

貯 法：室温保存
有効期間：36ヵ月

遺伝性血管性浮腫（HAE）急性発作治療用
血漿カリクレイン阻害薬
セベトラルスタット錠
処方箋医薬品^{注）}

エクテリー[®]錠300mg
EKTERLY[®] Tablets 300mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

87449

承認番号

30700AMI00004000

販売開始

－

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）


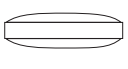

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類 C）の患者 [9.3.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	エクテリー錠300mg
有 効 成 分	1 錠中 セベトラルスタット300mg
添 加 剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドンK30、ステアリン酸マグネシウム、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、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、デキストリン、グァーガム、ヒプロメロース2910、中鎖脂肪酸トリグリセリド

3.2 製剤の性状

剤 形	楕円形のフィルムコーティング錠		
色	黄色		
外 形	表面	側面	裏面
			
大 小 寸 法	長 径	約15.6mm	
	短 径	約9.2mm	
	厚 さ	約5.0mm	

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはセベトラルスタットとして1回300mgを経口投与する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、2時間以上の間隔において1回300mgを追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は2回までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

中等度の肝機能障害患者では、強力なCYP3A4阻害剤との併用は避け、CYP3A4阻害作用のない又は中程度以下の他の薬剤への変更を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤を併用する場合は、1回の発作に対する本剤の追加投与は行わないこと。[9.3.2、10.2、16.6.1、16.7.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 遺伝性血管性浮腫発作が喉頭に発現した場合、本剤の投与を行った後、直ちに医療機関を受診するよう患者又はその保護者に指導すること¹⁾。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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分類 C）
投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。
本剤は主に肝代謝によって消失するため、重度の肝機能障害は血中濃度を上昇させる可能性がある。[2.2 参照]
- 9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類 B）
本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、強力なCYP3A4阻害剤を併用した場合、QT延長が生じるリスクがある。[7、10.2、16.6.1、16.7.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、投与後24時間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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、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。本剤600mg/kg/日（臨床最大用量のC_{max}又はAUCに比してそれぞれ26倍又は105倍）を妊娠ラットに投与したとき、胚・胎児の喪失と奇形（口蓋裂、不完全心室中隔等）が認められたが、300mg/kg/日（臨床最大用量のC_{max}又はAUCに比しそれぞれ7.7倍又は26倍）では胎児への発育の影響は認められなかった²⁾。[9.4 参照]

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）で本薬及びその代謝物の乳汁中への移行が認められている³⁾。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4で代謝される。[16.4 参照]
また本剤はP-糖蛋白質 (P-gp) 及び乳癌耐性タンパク質 (BCRP) の基質である。

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
強いCYP3A4阻害剤 (イトラコナゾール等) [7.、9.3.2、16.6.1、16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。中等度の肝機能障害患者が強力なCYP3A4阻害剤を併用している場合、本剤の血中濃度が上昇しQT延長が生じるリスクがあることから、これらの薬剤との併用は避け、CYP3A4阻害作用のない又は中程度以下の他の薬剤への変更を考慮すること。	CYP3A4による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
中程度のCYP3A4阻害剤 (ペラパミル等) [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	
強い又は中程度のCYP3A4誘導剤 (フェニトイン、エファビレンツ等) [16.7.4、16.7.5 参照]	本剤の効果が減弱する可能性があるので、これらの薬剤は誘導作用のない又は弱い他の薬剤に変更する等を考慮すること。	CYP3A4による本剤の代謝が促進されることにより、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
弱いCYP3A4誘導剤 (モダフィニル等) [16.7.6 参照]	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	CYP3A4による本剤の代謝が促進されることにより、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
P-gp阻害剤 (キニジン等) [16.7.7 参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はP-gpの基質であり、P-gp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。
BCRP阻害剤 (エルトロネボパグオラミン等) [16.7.8 参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はBCRPの基質であり、BCRP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。

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

	1%以上
精神神経系	頭痛
消化器	消化不良
その他	疲労

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 本剤は食事の有無にかかわらず投与できる⁴⁾。
- 14.1.2 プリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、治療量の10倍量であり、1日最大用量の5倍量のセベトラルスタット3,000mgを単回経口投与した際に、投与5時間後にQT延長 (10.4msec) の可能性が認められている⁵⁾。[17.3.1 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットのがん原性試験で下垂体腺腫、精巣間細胞腫、卵巣顆粒膜細胞腫、肝細胞腺腫、甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発生率の増加が認められた⁶⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

