無力症、疲労、胸部不快感、体重減少、胸痛	異常感、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒、月経過多、非心臓性胸痛、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少、過敏症

13.過量投与

13.1 症状

ウプトラビ錠を 1 回 3.2mg 投与された成人患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある（外国人データ）。

13.2 処置

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

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

通常の錠剤に比べて小さく規定量を計数できないおそれがあるため、自動分包機には適さない。

14.2 薬剤交付時の注意

高温及び多湿を避けて保管するよう指導すること。

15.その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌを用いた毒性試験において、本剤の薬理作用に起因する、腸管の蠕動運動の抑制によると考えられる腸重積が認められた。[9.7 参照]

16.薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

小児の肺動脈性肺高血圧症患者 6 例にセレキシパグ 0.1、0.15 又は 0.2mg 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[1)]。

小児の肺動脈性肺高血圧症患者にセレキシパグ 0.1、0.15 又は 0.2mg 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

体重	1回投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)
セレキシパグ					
9kg以上25kg未満	0.1mg	2.37, 2.97	1.98	0.771, 1.11	9.31, 9.65
25kg以上50kg未満	0.15mg	2.73, 5.10	1.45	0.888, 1.32	8.74, 12.9
50kg以上	0.2mg	1.49, 1.70	1.89	0.824, 1.20	4.57, 6.03
MRE-269					
9kg以上25kg未満	0.1mg	3.44, 3.79	4.01	2.86, 3.18	17.8, 28.5
25kg以上	0.15mg	4.96,	2.92	2.68,	45.4,

50kg未満		10.9		5.36	48.2
50kg 以上	0.2mg	2.39, 2.81	3.90	2.74, 3.25	14.8, 17.1

各体重分類でn=2、個別値、t_{max}は中央値

16.1.2 生物学的同等性

健康成人男性48例に小児用0.05mg錠を4錠及び0.2mg錠を1錠（セレキシパグとして0.2mg）、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与したとき、セレキシパグ及びMRE-269の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。得られた薬物動態パラメータ（C_{max}及びAUC_{0-last}）について統計解析を行った結果、幾何平均値の比の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された[2)]。

健康成人男性に小児用0.05mg錠を4錠及び0.2mg錠を1錠、クロスオーバー法により単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-last} (ng･hr/mL)
セレキシパグ		
小児用0.05mg錠	3.93±1.47	10.2±3.7
0.2mg錠	3.93±1.42	10.0±3.5
MRE-269		
小児用0.05mg錠	6.05±1.83	37.0±12.6
0.2mg錠	6.04±1.84	37.6±13.9

n=48、平均値±標準偏差

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[3)]（外国人データ）。

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[4)]。

（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[5)]（外国人データ）。

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[6)]。

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[6)]。［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[4)]。

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[7)]（外国人データ）。

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（eGFR：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[8)]（外国人データ）。［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[8)]（外国人データ）。［2.2、7.5、9.3.1、9.3.2参照］

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[6),9)]。

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[10)]（外国人データ）。［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[11)]（外国人データ）。

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[12]（外国人データ）。

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[13]（外国人データ）。［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[11]（外国人データ）。［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

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（小児）

非盲検非対照試験として、2 歳以上 15 歳未満の肺動脈性肺高血圧症患者 6 例を対象に、セレキシパグ 0.1～0.8mg（体重 9kg 以上 25kg 未満）、0.15～1.2mg（体重 25kg 以上 50kg 未満）又は 0.2～1.6mg（体重 50kg 以上）を 1 日 2 回投与した。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係数の個別値は下表のとおりであり、全症例（n=6）の変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、－5.548±6.876、－4.310Wood 単位･m^2 であった[1]。副作用発現頻度は 100.0%（6 例中 6 例）であった。主な副作用は、嘔吐 5 例（83.3%）、頭痛 4 例（66.7%）、下痢 3 例（50.0%）、顎痛、悪心、便秘 各 2 例（33.3%）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係数の変化

体重	肺血管抵抗係数（Wood 単位･m^2）		
	投与開始前	投与 16 週時	投与開始前からの変化量
9kg 以上 25kg 未満	14.00	7.67	−6.33
	16.79	7.19	−9.60
25kg 以上 50kg 未満	17.05	16.01	−1.04
	37.50	20.89	−16.61
50kg 以上	9.52	7.23	−2.29
	12.90	15.48	2.58

