オプスミット小児用分散錠 1 mg
オプスミット小児用分散錠 2.5 mg
オプスミット錠 10 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯を CTD 第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本申請に関する品質試験及び臨床試験の一覧をそれぞれ，表 1.5-2 及び表 1.5-3 に示す。今回の承認申請に際して新たに実施した原薬の品質に関する試験及び非臨床試験はない。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果
肺動脈性肺高血圧症（PAH）の臨床的／病態生理学的側面及び治療の現状，並びに本薬開発の科学的根拠	2.5.1.2 開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3 臨床開発経緯
申請効能又は効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質試験の一覧

試験項目		実施時期
規格及び試験方法，分析法バリデーション		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
安定性	製剤	20[redacted]年[redacted]月～継続中*

*2025 年 6 月時点

表 1.5-3 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
1	海外	健康成人	67896062PAH1010（評価資料）	2022 年 6 月 23 日～2022 年 10 月 3 日
1	海外	健康成人	67896062PAH1008（参考資料）	2021 年 7 月 8 日～2021 年 10 月 5 日
3	海外	外国人小児 PAH 患者	AC-055-312（TOMORROW 試験）（評価資料）	2017 年 10 月 24 日～継続中*
3	日本	日本人小児 PAH 患者	67896062PAH3001（評価資料）	2022 年 11 月 14 日～2025 年 3 月 5 日

*2025 年 6 月時点

1.6 外国における使用状況等に関する資料

マシテンタンの肺動脈性肺高血圧症を適応とした小児用法・用量について，2024 年 9 月に欧州で初めて承認され，2025 年 8 月現在，欧州を含む 32 の国又は地域で承認を取得している。

次頁に，本剤の企業中核データシート（CCDS）及び欧州の添付文書を添付する。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Macitentan

Film-coated tablet
Dispersible tablet

[redacted] 20[redacted]
Version [redacted]

[redacted]

非公表のため、以下２～３１頁を省略

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Opsumit 10 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 10 mg macitentan.

Excipients with known effect

Each film-coated tablet contains approximately 37 mg of lactose (as monohydrate) and approximately 0.06 mg of soya bean lecithin (E322).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

5.5 mm, round, biconvex, white to off-white film-coated tablets, debossed with “10” on both sides.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Adults

Opsumit, as monotherapy or in combination, is indicated for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in adult patients of WHO Functional Class (FC) II to III (see section 5.1).

Paediatric population

Opsumit, as monotherapy or in combination, is indicated for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in paediatric patients aged less than 18 years and bodyweight ≥ 40 kg with WHO Functional Class (FC) II to III (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of PAH.

Posology

Adults and paediatric patients aged less than 18 years of age weighing at least 40 kg
The recommended dose is 10 mg once daily. Opsumit should be taken every day at about the same time.

If the patient misses a dose of Opsumit, the patient should be told to take it as soon as possible and then take the next dose at the regularly scheduled time. The patient should be told not to take two doses at the same time if a dose has been missed.

The 10 mg film-coated tablets are only recommended in paediatric patients weighing at least 40 kg. For paediatric patients weighing less than 40 kg, a lower strength of dispersible tablets of 2.5 mg is available. Please refer to the Opsumit dispersible tablets Summary of Product Characteristics.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required in patients over the age of 65 years (see section 5.2).

Hepatic impairment
Based on pharmacokinetic (PK) data, no dose adjustment is required in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). However, there is no clinical experience with the use of macitentan in PAH patients with moderate or severe hepatic impairment. Opsumit must not be initiated in patients with severe hepatic impairment, or clinically significant elevated hepatic aminotransferases (greater than 3 times the Upper Limit of Normal (> 3 × ULN); see sections 4.3 and 4.4).

