

エンドセリン受容体拮抗薬

マシテンタン錠

劇薬
処方箋医薬品*

オプスミット®錠10mg

Opsumit® 10 mg film-coated tablets

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX00649000
販売開始	2015年6月

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 重度の肝障害のある患者 [9.3.1、16.6.2参照]
- 2.3 強いCYP3A4誘導剤（リファンピシン、セイヨウオトギリソウ含有食品、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファブチン）を投与中の患者 [10.1、16.7.5参照]
- 2.4 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	オプスミット錠10mg
有効成分	(1錠中) マシテンタン10mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、大豆レシチン、キサンタンガム

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
	⑩	⑩	
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約5.5	約2.6	約72.8
識別コード	10		

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 I 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 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。
- 5.3 本剤の使用にあたっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（PAHの臨床分類、WHO機能分類、年齢等）を十分に理解した上で、最新の治療ガイドライン等を参考に投与の要否を検討すること。

* 6. 用法及び用量

成人

通常、成人には、マシテンタンとして10mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、体重50kg以上の小児には、マシテンタンとして10mgを1日1回経口投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 他のエンドセリン受容体拮抗薬において肝酵素値上昇が認められているため、肝機能検査を必ず投与開始前に行い、投与中は、必要に応じて肝機能検査を定期的に実施すること。本剤投与中に臨床的に顕著にAST、ALT値が上昇した場合、これら肝酵素値上昇に伴いビリルビン値が基準値上限の2倍を超える場合、又はこれら肝酵素値

上昇に伴い黄疸などの肝障害の徴候を伴う場合には、本剤の投与を中止すること。[9.3.2参照]

- 8.2 ヘモグロビン減少が起こる可能性があるため、本剤の投与開始前及び投与中は必要に応じてヘモグロビン濃度を定期的に測定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。[9.1.3参照]
- 8.4 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。[9.1.2参照]

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 重度の貧血のある患者

[8.2、11.1.1参照]

9.1.2 低血圧の患者

[8.4参照]

9.1.3 肺静脈閉塞性疾患患者

本剤を投与しないことが望ましい。血管拡張薬を使用した場合に肺水腫の発現が報告されている。[8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析中の患者

臨床試験では除外されている。

9.2.2 重度の腎障害のある患者

血圧及びヘモグロビンの測定を考慮すること。低血圧及び貧血が起こる可能性がある。[16.6.3参照]

* 9. 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。類薬において重篤な肝障害の報告がある。成人を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験、小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験では除外されている。[2.2、16.6.2参照]

9.3.2 投与開始前の肝酵素（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

成人を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験、小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験では除外されている。[8.1、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤の投与に際しては、以下について説明及び指導し、妊娠する可能性のある女性には本剤投与開始前及び投与中は1カ月に1回妊娠検査を実施すること。[2.1、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
- ・投与中及び投与中止後1カ月間は確実な避妊法を用いるとともに、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。

動物実験（ラット及びウサギ）で下顎弓癒合異常及び心血管系異常などが報告されており、最小毒性量に基づく安全域はラットで約3倍未満、ウサギで約30倍未満であった。また、胚吸収増加などが報告されている。[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。動物実験（ラット）では、本剤は乳汁中に移行することが確認されている。また、母動物（ラット）に妊娠17日から分娩後20日まで経口投与した結果、出生児の体重の低値及び死亡の増加が認められている。

**9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 小児等にマシテンタンを投与する場合には、マシテンタン分散錠の電子添文も参照すること。

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

本剤は主にCYP3A4及びCYP2C9により代謝される。
[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
強いCYP3A4誘導剤 リファンピシン（リファジン）、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、カルバマゼピン（テグレトール）、フェニトイン（アレビアチン）、フェノバルビタール（フェノバル）、リファブチン（ミコブチン） [2.3、16.7.5参照]	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。	強いCYP3A4誘導作用により、本剤の曝露量を減少させる。

