

オプスミット錠 10 mg
(マシテンタン (ACT-064992))

CTD 第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.2 緒言

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

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は肺循環の広範なりモデリングにより動脈内腔の狭窄及び血流を介した血管拡張障害を生じる血管障害である（Pietra 2004）。肺動脈圧及び肺血管抵抗（PVR）が増大することにより右室から肺への血液拍出能が低下し、息切れや身体能力の低下が生じる。最終的には右心不全を生じて死に至る進行性の疾患である。

近年では、本疾患の発症機序に基づき、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）、プロスタサイクリン誘導体、ホスホジエステラーゼ-5 阻害剤などによる治療が可能になり、治療環境は大きく改善した。しかし、依然として肺移植以外に完治させる方法はなく、PAH の治療の目標は肺移植やプロスタノイド製剤の持続点滴に至る前に経口剤にて病態をいかにコントロールし、WHO 機能分類（WHO FC）を II 又は I の状態に改善すること、若しくは II 又は I の患者がその状態を保持することにある（McLaughlin 2013、Barst 2009）。しかし、病態のコントロールが不能な症例は存在し、より重症の右心不全を引き起こし死に至る場合もある。すなわち、PAH は致死的疾患であり生命予後を改善する治療薬の開発が強く望まれている。

マシテンタンは新規の経口 ERA であり、ET_A 及び ET_B 受容体の両方を阻害するデュアル拮抗薬である。PAH 治療薬の中でマシテンタンは、真のエンドポイントである臨床的悪化の抑制を主要評価としてプラセボとの比較により有効性を証明した初めての薬剤であり、この結果を以って、第 5 回肺高血圧症世界シンポジウム（於：ニース）で採択された治療アルゴリズムにおいて、生命予後を改善する薬剤として推奨され（Galiè 2013）、2014 年 4 月現在、米国、欧州、カナダ、オーストラリア及びスイスにて PAH 治療薬として承認されている。また、マシテンタンは有効性に優れ、他の ERA で問題となる肝酵素上昇や、水分貯留に関連した浮腫の懸念がほとんどなく、薬物相互作用が少ないことが特徴であり、かつ副作用などの問題点を改善した薬剤である。

本邦では日本人 PAH 患者を対象とし、投与量を 1 日 1 回 10 mg とした試験が実施され、投与 24 週後の PVR は治験薬投与前と比べて有意に改善した。さらに他の肺血行動態パラメータも改善又は維持し、投与 24 週後の 6MWD の延長及び WHO FC の改善といった副次的評価項目も本剤の良好な効果が示された。また、安全性プロファイルも海外試験と大きな違いはなかった。

このような結果を踏まえ、本剤は日本人 PAH 患者でも有効性に優れ、副作用の低減が期待できる考え、本剤の製造販売承認申請に至った。予定する効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

【用法・用量】

通常、成人には、マシテンタンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[Barst 2009] Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54(1 Suppl S): S78-84.

[Galiè 2013] Galiè N, Corris P, Frost A, Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:D60-72

[[McLaughlin 2013](#)] McLaughlin V, Gaine S, Howard L, et al Treatment Goals of Pulmonary Hypertension
J Am Coll Cardiol 2013;62:D73–81

[[Pietra 2004](#)] Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic Assessment of Vasculopathies in Pulmonary
Hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:25S–32S