Renal impairment
Based on PK data, no dose adjustment is required in patients with renal impairment. There is no clinical experience with the use of macitentan in PAH patients with severe renal impairment. The use of Opsumit is not recommended in patients undergoing dialysis (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
Dosing and efficacy of macitentan in children below 2 years of age have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

The film-coated tablets are not breakable and are to be swallowed whole, with water. They may be taken with or without food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, soya or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Pregnancy (see section 4.6).
- Women of childbearing potential who are not using reliable contraception (see sections 4.4 and 4.6).
- Breastfeeding (see section 4.6).
- Patients with severe hepatic impairment (with or without cirrhosis) (see section 4.2).
- Baseline values of hepatic aminotransferases (aspartate aminotransferases (AST) and/or alanine aminotransferases (ALT) > 3 × ULN) (see sections 4.2 and 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

The benefit/risk balance of macitentan has not been established in patients with WHO class I functional status of pulmonary arterial hypertension.

Liver function

Elevations of liver aminotransferases (AST, ALT) have been associated with PAH and with endothelin receptor antagonists (ERAs). Opsumit is not to be initiated in patients with severe hepatic impairment or elevated aminotransferases (> 3 × ULN) (see sections 4.2 and 4.3) and is not recommended in patients with moderate hepatic impairment. Liver enzyme tests should be obtained prior to initiation of Opsumit.

Patients should be monitored for signs of hepatic injury and monthly monitoring of ALT and AST is recommended. If sustained, unexplained, clinically relevant aminotransferase elevations occur, or if elevations are accompanied by an increase in bilirubin > 2 × ULN, or by clinical symptoms of liver injury (e.g., jaundice), Opsumit treatment should be discontinued.

Reinitiation of Opsumit may be considered following the return of hepatic enzyme levels to within the normal range in patients who have not experienced clinical symptoms of liver injury. The advice of a hepatologist is recommended.

Haemoglobin concentration

Decrease in haemoglobin concentrations has been associated with endothelin receptor antagonists (ERAs) including macitentan (see section 4.8). In placebo-controlled studies, macitentan-related decreases in haemoglobin concentration were not progressive, stabilised after the first 4–12 weeks of treatment and remained stable during chronic treatment. Cases of anaemia requiring blood cell transfusion have been reported with macitentan and other ERAs. Initiation of Opsumit is not recommended in patients with severe anaemia. It is recommended that haemoglobin concentrations be measured prior to initiation of treatment and tests repeated during treatment as clinically indicated.

Pulmonary veno-occlusive disease

Cases of pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclins) when used in patients with pulmonary veno-occlusive disease. Consequently, if signs of pulmonary oedema occur when macitentan is administered in patients with PAH, the possibility of pulmonary veno-occlusive disease should be considered.

Use in women of childbearing potential

Opsumit treatment should only be initiated in women of childbearing potential when the absence of pregnancy has been verified, appropriate advice on contraception provided, and reliable contraception is practised (see sections 4.3 and 4.6). Women should not become pregnant for 1 month after discontinuation of Opsumit. Monthly pregnancy tests during treatment with Opsumit are recommended to allow the early detection of pregnancy.

Concomitant use with strong CYP3A4 inducers

In the presence of strong CYP3A4 inducers reduced efficacy of macitentan could occur. The combination of macitentan with strong CYP3A4 inducers (e.g., rifampicin, St. John's wort, carbamazepine, and phenytoin) should be avoided (see section 4.5).

Concomitant use with strong CYP3A4 inhibitors

Caution should be exercised when macitentan is administered concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, ketoconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, ritonavir, and saquinavir) (see section 4.5).

Concomitant use with moderate dual or combined CYP3A4 and CYP2C9 inhibitors

Caution should be exercised when macitentan is administered concomitantly with moderate dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 (e.g., fluconazole and amiodarone) (see section 4.5).

Caution should also be exercised when macitentan is administered concomitantly with both a moderate CYP3A4 inhibitor (e.g., ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, verapamil) and moderate CYP2C9 inhibitor (e.g., miconazole, piperine) (see section 4.5).

Renal impairment

Patients with renal impairment may run a higher risk of experiencing hypotension and anaemia during treatment with macitentan. Therefore, monitoring of blood pressure and haemoglobin should be considered. There is no clinical experience with the use of macitentan in PAH patients with severe renal impairment. Caution is recommended in this population. There is no experience with the use of

macitentan in patients undergoing dialysis, therefore Opsumit is not recommended in this population (see sections 4.2 and 5.2).