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 ケトコナゾール ^注 ） HIV感染症治療薬（リトナビル等） [16.7.3参照]	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。	強いCYP3A4阻害作用により、本剤の曝露量を増加させる。
中程度のCYP3A4阻害作用かつ中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール [16.7.6参照]	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。	CYP3A4阻害作用及びCYP2C9阻害作用により、本剤の曝露量を増加させる可能性がある。
CYP3A4誘導剤 エファビレンツ、モダフィニル、ルフィナミド等	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。	CYP3A4誘導作用により、本剤の曝露量を減少させる。

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 貧血（3.9%）

貧血、ヘモグロビン減少が起こる可能性がある。[8.2、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5%以上5%未満	頻度不明
** 感染症及び寄生虫症			上気道感染 ^注 ）、鼻炎 ^注 、胃腸炎 ^注 ）
血液及びリンパ系障害		血小板減少	
免疫系障害			過敏症（皮疹、蕁麻疹、血管浮腫）

	5%以上	0.5%以上5%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	片頭痛、浮動性めまい	
血管障害		潮紅、低血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻閉、呼吸困難	
胃腸障害		悪心・嘔吐、腹痛、下痢	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症/発疹	
* 生殖系および乳房障害			子宮出血増加（月経中間期出血、重度月経出血、不規則月経等）
一般・全身障害		浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、胸痛	
臨床検査		肝機能検査異常、ALT増加、AST増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少	白血球数減少

注）これらの事象は小児集団のみで副作用として特定された。

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康男性にマシテンタン600mgを単回経口投与した時、主な有害事象は、頭痛、悪心、嘔吐であった。

13.2 処置

マシテ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

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

15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1 成人を対象とした海外臨床試験において、月経障害、卵巣嚢胞、白血球減少症及び白血球減少に関する有害事象がプラセボ群では1.1%（2/184例）、0.0%（0/184例）、1.6%（4/249例）及び0.0%（0/249例）であったのに対し、マシテンタン10mg投与では5.1%（10/194例）、1.5%（3/194例）、2.5%（6/242例）及び0.8%（2/242例）であり、プラセボに比べ、マシテンタンで多く報告された。

小児を対象とした海外臨床試験に参加した2歳以上の被験者において、月経障害及び白血球数低値に関する有害事象が標準治療群では2.6%（1/38例）及び2.9%（2/69例）であったのに対し、マシテンタン群では18.4%（9/49例）及び9.7%（7/72例）であり、標準治療群に比べ、マシテンタン群で多く報告された。同試験に参加し、マシテンタンを投与した2歳未満の被験者において白血球数低値が11.1%（1/9例）に認められた。また、小児を対象とした国内臨床試験において、マシテンタンを投与した症例で白血球数低値が14.3%（1/7例）に認められた。

15.1.2 関連性は明確ではないが本剤投与後に精子数減少をみとめた症例が報告されており、本剤はヒトの精子形成に影響を及ぼすおそれがある。なお、他のエンドセリン受容体拮抗薬を服用した患者においても精子数減少が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

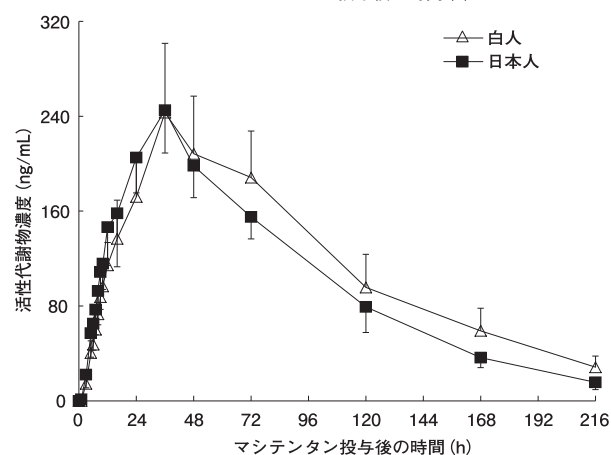
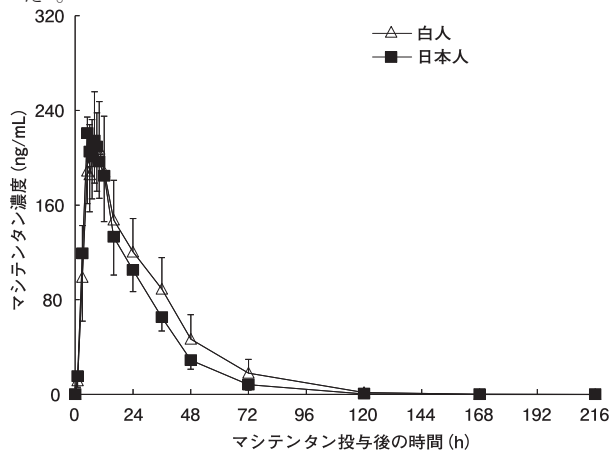
ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、精細管萎縮又は拡張が認められた。ラットの反復投与毒性試験において、可逆的な異常精子の割合の増加が認められた。イヌの反復投与毒性試験において、精子形成の低下が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人及び白人健康成人にマシテンタン10mgを単回経口投与した時、マシテンタンは速やかに吸収され、投与後5時間後に最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達した。活性代謝物は36時間後に達した。マシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、日本人と白人で大きく異ならなかった¹⁾。