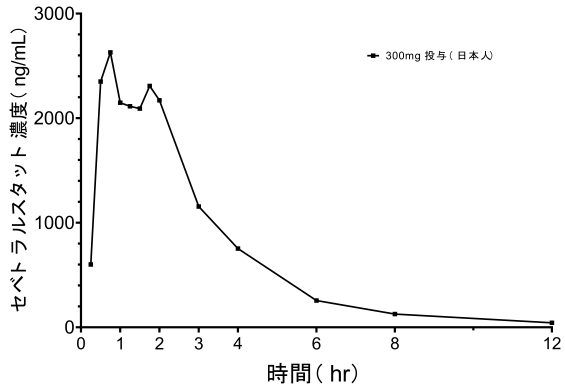
16.1.1 単回経口投与時の血漿中濃度

日本人健康成人に本剤300、600、1,200mgを投与した時の薬物動態パラメータは以下の通りであった⁵⁾。

単回経口投与時の薬物動態パラメータ				
投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (h・ng/mL)	T _{1/2} (h)
300 [n=6]	2,830 (90.4)	1.26 (0.55, 1.75)	7,460 (51.2)	3.75±1.75
600 ^{注)} [n=6]	6,180 (51.8)	0.99 (0.50, 1.50)	16,400 (66.8)	6.07±3.32
1,200 ^{注)} [n=6]	7,740 (112)	0.75 (0.50, 4.00)	23,500 (62.8)	6.67±4.12 [n=4]

注：AUC、C_{max}：平均値、T_{max}：中央値 (最小値、最大値)、T_{1/2}：平均±SD

注) 承認用法・用量は1回300mg (一日最大600mg) である。



図：本剤300mgの血漿中濃度の経時変化 (日本人健康成人)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

高脂肪食後にセベトラルスタット600mg^{注)}を投与した場合、AUCに差は認められなかった。C_{max}は約17%低下し、T_{max}の中央値は約1.75時間遅延した⁷⁾ (外国人データ)。

注) 承認用法・用量は1回300mg (一日最大600mg) である。

16.3 分布

ヒト血漿タンパク質結合率は約77%であった⁸⁾。

[¹⁴C] 標識セベトラルスタット600mg^{注)}を投与したところ、放射能の血液対血漿比は約0.65であった⁹⁾。300mg投与後における見かけの分布容積 (V_z/F) の幾何平均値は208Lであった⁵⁾ (外国人データ)。

注) 承認用法・用量は1回300mg (一日最大600mg) である。

16.4 代謝

本剤は主にCYP3A4により代謝される。[10. 参照]
[¹⁴C] 標識セベトラルスタット600mg^{注)}を投与したところ、総血漿中放射能のAUC₀₋₂₄に占めるセベトラルスタットの割合は64.1%であり、その他の代謝物が占める割合は0.39%～7.1%であった¹⁰⁾。セベトラルスタットは主に肝代謝される⁹⁾。
注) 承認用法・用量は1回300mg (一日最大600mg) である。

16.5 排泄

[¹⁴C] 標識セベトラルスタット600mg^{注)}を投与したところ、放射能の約32%が尿中に、63%が糞便中へ排出された。また、未変化体セベトラルスタットとして投与量の約8.7%が尿中に、12.5%が糞便中に回収された。セベトラルスタットは主に糞中に排泄される⁹⁾ (外国人データ)。

注) 承認用法・用量は1回300mg (一日最大600mg) である。

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薬物動態

本剤600mg^{注1)}を投与した結果、肝機能が正常な成人と比較して軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスA）患者では C_{max} が7%、AUCが16%増加し、中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスB）患者では、 C_{max} が63%、AUCが100%増加した¹¹⁾。[7.、9.3.2、10.2、16.7.1 参照]

注) 承認用法・用量は1回300mg（一日最大600mg）である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

強力なCYP3A4阻害剤であるイトラコナゾールとの併用により、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ135%、420%増加した¹²⁾（外国人データ）。[7.、9.3.2、10.2、16.6.1 参照]

16.7.2 ベラパミル

中程度のCYP3A4阻害剤であるベラパミルとの併用により、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ76%、102%増加した¹²⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.3 シメチジン

弱いCYP3A4阻害剤であるシメチジンとの併用投与では、本剤の C_{max} 及びAUCの増加は認められなかった¹²⁾（外国人データ）。

16.7.4 フェニトイン

強力なCYP3A4誘導剤であるフェニトインとの併用投与により、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ66%、83%低下した¹²⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.5 エファビレンツ

中等度のCYP3A4誘導剤であるエファビレンツとの併用により、本剤の血漿中 C_{max} 及びAUCはそれぞれ63%、79%低下した¹²⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.6 モダフィニル

弱いCYP3A4誘導剤であるモダフィニルとの併用により、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ11%、21%低下した¹²⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.7 キニジン

P-gp阻害剤であるキニジンとの併用により、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ18%、14%増加した¹²⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.8 エルトロンボパグ

