2.2 緒言

セレキシパグ（開発記号：NS-304）は非プロスタノイドのプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬であり、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。

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肺動脈性肺高血圧症（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。

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。

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］。

ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg について、製造販売承認事項一部変更承認申請の内容は以下のとおりで、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、成人又は体重 50 kg 以上の小児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 について、製造販売承認事項承認申請の内容は以下のとおり、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>