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[14),15)]。

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[16)]。

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[14) -16)]。

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[17)]。

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[18)]。

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[18)]。

19.有効成分に関する理化学的知見

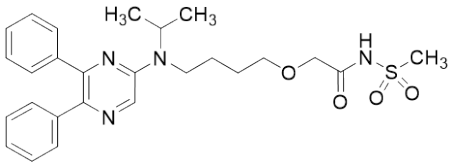
一般名：セレキシパグ（Selexipag）（JAN）

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：本品は白色～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

開封後は湿気を避けて保管すること。

22.包装

500 錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

23.主要文献

1）社内資料：国内第Ⅱ相：小児 PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（202●年●月●日承認、CTD2.7.6.3）

2）社内資料：国内第Ⅰ相：健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（202●年●月●日承認、CTD2.7.6.1）

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

4）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）

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

6）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）

7）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）

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

9）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）

10）Axelsen L, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2021;87（1）:119-28

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

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

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

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

15）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）

16）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）
17）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）
18) 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

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

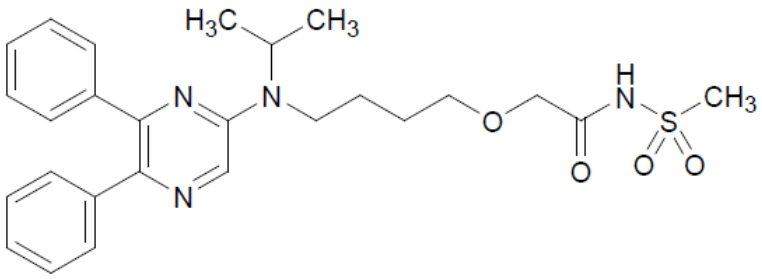
（英名）Selexipag

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

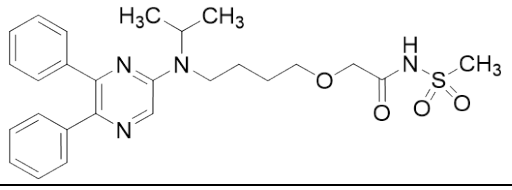
国際一般名（INN）については、Recommended INN: List 64（WHO Drug Information. 2010;24:259-90.）の 279 ページに収載されている。

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 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
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
	♀		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
	♀	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
	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）
	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
	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="5">副作用</td><td>＜肺動脈性肺高血圧症（成人）＞
【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%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>発現率</th><th>臨床検査異常変動の種類</th><th>発現率</th></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></table></td></tr>
<tr><td>【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%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>発現率</th><th>臨床検査異常変動の種類</th><th>発現率</th></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></table></td></tr>
<tr><td>＜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%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>発現率</th><th>臨床検査異常変動の種類</th><th>発現率</th></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></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本新薬株式会社</td></tr>
</table>

（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>＜ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg＞
肺動脈性肺高血圧症
外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

＜ウプトラビ錠小児用 0.05 mg＞
肺動脈性肺高血圧症
（下線部を追加）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg＞
〈肺動脈性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 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。
通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。
<table>
<tr><th>体重</th><th>開始用量
（1 回量）</th><th>増量幅
（1 回量）</th><th>最高用量
（1 回量）</th></tr>
<tr><td>9 kg 以上
25 kg 未満</td><td>0.1 mg</td><td>0.1 mg</td><td>0.8 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上
50 kg 未満</td><td>0.15 mg</td><td>0.15mg</td><td>1.2 mg</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td><td>1.6 mg</td></tr>
</table>
〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 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。

＜ウプトラビ錠小児用 0.05 mg＞
通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。
<table>
<tr><th>体重</th><th>開始用量
（1 回量）</th><th>増量幅
（1 回量）</th><th>最高用量
（1 回量）</th></tr>
<tr><td>9 kg 以上
25 kg 未満</td><td>0.1 mg</td><td>0.1 mg</td><td>0.8 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上
50 kg 未満</td><td>0.15 mg</td><td>0.15mg</td><td>1.2 mg</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td><td>1.6 mg</td></tr>
</table>
（下線部を追加）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>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）
ウプトラビ錠小児用 0.05 mg（1 錠中、セレキシパグ 0.05 mg 含有）
（下線部を追加）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="4">副作用</td><td colspan="4">＜肺動脈性肺高血圧症（小児）＞
【国内臨床試験成績】
副作用発現率 6/6＝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>嘔吐
頭痛
下痢
悪心
顎痛
等</td><td>83.3%（5/6 例）
66.7%（4/6 例）
50.0%（3/6 例）
33.3%（2/6 例）
33.3%（2/6 例）</td><td>なし</td><td></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）45/63＝71.4%</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
嘔吐
下痢
悪心
低血圧
等</td><td>30.2%（19/63 例）
25.4%（16/63 例）
25.4%（16/63 例）
22.2%（14/63 例）
9.5%（6/63 例）</td><td>血中甲状腺刺激ホルモン増加
血中甲状腺刺激ホルモン減少
抗甲状腺抗体増加
心電図 QT 延長
血中ビリルビン増加
等</td><td>3.2%（2/63 例）
1.6%（1/63 例）
1.6%（1/63 例）
1.6%（1/63 例）
1.6%（1/63 例）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="4"></td></tr>
</table>