BCRP阻害剤であるエルトロンボパグとの併用投与により、本剤の C_{max} は12%増加したが、AUCに変化は認められなかった¹²⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

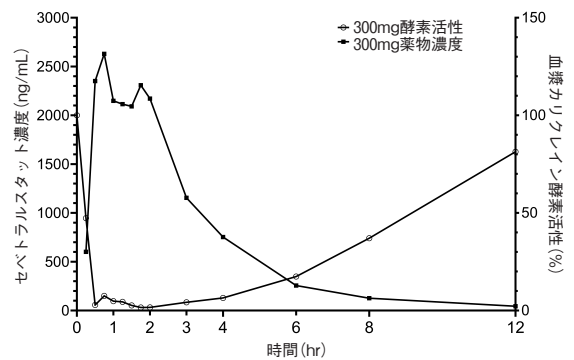
16.7.9 *in vitro*試験

本剤が他の医薬品に及ぼす影響を評価する臨床薬物相互作用試験は実施されていない。本剤は発作時に服用し、吸収及び排泄が速いため、CYP及びトランスポーターを介した薬物相互作用の誘発因子となる可能性は低い。*in vitro*試験においては、CYP2C9及びCYP3A4並びにトランスポーターであるOATP1B3、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、BCRP及びBSEPを阻害する可能性が示唆された¹³⁾。

16.8 その他

16.8.1 薬力学（血漿カリクレインの用量依存的阻害）

遺伝性血管性浮腫（HAE）患者に本剤を投与したところ、血漿カリクレインは速やかに用量依存的な阻害を示し、15分後から速やかな血漿カリクレインのほぼ完全な抑制が認められた⁵⁾。[18.2 参照]



図：日本人健康成人における本剤300mg投与後の血漿中濃度と血漿カリクレイン酵素活性の経時的変化

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（KONFIDENT試験）

成人および12歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）1型又は2型患者110人（日本人7人を含む）を対象とした、無作為化二重盲検プラセボ対照3期クロスオーバー試験を実施した。HAE発作発生時に本剤300mg、600mg又はプラセボを単回経口投与し、必要に応じ3時間以上の間隔において1回目と同用量の追加投与を可能とした。主要評価項目はPGI-C評価^{注1)}における治験薬投与から12時間以内の症状緩和開始までの時間^{注2)}であり、以下に投与後12時間における発作症状緩和までの結果を示す。本剤300mg及び600mg両群ともに、症状緩和開始までの時間はプラセボに対し統計的に有意差が認められた¹⁴⁾。

注1) 患者による全般的症状評価であり、「非常に悪化した」から「非常に改善した」までの7段階評価

注2) PGI-Cによる評価において、連続する2回の時点で「やや改善した」以上が記録された場合が症状緩和開始と定義された。1回目の治験薬投与から0、0.5、1、1.5、2.0、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、36及び48時間時点で評価を行うこととされた。患者は1回目の治験薬投与から少なくとも4時間までは必ず評価することとされ、4時間以降は、睡眠時以外は評価を行うこととされた。また、治験薬の追加投与又はHAE発作発現時の従来の治療薬投与を行う場合は、投与前に所定の評価を完了することとされた。

治験薬投与から12時間以内の症状緩和開始までの時間

投与期	本剤 300mg	本剤 600mg	プラセボ
症例数 ^{a)}	87例	93例	84例
症状緩和 開始時間(hr) ^{b),c)}	1.61 [1.28, 2.27]	1.79 [1.33, 2.27]	6.72 [2.33, NE ^{注3)}]
p値 ^{d)}	<0.0001	0.0006	—

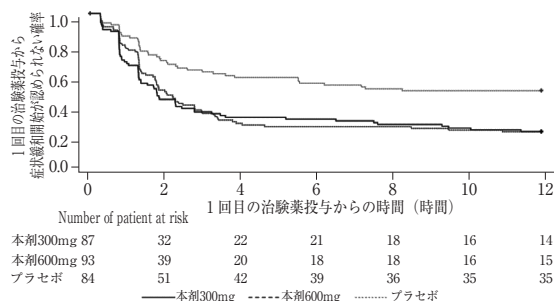
注) NE：評価不能

a) 発作発生ごとに異なる投与を受けた患者情報を集計するため、同一患者に対する異なる投与成績を各投与群において集計した。

b) 中央値 [95%信頼区間]

c) 症状緩和開始前に従来のオンデマンド治療薬を使用した場合は12時間で打ち切りとされた。欠測により評価が不能であった場合はベースライン時点で打ち切りとされた。

d) 試験全体に対し両側有意水準4.5%。Gehanスコアを応答変数、順序効果、時期効果及び治療効果を固定効果とし、順序内にネストされた患者を変数効果とした線形混合効果モデル。Bonferroni法により、各用量とプラセボの対比較に対する両側有意水準はそれぞれ2.25%とされた。