Excipients with known effects

Opsumit contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Opsumit contains soya bean lecithin. If a patient is hypersensitive to soya, Opsumit must not be used (see section 4.3).

Other excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In vitro studies

The cytochrome P450 CYP3A4 is the main enzyme involved in the metabolism of macitentan and in the formation of its active metabolite, with minor contribution from CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 enzymes (see section 5.2). Macitentan and its active metabolite do not have clinically relevant inhibitory or inducing effects on cytochrome P450 enzymes.

Macitentan and its active metabolite are not inhibitors of hepatic or renal uptake transporters at clinically relevant concentrations, including the organic anion transporting polypeptides (OATP1B1 and OATP1B3). Macitentan and its active metabolite are not relevant substrates of OATP1B1 and OATP1B3 but enter the liver by passive diffusion.

Macitentan and its active metabolite are not inhibitors of hepatic or renal efflux pumps at clinically relevant concentrations, including the multi-drug resistance protein (P-gp, MDR-1) and multidrug and toxin extrusion transporters (MATE1 and MATE2-K). Macitentan is not a substrate for P-gp/MDR-1.

At clinically relevant concentrations, macitentan and its active metabolite do not interact with proteins involved in hepatic bile salt transport, i.e., the bile salt export pump (BSEP) and the sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP).

In vivo studies

Strong CYP3A4 inducers
Concomitant treatment with rifampicin 600 mg daily, a potent inducer of CYP3A4, reduced the steady-state exposure to macitentan by 79% but did not affect the exposure to the active metabolite. Reduced efficacy of macitentan in the presence of a potent inducer of CYP3A4 such as rifampicin should be considered. The combination of macitentan with strong CYP3A4 inducers should be avoided (see section 4.4).

Ketoconazole
In the presence of ketoconazole 400 mg once daily, a strong CYP3A4 inhibitor, exposure to macitentan increased approximately 2-fold. The predicted increase was approximately 3-fold in the presence of ketoconazole 200 mg twice daily using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling. The uncertainties of such modelling should be considered. Exposure to the active metabolite of macitentan was reduced by 26%. Caution should be exercised when macitentan is administered concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors (see section 4.4).

Fluconazole
In the presence of fluconazole 400 mg daily, a moderate dual inhibitor of CYP3A4 and CYP2C9, exposure to macitentan may increase approximately 3.8-fold based on PBPK modelling. However, there was no clinically relevant change in exposure to the active metabolite of macitentan. The uncertainties of such modelling should be considered. Caution should be exercised when macitentan is administered concomitantly with moderate dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 (e.g., fluconazole and amiodarone) (see section 4.4).

Caution should also be exercised when macitentan is administered concomitantly with both a moderate CYP3A4 inhibitor (e.g., ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, verapamil) and moderate CYP2C9 inhibitor (e.g., miconazole, piperine) (see section 4.4).

Warfarin
Macitentan given as multiple doses of 10 mg once daily had no effect on exposure to S-warfarin (CYP2C9 substrate) or R-warfarin (CYP3A4 substrate) after a single dose of 25 mg warfarin. The pharmacodynamic effect of warfarin on International Normalised Ratio (INR) was not affected by macitentan. The pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite were not affected by warfarin.

Sildenafil
At steady-state, the exposure to sildenafil 20 mg three times a day was increased by 15% during concomitant administration of macitentan 10 mg once daily. Sildenafil, a CYP3A4 substrate, did not affect the pharmacokinetics of macitentan, while there was a 15% reduction in the exposure to the active metabolite of macitentan. These changes are not considered clinically relevant. In a placebo-controlled trial in patients with PAH, the efficacy and safety of macitentan in combination with sildenafil were demonstrated.

Cyclosporine A
Concomitant treatment with cyclosporine A 100 mg twice daily, a combined CYP3A4 and OATP inhibitor, did not alter the steady-state exposure to macitentan and its active metabolite to a clinically relevant extent.