健康成人にマシテンタン10mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移

健康成人にマシテンタン10mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人				
マシテンタン	239 (210, 272)	5.0 (5.0 - 10.0)	5664 (5232, 6132)	12.4 (10.5, 14.7)
活性代謝物	242 (218, 270)	36.0 (36.0 - 36.0)	22936 (20828, 25257)	41.4 (38.5, 44.5)
白人				
マシテンタン	224 (193, 260)	8.5 (5.3 - 12.0)	6665 (5326, 8340)	13.8 (11.3, 17.0)
活性代謝物	237 (197, 284)	36.0 (36.0 - 48.0)	26934 (22513, 32224)	52.6 (47.8, 57.9)

n=10、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

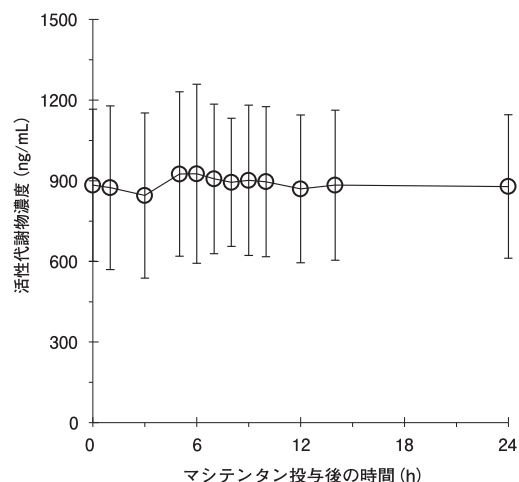
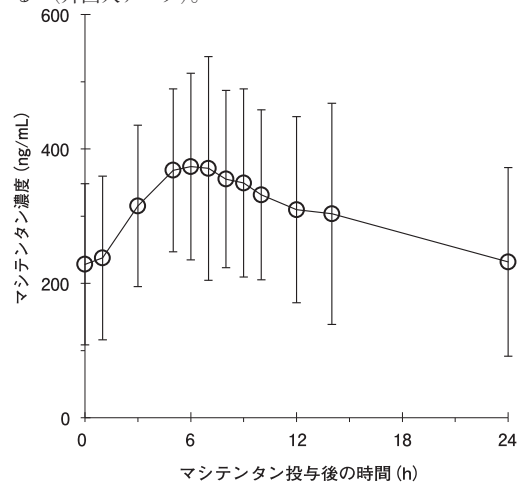
健康成人にマシテンタン10mgを10日間反復経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりである²⁾。

健康成人にマシテンタン10mgを反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
マシテンタン				
Day1	193.4 (141.0, 265.3)	6.00 (5.00 - 8.00)	2802.4 (2195.1, 3577.7)	-
Day10	291.2 (220.1, 385.3)	5.00 (5.00 - 10.00)	4190.1 (3426.2, 5124.5)	11.1 (8.8, 13.9)
活性代謝物				
Day1	173.4 (109.7, 273.9)	24.00 (16.00 - 24.00)	2562.1 (1619.3, 4054.0)	-
Day10	879.2 (780.5, 990.3)	8.50 (4.00 - 16.00)	18684.1 (15971.9, 21856.9)	46.6 (41.7, 52.1)

n=6、幾何平均値（95%信頼区間）、 t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）

肺動脈性肺高血圧症患者20例にマシテンタン10mgを1日1回少なくとも4週間以上反復経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁾（外国人データ）。



肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン10mgを反復経口投与した時の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
マシテンタン	402.4 (337.7, 479.4)	6.5 (5.0 - 14.0)	6613.3 (5440.4, 8038.9)
活性代謝物	998.6 (877.6, 1136.4)	6.5 (5.0 - 24.0)	20367.4 (17734.8, 23390.8)

n=20、幾何平均値（95%信頼区間）、 t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）

肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン10mgを1日1回24週間以上反復経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物のトラフ時血漿中濃度（n=22、平均値±標準偏差）は156±85.0ng/mL及び1100±265ng/mLであった^{4)、5)}。

2歳以上で体重50kg以上の日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者に、マシテンタン分散錠2.5mg 4錠を少なくとも10日間反復経口投与したとき、マシテンタン及び活性代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

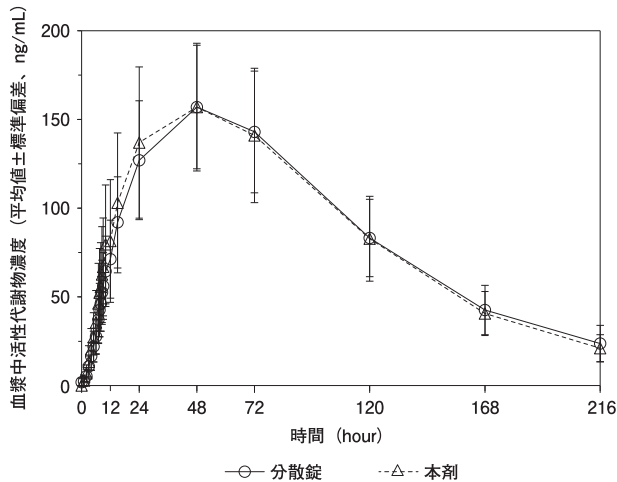
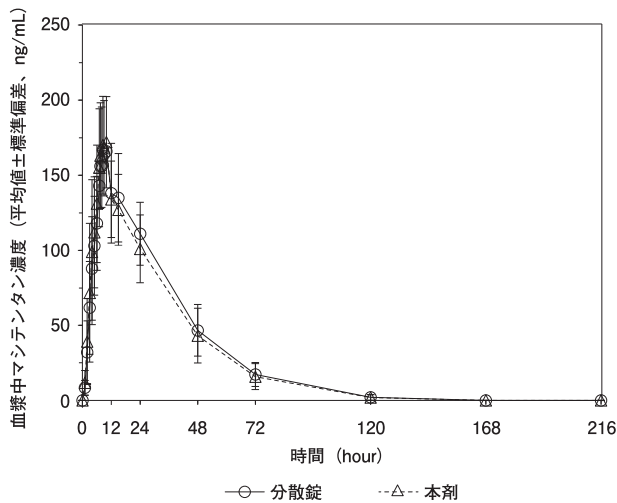
2歳以上で体重50kg以上の日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン分散錠2.5mg 4錠を反復経口投与したときのマシテンタン及び活性代謝物の薬物動態パラメータ

	Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
マシテンタン				
50kg以上	10	193	3.80	2897
活性代謝物				
50kg以上	10	764	23.50	15288

n=1

* * 16.1.3 生物学的同等性

健康成人に、マシテンタン分散錠2.5mgを4錠又は本剤10mgを空腹時に単回経口投与したときの、マシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。マシテンタン分散錠と本剤は生物学的に同等であった⁷⁾（外国人データ）。



健康成人にマシテンタン分散錠2.5mgを4錠又は本剤10mgを空腹時に単回経口投与したときのマシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度推移