図：1回目の治験薬投与から症状緩和開始までのKaplan-Meier曲線（FAS）

副作用は、本剤300mg投与期2.3%（2/86例）、本剤600mg投与期3.2%（3/93例）に認められた。本剤群で2例以上に認められた副作用は消化不良（300mg投与期及び600mg投与期各1例）であった¹⁵⁾。

17.3 その他

17.3.1 海外第I相試験（QT/QTc評価試験）

健康成人にセベトラスタット3,000mg¹³⁾（30例）を単回経口投与した時（無作為化二重盲検クロスオーバープラセボ対照試験）、投与後3.5時間後に最高平均血漿中濃度に達した。QT間隔の増加は濃度依存的であり、QTcF変化の最大値は投与5時間後に認められ、10.4 [5.55, 15.33] msec（両側90%信頼区間の上限値）であった⁵⁾。[15.1 参照]

注）承認用法・用量は1回300mg（一日最大600mg）である。1回臨床用量の10倍、1日最大臨床用量の5倍

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

血漿カリクレイン（PKa）は、遺伝性血管性浮腫（HAE）において浮腫を引き起こすブラジキニンを遊離する高分子キニノーゲンを切断するセリンプロテアーゼである。本剤は、経口投与可能なPKa阻害剤であり、経口投与後、速やかに吸収され、PKa活性を低下させ、過剰なブラジキニン産生を抑制する。また、本剤は、PKaの阻害を介し、活性型血液凝固第XII因子及び追加のPKaを産生するカリクレイン系のフィードバック機構を阻害する¹⁶⁾。

18.2 血漿カリクレイン阻害作用

ヒト血漿より精製したカリクレインに対するセベトラスタットの結合能（Ki）は3.02nmol/Lであった¹⁷⁾（*in vitro*）。HAE患者に本剤を投与した結果、投与後15分で速やかな血漿カリクレインの95%以上の抑制が認められた¹⁸⁾。[16.8.1 参照]

18.3 高分子キニノーゲンからのブラジキニン遊離抑制作用

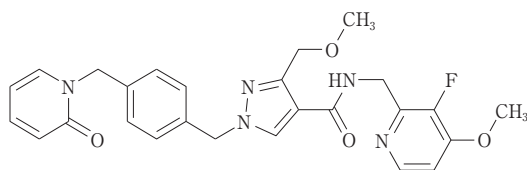
セベトラスタットはヒト血漿中の血漿カリクレインによる高分子キニノーゲン切断を用量依存的に阻害することにより、ブラジキニン遊離抑制作用を示す¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セベトラスタット（Sebetralstat）（JAN）

化学名：N-[(3-Fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)methyl]-3-(methoxymethyl)-1-[(4-[(2-oxopyridin-1(2H)-yl)methyl]phenyl)methyl]-1H-pyrazole-4-carboxamide

構造式：



分子式：C₂₆H₂₆FN₅O₄

分子量：491.51

性状：白色の固体

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。

22. 包装

1錠（ブリスター）×1

23. 主要文献

- 1) 2025年12月22日承認、CTD2.5.6.3
- 2) 2025年12月22日承認、CTD2.6.6.6
- 3) 2025年12月22日承認、CTD2.4.3.5
- 4) 2025年12月22日承認、CTD2.5.2
- 5) 2025年12月22日承認、CTD2.7.2.2.4
- 6) 2025年12月22日承認、CTD2.6.7.10
- 7) 2025年12月22日承認、CTD2.7.2.2.2
- 8) 2025年12月22日承認、CTD2.6.4.4
- 9) 2025年12月22日承認、CTD2.7.2.2.1
- 10) 2025年12月22日承認、CTD2.6.4.1, 2.6.4.5.2
- 11) 2025年12月22日承認、CTD2.7.2.3.3
- 12) 2025年12月22日承認、CTD2.7.2.2.3
- 13) 2025年12月22日承認、CTD2.6.4.7
- 14) 2025年12月22日承認、CTD2.5.4.1, 2.7.3.2.2
- 15) 2025年12月22日承認、CTD2.7.6.13.4
- 16) 2025年12月22日承認、CTD2.4.2.1
- 17) 2025年12月22日承認、CTD2.6.2.2.2
- 18) 2025年12月22日承認、CTD2.7.2.3.2

24. 文献請求先及び問い合わせ先

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号
フリーダイヤル 0120-519-874

26. 製造販売業者等

26.1 選任外国製造医薬品等製造販売業者



KalVista Pharmaceuticals Japan株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目4番1号
丸の内永楽ビルディング26F

26.2 外国製造医薬品等特例承認取得者



KalVista Pharmaceuticals Ltd.（英国）

26.3 発売元



科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込二丁目28番8号