

ウプトラビ錠0.2mg

ウプトラビ錠0.4mg

Uptravi® Tablets 0.2mg・0.4mg

<セレキシバグ錠>

	ウプトラビ錠0.2mg	ウプトラビ錠0.4mg
承認番号	22800AMX00702000	22800AMX00703000
薬価収載	2016年11月	2016年11月
販売開始	2016年11月	2016年11月
国際誕生	2015年12月	

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

禁 忌 (次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝障害患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕
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。〕
- ※ 4. クロピドグレル含有製剤を投与中の患者 (〔相互作用〕の項参照)

組成・性状

1. 組成

ウプトラビ錠0.2mg

1錠中にセレキシバグ0.2mgを含有する。

添加物として黄色三二酸化鉄、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-マンニトールを含有する。

ウプトラビ錠0.4mg

1錠中にセレキシバグ0.4mgを含有する。

添加物として黄色三二酸化鉄、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-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

ウプトラビ錠0.2mgは黄色の円形のフィルムコーティング錠である。

ウプトラビ錠0.4mgは淡赤褐色の円形のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面	識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
ウプトラビ錠0.2mg				Ⓢ261	7.1	3.4	140
ウプトラビ錠0.4mg				Ⓢ262	7.1	3.4	140

効能・効果

肺動脈性肺高血圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

用法・用量

通常、成人にはセレキシバグとして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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 投与初期に頭痛、下痢等の副作用が多く報告されているため、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。
- ※ 2. 忍容性に問題があり減量する場合は、原則として1回0.2mgずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、再増量までに8日以上の間隔をあげ、忍容性を確認しながら漸増すること。
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。
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。
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。〔「薬物動態」の項参照〕

使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 低血圧の患者〔本剤の血管拡張作用により、血圧を更に低下させるおそれがある。〕
- (2) 出血傾向並びにその素因のある患者〔本剤の血小板凝集抑制作用により、出血傾向を助長するおそれがある。〔「相互作用」の項参照〕〕
- (3) 軽度又は中等度の肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することが認められている。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」〕、「薬物動態」の項参照〕〕
- (4) 重度の腎障害のある患者 (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、透析中の患者への使用経験はない。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (5) 高齢者 (〔「高齢者への投与」の項参照〕)

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (4) 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。

3. 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。

※(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
※ クロビドグレル含有製剤 プラビックス コンプラビン	クロビドグレルとの併用で、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。	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。

※(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 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、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 誘導体制剤 非ステロイド性抗炎症剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增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 <i>in vitro</i> 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。
※ ロピナビル・リトナビル	ロピナビル・リトナビル配合錠との併用で、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり(「薬物動態」の項参照)、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誘導剤 リファンピシン等	本剤との併用で、本剤の活性代謝物(MRE-269)のAUCが低下するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	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。

4. 副作用

国内臨床試験において、37例中37例(100.0%)に副作用が認められた。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。

海外臨床試験において、575例中515例(89.6%)に副作用が認められた。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。

(承認時)

副作用の発現頻度は、国内及び海外での臨床試験の結果を合わせて算出した。国内及び海外での臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用を頻度不明とした。

(1)重大な副作用

1)低血圧

過度の血圧低下〔低血圧(2.6%)、起立性低血圧(0.8%)等〕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。

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。

3)甲状腺機能異常

甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症(0.5%)、甲状腺機能低下症(0.5%)等〕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。

(2)その他の副作用

種類	頻度	5%以上	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
血液			貧血		ヘモグロビン減少
代謝異常			食欲減退、体液貯留		
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	失神、不眠症、傾眠、灼熱感、体位性めまい、錯感覚、嗜眠	感覚鈍麻、味覚消失、片頭痛		
眼		眼痛、霧視、羞明	流涙増加		
耳		回転性めまい、耳鳴			
循環器	潮紅	ほてり、動悸	右室不全、紅痛症(四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ)、心室性期外収縮		
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、悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、胃炎、排便回数増加、便秘	口内乾燥、消化性潰瘍、胃拡張		
肝臓		肝酵素上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加		
皮膚		紅斑、発疹、そう痒症、光線過敏性反応	脱毛症、多汗症		
筋骨格系	顎痛、筋肉痛、四肢痛、関節痛	背部痛、筋骨格痛、頸部痛、筋痙縮、骨痛、顎関節症候群、関節腫脹、四肢不快感、筋骨格硬直	筋力低下、重感、筋肉疲労、開口障害		
腎臓			腎機能障害		

頻度 種類	5%以上	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
その他		疲労、無力症、 疼痛、末梢性 浮腫、倦怠感、 胸部不快感、 胸痛、顔面浮 腫、体重減少	異常感、脊椎 痛、胃腸炎、 副鼻腔炎、イ ンフルエンザ 様疾患、転倒	血中甲状腺 刺激ホルモ ン減少