健康成人にマシテンタン分散錠2.5mgを4錠又は本剤10mgを空腹時に単回経口投与したときのマシテンタン及び活性代謝物の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
マシテンタン分散錠 2.5mg 4錠				
マシテンタン (n=27) ^a	178 (41.7)	9.01 (7.50 - 12.00)	5948 (1271)	16.1 (2.7)
活性代謝物 (n=26) ^b	158 (35.9)	48.00 (23.91 - 72.20)	20047 (4529)	53.8 (9.9)
本剤				
マシテンタン (n=27)	186 (31.3)	8.51 (5.00 - 15.00)	5666 (1111)	15.7 (3.0)
活性代謝物 (n=24)	165 (42.7)	48.00 (23.97 - 72.18)	20324 (4804)	49.6 (5.7)

平均値 (標準偏差)、t_{max}は中央値 (最小値-最大値)

a : n=26 for AUC_{0-∞}

b : n=25 for t_{1/2}; n=24 for AUC_{0-∞}

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人10例にマシテンタン10mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、食後投与時のマシテンタン及び活性代謝物のAUC_{0-∞}、C_{max}は空腹時投与と同様であり、食事の影響は認められなかった⁸⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 タンパク結合率

血漿タンパク結合率は、マシテンタンは99%以上、活性代謝物は99.5%であり、主にアルブミン及びα₁-酸性糖タンパク質と結合する⁹⁾。

16.4 代謝

本剤の主要な代謝はCYP酵素、主にCYP3A4及びCYP2Cファミリー (CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19) による。活性代謝物の生成は主にCYP3A4によるものであり、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19の関与はわずかであった。薬理活性を有さない代謝物の生成は主にCYP2C9によるものであり、CYP2C8、CYP2C19及びCYP3A4の関与はわずかであった。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C-マシテンタン10mgを単回経口投与した時、投与後14日間までの放射能回収率は、尿中49.7%、糞中23.9%であった。尿中にマシテンタン及び活性代謝物は排泄されなかった¹⁰⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者での体内動態

高齢者でのマシテンタンの薬物動態は検討されていない。肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン10mgを24週間経口投与した時、年齢の増加に伴いマシテンタン及び活性代謝物のトラフ時血漿中濃度が高くなる傾向が認められた¹¹⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者における体内動態

健康成人8例及び軽度肝障害患者 (Child-Pugh分類A) 7例、中等度 (Child-Pugh分類B) 8例、重度 (Child-Pugh分類C) 8例にマシテンタン10mgを単回経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物のAUC_{0-∞}は肝障害患者で健康成人の66~94%であったが、t_{1/2}は健康成人と肝障害患者で変わらなかった¹²⁾ (外国人データ)。[2.2、9.3.1、9.3.2参照]

16.6.3 腎機能障害患者における体内動態

健康成人8例及び重度腎障害患者 (CL_{cr} = 15~29mL/分) 8例にマシテンタン10mgを単回経口投与した時、マシテンタンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は健康成人に比べ重度腎障害患者でそれぞれ11%及び24%高く、t_{1/2}は10%未満の延長であった。活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は健康成人よりも重度腎障害患者でそれぞれ39%及び58%高く、t_{1/2}は約32%延長した¹²⁾ (外国人データ)。[9.2.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

健康成人14例に、マシテンタン10mgとワルファリン25mgを併用投与した時、マシテンタンの薬物動態にワルファリンは影響を与えなかった。また、マシテンタンはワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった¹³⁾ (外国人データ)。

16.7.2 シルデナフィル

健康成人12例に、マシテンタン10mgとシルデナフィル20mgを併用投与した時、マシテンタンの薬物動態にシルデナフィルは影響を与えなかった。また、マシテンタンはシルデナフィルの薬物動態に影響を与えなかった¹⁴⁾ (外国人データ)。

16.7.3 ケトコナゾール

健康成人12例に、ケトコナゾール400mg反復投与時にマシテンタン10mgを併用した結果、マシテンタンのC_{max}、t_{max}及びt_{1/2}が増加し、AUC_{0-∞}は約2倍に増加した。活性代謝物のC_{max}は51%、AUC_{0-∞}は26%減少し、t_{max}は48時間から72時間に延長した¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 シクロスポリン

健康成人10例に、マシテンタン10mg反復投与時にシクロスポリン100mgを併用した結果、マシテンタンのAUC_τ及びC_{trough}はそれぞれ10%及び38%増加したが、活性代謝物のAUC_τ及びC_{trough}に対する影響は認められなかった¹⁶⁾ (外国人データ)。