Hormonal contraceptives
Macitentan 10 mg once daily did not affect the pharmacokinetics of an oral contraceptive (norethisterone 1 mg and ethinyl estradiol 35 µg).

Breast cancer resistance protein (BCRP) substrate drugs
Macitentan 10 mg once daily did not affect the pharmacokinetics of a BCRP substrate drug (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Use in women of childbearing potential/Contraception in males and females

Opsumit treatment should only be initiated in women of childbearing potential when the absence of pregnancy has been verified, appropriate advice on contraception provided, and reliable contraception is practised (see sections 4.3 and 4.4). Women should not become pregnant for 1 month after discontinuation of Opsumit. Monthly pregnancy tests during treatment with Opsumit are recommended to allow the early detection of pregnancy.

Pregnancy

There are no data from the use of macitentan in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is still unknown. Opsumit is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential who are not using reliable contraception (see section 4.3).

Breastfeeding

It is unknown whether macitentan is excreted in human milk. In rats, macitentan and its metabolites are excreted into milk during lactation (see section 5.3). A risk to the breastfeeding child cannot be excluded. Opsumit is contraindicated during breastfeeding (see section 4.3).

Male fertility

The development of testicular tubular atrophy in male animals was observed after treatment with macitentan (see section 5.3). Decreases in sperm count have been observed in patients taking ERAs. Macitentan, like other ERAs, may have an adverse effect on spermatogenesis in men.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Macitentan has minor influence on the ability to drive and use machines. No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, undesirable effects may occur (e.g., headache, hypotension) that may influence the ability to drive and use machines (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile.

The most commonly reported adverse reactions in the SERAPHIN study were nasopharyngitis (14%), headache (13.6%) and anaemia (13.2%, see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

The safety of macitentan has been evaluated in a long-term placebo-controlled trial of 742 adult and adolescent patients with symptomatic PAH (SERAPHIN study). The mean treatment duration was 103.9 weeks in the macitentan 10 mg group, and 85.3 weeks in the placebo group. Adverse reactions associated with macitentan obtained from this clinical study are tabulated below. Post-marketing adverse reactions are also included.

Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Very common	Nasopharyngitis
	Very common	Bronchitis
	Common	Pharyngitis
	Common	Influenza
	Common	Urinary tract infection
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Anaemia, haemoglobin decrease[5]
	Common	Leukopenia[6]
	Common	Thrombocytopenia[7]
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity reactions (e.g., angioedema, pruritus, rash)[1]
Nervous system disorders	Very common	Headache
Vascular disorders	Common	Hypotension[2], flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Nasal congestion[1]
Hepatobiliary disorders	Common	Aminotransferase elevations[4]
Reproductive system and breast disorders	Common	Increased uterine bleeding[8]
General disorders and administration site conditions	Very common	Oedema, fluid retention[3]

[1] Data derived from pooled placebo-controlled studies.

[8] Includes PTs of heavy menstrual bleeding, abnormal uterine bleeding, intermenstrual bleeding, uterine/vaginal haemorrhage, polymennorhoea and menstruation irregular. Frequency based on exposure in females.

Description of selected adverse reactions

[2] Hypotension has been associated with the use of ERAs including macitentan. In SERAPHIN, a long-term double-blind study in patients with PAH, hypotension was reported for 7.0% and 4.4% of patients on macitentan 10 mg and placebo, respectively. This corresponded to 3.5 events / 100 patient-years on macitentan 10 mg compared to 2.7 events / 100 patient-years on placebo.

[3] Oedema/fluid retention has been associated with the use of ERAs including macitentan. In SERAPHIN, a long-term double-blind study in patients with PAH, the incidence of oedema AEs in the macitentan 10 mg and placebo treatment groups was 21.9% and 20.5%, respectively. In a double-blind study in adult patients with idiopathic pulmonary fibrosis, the incidence of peripheral oedema AEs in the macitentan and placebo treatment groups was 11.8% and 6.8%, respectively. In two double-blind clinical studies in adult patients with digital ulcers associated with systemic sclerosis, the incidences of peripheral oedema AEs ranged from 13.4% to 16.1% in the macitentan 10 mg groups and from 6.2% to 4.5% in the placebo groups.