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

徴候、症状：海外において、本剤を1回3.2mg投与された患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある。

処置：本剤の過量投与が疑われた場合、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

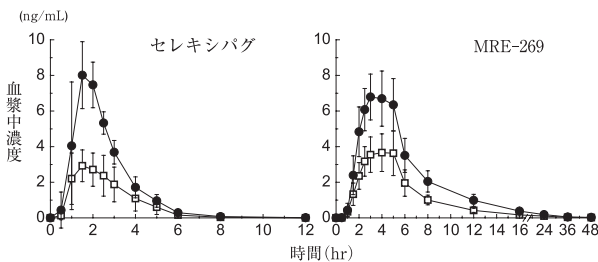
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

薬物動態

1. 血漿中濃度

(1)単回投与¹⁾

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



セレキシバグ0.2及び0.4mgを単回経口投与後のセレキシバグ及びMRE-269の血漿中濃度推移

□：0.2mg、●：0.4mg (平均値±標準偏差、n=6)

セレキシバグ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-∞} (ng·hr/mL)
セレキシバグ				
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)

(2)反復投与¹⁾

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

セレキシバグ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)
セレキシバグ				
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)

(3)食事の影響^{1),2)}

1)標準食

健康成人男性4例にセレキシバグ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バグのC_{max}は32%、AUC_{0-∞}は15%低下した。MRE-269のC_{max}は7%、AUC_{0-∞}は12%低下した。

2)高脂肪食

健康成人男性12例にセレキシバグ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バグのC_{max}は35%低下し、AUC_{0-∞}は10%増大した。MRE-269のC_{max}は48%、AUC_{0-∞}は27%低下した。(外国人によるデータ)

(4)高齢者¹⁾

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

(5)肝障害³⁾

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例にセレキシバグ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、セレキシバグのC_{max}及びAUC_{0-∞}が2倍に増加し、MRE-269のC_{max}及びAUC_{0-∞}に大きな相違はなかった。また、セレキシバグ及び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、セレキシバグのC_{max}は2倍以上、AUC_{0-∞}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-∞}は2倍以上に増加した。また、セレキシバグ及び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、セレキシバグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率は2倍に増加した。(外国人によるデータ)

(6)腎障害³⁾

重度の腎障害患者8例(糸球体濾過率：15~29mL/min/1.73m²)及び健康成人8例にセレキシバグ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バグのC_{max}及びAUC_{0-∞}は1.7倍に、MRE-269のC_{max}は1.4倍、AUC_{0-∞}は1.6倍に増加した。また、セレキシバグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率に大きな相違はなかった。(外国人によるデータ)

2. 吸収⁴⁾

健康成人男性15例にセレキシバグ0.2mgを空腹時に単回静脈内投与したとき、セレキシバ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、セレキシバグ0.4mgを空腹時に単回経口投与したとき、セレキシバグの絶対バイオアベイラビリティは49.4%であった。(外国人によるデータ)

3. 分布⁵⁾

¹⁴C-セレキシパグ及び¹⁴C-MRE-269の血清タンパクに対する結合率は、0.1~1 µg/mLの範囲でいずれも98~99%であった。

4. 代謝⁵⁾

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。

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¹⁴C-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⁶⁾。(外国人によるデータ)

6. 薬物相互作用

(1) *In vitro*試験^{5),7)}

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。

※(2) ゲムフィプロジル (国内未承認)⁸⁾

健康成人男性20例に強いCYP2C8の阻害剤であるゲムフィプロジル (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-∞}は2.0倍に増加した。MRE-269のC_{max}は3.6倍、AUC_{0-∞}は11倍に増加した。(外国人によるデータ)

(3) ワルファリン⁹⁾

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。(外国人によるデータ)

(4) ロピナビル・リトナビル¹⁰⁾

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-∞}は2.24倍に増加した。MRE-269のC_{max}は1.33倍、AUC_{0-∞}は1.08倍に増加した。(外国人によるデータ)

※(5) リファンピシン⁸⁾

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-∞}は1.3倍に増加した。MRE-269のC_{max}は1.3倍に増加し、AUC_{0-∞}は0.52倍に減少した。(外国人によるデータ)

臨床成績

1. 国内における臨床成績^{11),12)}

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16週間投与した。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、-120.9 dyn·sec/cm⁵であり、有意に低下した(Wilcoxon符号付順位検定:P<0.0001)。

ベースラインから投与16週目までの肺血管抵抗の変化 (PPS)