16.7.5 リファンピシン

健康成人10例に、マシテンタン10mg反復投与時にリファンピシン600mgを併用した結果、マシテンタンのAUC_τ及びC_{trough}はそれぞれ79%及び93%減少した。活性代謝物のC_{trough}は17%減少したが、AUC_τに対する影響は認められなかった¹⁶⁾ (外国人データ)。[2.3、10.1参照]

16.7.6 フルコナゾール

生理学的薬物動態モデルによる解析の結果、マシテンタン10mg単剤投与時に比べてフルコナゾール400mg/日の併用時では、マシテンタンのAUC及びC_{max}がそれぞれ約3.8倍及び約1.3倍になることが推定された。活性代謝物のAUC及びC_{max}はそれぞれ約1.0倍及び約0.6倍になることが推定された。[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/Ⅲ相試験 (成人)

肺動脈性肺高血圧症患者30例を対象に、マシテンタン10mgを1日1回24週間投与した結果、肺血管抵抗では、ベースラインと比べて39.5%低下し、投与前後で有意な改善が認められた。さらに、6分間歩行距離、WHO機能分類がベースラインから改善した。

投与24週後のベースラインからの変化

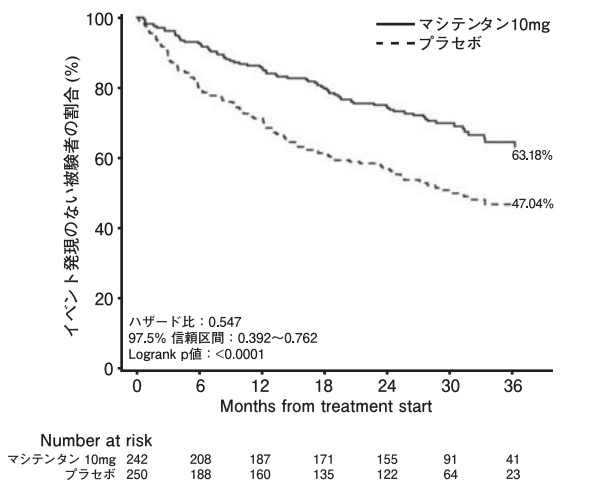
	マシテンタン10mg
肺血管抵抗 平均値±標準偏差 (dyn·sec/cm ⁵) 変化率 ^(E) 幾何平均値 (95%信頼区間) (%)	n=28 -250±230 60.5 (52.4, 69.9)
6分間歩行距離 平均値±標準偏差 (m)	n=30 66±81
WHO機能分類の改善	13例/30例 (43.3%)

注) ベースラインを100とした場合のマシテンタン投与後の値の百分率

安全性解析対象症例30例中21例 (70.0%) 41件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛9例 (30.0%)、潮紅7例 (23.3%)、貧血、浮腫及び末梢性浮腫が各2例 (6.7%) であった^{4)、5)}。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (成人)

肺動脈性肺高血圧症患者742例に、プラセボ、マシテンタン3mg又は10mgを盲検下長期投与するプラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。最初のmorbidity/mortality^(E)の発現のプラセボに対するハザード比は、マシテンタン10mgでは0.547 (97.5%信頼区間: 0.392~0.762、logrank p<0.0001) であり、マシテンタン10mgの投与で45%のmorbidity/mortalityイベント発現リスク減少効果が認められた。



最初に起こったmorbidity/mortalityのKaplan-Meier曲線

注) morbidity/mortalityの定義：死亡、重大な合併症イベント（心房中隔切開術、肺移植、プロスタノイドの静脈内投与又は皮下投与の開始）又は、その他の肺動脈性肺高血圧症悪化（次のすべてを満たす：6分間歩行距離が投与前から15%以上短縮、肺動脈性肺高血圧症の症状の悪化、追加的な肺動脈性肺高血圧症治療薬の開始）