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

該当資料なし

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方			
3.2.P.1	製剤及び処方	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	国内	評価
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1	製造者	国内	評価
3.2.P.3.2	製造処方	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	国内	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	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	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	国内	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	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	国内	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	国内	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	該当資料なし	
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	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	国内	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	国内	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	国内	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	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	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	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	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	国内	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	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

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

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	Brown CC, Baker DC, Barker IK. Intestine. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. 5th ed.Vol. 2. Edinburgh: Elsevier; 2007. p. 69-128.
4.3-2	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.
4.3-3	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. Exp Toxicol Pathol. 1994;46:71-3.
4.3-4	Kilborn SH, Trudel G, Uhthoff H. Review of growth plate closure compared with age at sexual maturity and lifespan in laboratory animals. Contemp Top Lab Anim Sci. 2002;41:21-6.

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	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

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.2-1	健康成人男性を対象とした NS-304 Dispersible tablet の生物学的同等性試験（第 I 相）【NS304P-P1-1】	国内	評価	有
5.3.1.2-2	Single-center, open-label, randomized, two-way crossover study in healthy adult male subjects to compare the pharmacokinetics of selexipag (ACT-293987) following single oral administration of 4 film-coated pediatric tablets of 50 µg vs one film-coated tablet of 200 µg selexipag【AC-065-112】	海外	参考	無

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】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4-1	Validation of a bioanalytical method for the determination of NS-304 and MRE-269 in human plasma【BP-304-010】	国内	評価	無
5.3.1.4-2	Validation of an analytical method for the determination of ACT-293987 and its metabolite ACT-333679 in non-acidified human plasma samples by LC-MS/MS【[redacted]-14.045】	海外	評価	無
5.3.1.4-3	Validation of a method for the determination of selexipag and ACT-333679 in human heparin plasma samples by LC-MS/MS (API 5500)【[redacted]13061】	海外	評価	無
5.3.1.4-4	Validation for the determination of NS-304 and MRE-269 in human plasma – Long-term stability test–【BP-304-006】	国内	評価	無

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】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-1参照	日本人小児肺動脈性肺高血圧症（PAH） 患者を対象としたNS-304の探索的試験（第 II 相）【NS304P-P2-1】	国内	評価	有
5.3.5.2-2参照	A prospective, multicenter, open-label, single-arm, Phase 2 study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of selexipag in children with pulmonary arterial hypertension (Week 16 Interim report)【AC-065A203】	海外	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

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.5-1	Modeling and simulation report: Exposure-based dose selection for pediatric studies with selexipag based on the GRIPHON population pharmacokinetic model【AC-065A302】	海外	評価	無
5.3.3.5-2	Population pharmacokinetic model -final analysis protocol AC-065A203; Phase 2【AC-065A203】	海外	評価	有
5.3.3.5-3	Modeling and simulation report: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of selexipag【AC-065A302】	海外	参考	有

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

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.4.2-1	Exploratory exposure response analysis and QTc assessment protocol AC-065A203; Phase 2【AC-065A203】	海外	参考	無

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

該当資料なし

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】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-1	日本人小児肺動脈性肺高血圧症（PAH） 患者を対象としたNS-304の探索的試験（第 II 相）【NS304P-P2-1】	国内	評価	有
5.3.5.2-2	A prospective, multicenter, open-label, single-arm, Phase 2 study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of selexipag in children with pulmonary arterial hypertension (Week 16 Interim report)【AC-065A203】	海外	評価	有
5.3.5.2-3	AC-065A203試験 追加解析結果(Week 52)【AC-065A203】	海外	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