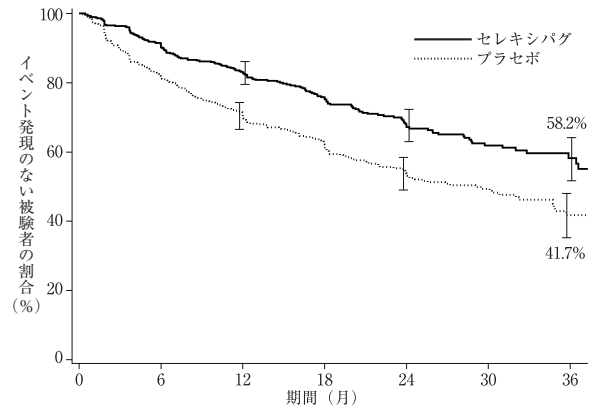
肺血管抵抗 (dyn·sec/cm ⁵)	平均値±標準偏差 中央値	[投与開始前からの変化量 ^{*)} 平均値±標準偏差 中央値 [中央値の95%信頼区間]		[投与開始前からの変化率(%) 幾何平均値 [95%信頼区間]	
投与開始前	683.2±237.3 671.8	-122.9±115.2 -120.9		79.7	
投与16週目	560.3±238.7 491.4	[-184.5, -59.5]		[74.0, 86.0]	

評価例数: 33例、# Wilcoxon符号付順位検定

2. 海外における臨床成績^{13),14)}

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。

最初のmorbidty/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morbidty/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)。



最初のmorbidty/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) morbidty/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]

薬効薬理

1. 作用機序^{15)~17)}

- 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。
- セレキシパグは、プロスタグランジンF_{2α}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。
- 主代謝物であるMRE-269も上記(1)及び(2)の作用を示し、その効力 (EC₅₀又はIC₅₀) はセレキシパグと比較して(1)では15~33倍、(2)では約4倍高かった。

2. 薬理作用^{18),19)}

- トロンボキサンA₂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。
- 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。
- 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。

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)

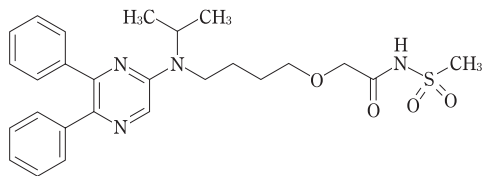
化学名: 2-[4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl) (propan-2-yl) amino]butoxy]-N-(methanesulfonyl)acetamide

分子式: C₂₆H₃₂N₄O₅S

分子量: 496.62



化学構造式：



性状：本品は微黄色～黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数：3.0 [1-オクタノール・第1液（pH1.2）]
2.1 [1-オクタノール・第2液（pH6.8）]
2.2 [1-オクタノール・水]

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。

承認条件

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。
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ずること。

包装

ウプトラビ錠0.2mg：PTP30錠、100錠

ウプトラビ錠0.4mg：PTP30錠、100錠

※主要文献

- 1) 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（日本新薬社内資料）
- 2) Kaufmann P, *et al.* Am J Cardiovasc Drugs. 2015；15：195-203
- 3) Kaufmann P, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2016；82：369-79
- 4) Kaufmann P, *et al.* Eur J Clin Pharmacol. 2017；73：151-6
- 5) セレキシバグの非臨床薬物動態試験（日本新薬社内資料）
- 6) 海外第Ⅰ相：単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討（日本新薬社内資料）
- 7) トランスポーター相互作用試験（日本新薬社内資料）
- 8) Bruderer S, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2017；83：2778-88
- 9) Bruderer S, *et al.* Clin Ther. 2016；38(5)：1228-36
- 10) Kaufmann P, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2015；80(4)：670-7
- 11) 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（日本新薬社内資料）
- 12) Tanabe N, *et al.* Circulation Journal. 2017；81：1360-7
- 13) 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（日本新薬社内資料）
- 14) Sitbon O, *et al.* N Engl J Med. 2015；373：2522-33
- 15) Kuwano K, *et al.* J Pharmacol Exp. Ther. 2007；322(3)：1181-8
- 16) 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バグ及びMRE-269のcyclic AMP産生増加作用（日本新薬社内資料）
- 17) セレキシバグ及びMRE-269のラット肺葉内動脈に対する弛緩作用（日本新薬社内資料）
- 18) U46619誘発肺高血圧症ラットにおけるセレキシバグの右心室圧低下作用（日本新薬社内資料）
- 19) Kuwano K, *et al.* J Pharmacol Exp Ther. 2008；326(3)：691-9

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

ウプトラビ/Upravit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。

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

販売提携先

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社

東京都港区赤坂9-7-1 ミッドタウン・タワー