さらに、表に示すとおり投与6カ月後に肺血管抵抗、6分間歩行距離及びWHO機能分類の改善が認められた。

投与6カ月後のベースラインからの変化

	プラセボ	マシテンタン10mg
肺血管抵抗		
平均値±標準偏差（dyn·sec/cm ⁵ ）	n=50 156±353	n=48 -226±395
変化率 ^{注1)}	115.8	71.3
幾何平均値（95%信頼区間）（%）	(104.7, 128.1)	(62.4, 81.4)
6分間歩行距離		
平均値±標準偏差（m）	n=249 -9.4±100.59	n=242 12.5±83.54
治療効果 ^{注2)}	-	22.0
WHO機能分類の改善		
治療効果 ^{注3)}	32例/249例 (12.9%) -	54例/242例 (22.3%) 1.74

注1) ベースラインを100とした場合のマシテンタン投与後の値の百分率

注2) 治療効果：プラセボとの差

注3) 治療効果：プラセボに対するリスク比

安全性解析対象症例242例中56例（23.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛12例（5.0%）、貧血9例（3.7%）、浮動性めまい及び末梢性浮腫が各6例（2.5%）であった^{17)、18)}。また、基準値上限の8倍を超える肝酵素（AST、ALT）値上昇の発現率がプラセボ群では0.4%であったのに対し、マシテンタン10mg投与では2.1%であった。

* * 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

生後3カ月以上15歳未満の肺動脈性肺高血圧症患者7例を対象に、マシテンタン分散錠を年齢及び体重区分に応じて1.0mg（生後6カ月未満）、2.5mg（生後6カ月以上2歳未満）、3.5、5.0、7.5又は10mg（2歳以上で体重15kg未満、15～25kg、25～50kg又は50kg以上）を1日1回52週間投与した^{注1)}ときの有効性、安全性、及び薬物動態を評価した。ベースライン時のWHO機能分類の内訳はクラスⅡが3例^{注2)}、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3例、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が4例であった。

主要有効性評価項目である投与24週時の肺血管抵抗係数（PVRI）の各症例の成績は以下のとおりであり、ベースラインからの変化率の幾何平均値 [95%信頼区間] は59.43 [32.019, 110.303] %であった¹⁹⁾。

ベースラインから投与24週時までの肺血管抵抗係数の変化

年齢	PVRI (Wood 単位・m ²)		
	ベースライン	投与24週時	変化量
21カ月	5.3	2.7 ^{注3)}	-2.6
22カ月	6.7	1.3	-5.4
30カ月	4.9	1.5	-3.3
3歳	4.5	4.9	0.4
9歳	12.3	12.1	-0.2
11歳	17.7	20.6	2.8
13歳	15.0	10.0	-5.0

注1) 本剤の小児に対する承認用量は、50kg以上の患者のみ対象としている。

注2) 4歳超の患者3例でのみ評価された。

注3) 投与40週時に評価された。

安全性解析対象症例7例に副作用は認められなかった。

* * 17.1.4 海外第Ⅲ相試験（小児）

生後1カ月以上18歳未満の肺動脈性肺高血圧症患者157例を対象に、標準治療（SoC）^{注1)}を対照として、マシテンタン分散錠を

年齢及び体重区分に応じて1.0mg（生後6カ月未満）、2.5mg（生後6カ月以上2歳未満）、3.5、5.0、7.5又は10mg（2歳以上で体重15kg未満、15～25kg、25～50kg又は50kg以上）で1日1回投与した^{注2)}。本試験は薬物動態の評価を主目的に実施し、安全性のデータも得られている。

本試験には1歳以上2歳未満の患者9例（全例マシテンタン分散錠群）、2歳以上の患者148例（マシテンタン分散錠群73例、SoC群75例）が組み入れられた²⁰⁾。

注1) マシテンタン及びプロスタグランジン₂系注射剤を除く肺動脈性肺高血圧症治療薬の単剤投与又は2剤併用投与。

注2) 本剤の小児に対する承認用量は、50kg以上の患者のみ対象としている。

安全性解析対象症例のうちマシテンタン分散錠群の81例中15例（18.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、ヘモグロビン減少3例（3.7%）、頭痛2例（2.5%）、貧血2例（2.5%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

マシテンタンはET_A及びET_B受容体に対して拮抗作用を示し、¹²⁵I-ET-1結合に対するIC₅₀値（平均値±標準誤差）はそれぞれ0.49±0.07nM及び391±49nMであった。活性代謝物もマシテンタンと同様の拮抗作用を示し、そのIC₅₀値はそれぞれ3.4±0.20nM及び987±92nMであった^{21)、22)}。