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】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.6-1	11th periodic benefit-risk evaluation report/periodic safety update report for selexipag (Uptravi)	海外	参考	無
5.3.6-2	ウプトラビ錠特定使用成績調査 小児申請用追加解析結果	国内	－	無

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル【試験番号】	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	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）.
5.4-2	Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023;61:2200879.
5.4-3	Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015;132:2037-99.
5.4-4	Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Alastalo TP, Beerbaum P, Bonnet D, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016;102: ii 86-100.
5.4-5	Beghetti M, Gorenflo M, Ivy DD, Moledina S, Bonnet D. Treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension: A focus on the NO-sGC-cGMP pathway. Pediatr Pulmonol. 2019;54:1516-26.
5.4-6	佐地勉, 門間和夫, 柴田利満, 近藤千里, 松田暉, 安井久喬, ほか. 小児期原発性肺高血圧症の全国調査結果　肺移植適応患者の実態調査（第1報）. 日小循誌. 2000;16:230-7.
5.4-7	難病情報センター [homepage on the Internet]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354
5.4-8	Geerdink LM, Bertram H, Hansmann G. First-in-child use of the oral selective prostacyclin IP receptor agonist selexipag in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2017;7:551-4.
5.4-9	Gallotti R, Drogalis-Kim DE, Satou G, Alejos J. Single-center experience using Selexipag in a pediatric population. Pediatr Cardiol. 2017;38:1405-9.
5.4-10	Ablonczy L, Ferenci T, Somoskövi O, Osváth R, Reusz GS, Kis E. Prognostic value of early risk stratification in pediatric pulmonary arterial hypertension. Transplant Proc. 2021;53:1439-1442.
5.4-11	Ploegstra MJ, Zijlstra WMH, Douwes JM, Hillege HL, Berger RMF. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2015;184:198-207.
5.4-12	Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthooft MTR, Zijlstra WMH, Hillege HL, Berger RMF. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2014;44:1616-26.
5.4-13	Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. Pulm Circ. 2011;1:280-285.
5.4-14	Douwes JM, Hegeman AK, van der Krieke MB, Roofthooft MTR, Hillege HL, Berger RMF. Six-minute walking distance and decrease in oxygen saturation during the six-minute walk test in pediatric pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol. 2016;202:34-9.
5.4-15	Ploegstra MJ, Berger RMF. Prognostic biomarkers in pediatric pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11:1089-101.
5.4-16	Song G, Sun X, Hines RN, McCarver DG, Lake BG, Osimitz TG, et al. Determination of human hepatic CYP2C8 and CYP1A2 age-dependent expression to support human health risk assessment for early ages. Drug Metab Dispos. 2017;45:468-75.
5.4-17	Hines RN, Simpson PM, McCarver DG. Age-dependent human hepatic carboxylesterase 1 (CES1) and carboxylesterase 2 (CES2) postnatal ontogeny. Drug Metab Dispos. 2016;44:959-66.
5.4-18	Smits A, Kulo A, de Hoon JN, Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. Curr Pharm Des. 2012;18:3119-46.
5.4-19	McNamara PJ, Alcorn J. Protein binding predictions in infants. AAPS PharmSci. 2002;4:E4.
5.4-20	Zhu HJ, Appel DI, Jiang Y, Markowitz JS. Age- and sex-related expression and activity of carboxylesterase 1 and 2 in mouse and human liver. Drug Metab Dispos. 2009;37:1819-25.

5.4-21	Shi D, Yang D, Prinssen EP, Davies BE, Yan B. Surge in expression of carboxylesterase 1 during the post-neonatal stage enables a rapid gain of the capacity to activate the anti-influenza prodrug oseltamivir. J Infect Dis. 2011;203:937-42.
5.4-22	Yang D, Pearce RE, Wang X, Gaedigk R, Wan YJ, Yan B. Human carboxylesterases HCE1 and HCE2: ontogenic expression, inter-individual variability and differential hydrolysis of oseltamivir, aspirin, deltamethrin and permethrin. Biochem Pharmacol. 2009;77:238-47.
5.4-23	Strassburg CP, Strassburg A, Kneip S, Barut A, Tukey RH, Rodeck B et al. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. Gut. 2002;50:259-65.
5.4-24	Oo C, Hill G, Dorr A, Liu B, Boellner S, Ward P. Pharmacokinetics of anti-influenza prodrug oseltamivir in children aged 1-5 years. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:411-5.