18.2 血管収縮の阻害

マシテンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のエンドセリン（ET）-1刺激誘発収縮（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刺激誘発収縮（ET_B受容体媒介性）を阻害し、そのpA₂値はそれぞれ7.6±0.2（ET_A受容体）及び5.9±0.2（ET_B受容体）であった²¹⁾。

18.3 病態モデルに対する作用

18.3.1 肺高血圧モデル

マシテンタンはモノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおいて、心拍数に影響することなく平均肺動脈圧を低下させ、また、肺動脈肥大及び右室肥大を抑制した。さらに、生存率を改善した^{21)、23)}。

18.3.2 高血圧モデル

マシテンタンはDahl食塩感受性（Dahl-S）高血圧ラット及び酢酸デオキシコルチコステロン（DOCA）食塩高血圧ラットにおいて、心拍数に影響することなく平均動脈圧を低下させた^{21)、24)}。

18.3.3 肺線維症モデル

マシテンタンはブレオマイシン誘発肺線維症ラットにおいて、右室肥大及び肺ヒドロキシプロリン含量を抑制した²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：マシテンタン（Macitentan）

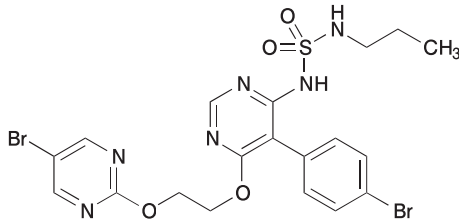
化学名：*N*-[5-(4-Bromophenyl)-6-yl]-2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy] pyrimidin-4-yl]-*N'*-propylsulfuric diamide

分子式：C₁₉H₂₀Br₂N₆O₄S

分子量：588.27

性状：白色の結晶性の粉末である。ジクロロメタンに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトン、アセトニトリル及び酢酸エチルにやや溶けやすく、メタノール及びエタノールに溶けにくく、イソプロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



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

30錠 [15錠（PTP）×2]

23. 主要文献

- Bruderer S, et al. : Pharmacology. 2013 ; 91 (5-6) : 331-338
- 社内資料：日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
- 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした継続投与試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
- 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Ⅱ/Ⅲ相試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
- Tahara N, et al. : Circ J. 2016 ; 80 : 1478-1483
- * * 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（67896062PAH3001試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.2.2.1）

- * * 7) 社内資料：外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（67896062PAH1010試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.1.2.1）
- 8) 社内資料：健康成人男性を対象とした食事の影響の検討（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
- 9) 社内資料：血漿タンパク結合及び赤血球中への移行の検討（2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3）
- 10) Bruderer S, et al. : Xenobiotica. 2012 ; 42 : 901-910
- 11) 社内資料：血漿中濃度に及ぼす年齢の影響（2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3）
- 12) Sidharta PN, et al. : J Clin Pharmacol. 2014 ; 54 (3) : 291-300
- 13) 社内資料：健康成人男性を対象としたワルファリンとの薬物相互作用の検討（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
- 14) 社内資料：健康成人男性を対象としたシルデナフィルとの薬物相互作用の検討（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
- 15) Atsmon J, et al. : Clin Pharmacokinet. 2013 ; 52 (8) : 685-692
- 16) Bruderer S, et al. : AAPS J. 2012 ; 14 : 68-78
- 17) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
- 18) Pulido T, et al. : NEJM. 2013 ; 369 : 809-818
- * * 19) 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（67896062PAH3001試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.3.2.1）
- * * 20) 社内資料：外国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（AC-055-312試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.3.2.2）
- 21) Iglarz M, et al. : JPET. 2008 ; 327 : 736-745
- 22) 社内資料：ET受容体へのET-1結合試験（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
- 23) 社内資料：モノクロタリン誘発肺高血圧ラットモデルを用いた検討（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
- 24) 社内資料：高血圧ラットモデルを用いた検討（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
- 25) 社内資料：プレオマイシン誘発肺線維症ラットモデルを用いた検討（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）

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（輸入）

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

26.2 販売提携先

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14