Laboratory abnormalities

[4] Liver aminotransferases

The incidence of aminotransferase elevations (ALT/AST) > 3 × ULN was 3.4% on macitentan 10 mg and 4.5% on placebo in SERAPHIN, a double-blind study in patients with PAH. Elevations > 5 × ULN occurred in 2.5% of patients on macitentan 10 mg versus 2% of patients on placebo.

[5] Haemoglobin

In SERAPHIN, a double-blind study in patients with PAH, macitentan 10 mg was associated with a mean decrease in haemoglobin versus placebo of 1 g/dL. A decrease from baseline in haemoglobin concentration to below 10 g/dL was reported in 8.7% of patients treated with macitentan 10 mg and 3.4% of placebo-treated patients.

[6] White blood cells

In SERAPHIN, a double-blind study in patients with PAH, macitentan 10 mg was associated with a decrease in mean leucocyte count from baseline of 0.7×10^9/L versus no change in placebo-treated patients.

[7] Platelets

In SERAPHIN, a double-blind study in patients with PAH, macitentan 10 mg was associated with a decrease in mean platelet count of 17×10^9/L, versus a mean decrease of 11×10^9/L in placebo-treated patients.

Long-term safety

Of the 742 patients who participated in the pivotal SERAPHIN double-blind study, 550 patients entered a long-term open-label (OL) extension study. (The OL cohort included 182 patients who continued on macitentan 10 mg and 368 patients who received placebo or macitentan 3 mg and crossed over to macitentan 10 mg.)

Long-term follow-up of these 550 patients for a median exposure of 3.3 years and a maximum exposure of 10.9 years showed a safety profile that was consistent as described above during the SERAPHIN double-blind phase.

Paediatric population (aged ≥ 2 years to less than 18 years)

The safety of macitentan was evaluated in TOMORROW, a Phase 3 study in paediatric patients with PAH. A total of 72 patients aged ≥ 2 years to less than 18 years were randomised and received Opsumit. The mean age at enrolment was 10.5 years (range 2.1 years-17.9 years). The median duration of treatment in the randomised study was 168.4 weeks (range 12.9 weeks-312.4 weeks) in the Opsumit arm.

Overall, the safety profile in this paediatric population was consistent with that observed in the adult population. In addition to the adverse reactions tabulated above, the following paediatric adverse reactions were reported: upper respiratory tract infection (31.9%), rhinitis (8.3%), and gastroenteritis (11.1%).

Paediatric population (aged ≥ 1 month to less than 2 years)

An additional 11 patients, aged ≥ 1 month to less than 2 years old were enroled to receive Opsumit without randomisation, 9 patients from the open-label arm of the TOMORROW study and 2 Japanese patients from the PAH3001 study. At enrolment, the age range of the patients from the TOMORROW study was 1.2 years to 1.9 years and the median duration of treatment was 37.1 weeks (range 7.0-72.9 weeks). At enrolment, the ages of the 2 patients from PAH3001 were 21 months and 22 months.

Overall, the safety profile in this paediatric population was consistent with that observed in the adult population and paediatric population aged ≥ 2 years to less than 18 years, however, very limited clinical safety data are available to establish a robust safety conclusion in paediatric population below 2 years.

The safety of macitentan in children below 2 years of age has not been established (see section 4.2).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Macitentan has been administered as a single dose of up to 600 mg to healthy adult subjects. Adverse reactions of headache, nausea, and vomiting were observed. In the event of an overdose, standard supportive measures must be taken, as required. Due to the high degree of protein binding of macitentan, dialysis is unlikely to be effective.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: anti-hypertensives, anti-hypertensives for pulmonary arterial hypertension. ATC code: C02KX04.

Mechanism of action

Endothelin (ET)-1 and its receptors (ET_A and ET_B) mediate a variety of effects such as vasoconstriction, fibrosis, proliferation, hypertrophy, and inflammation. In disease conditions such as PAH, the local ET system is upregulated and is involved in vascular hypertrophy and in organ damage.

Macitentan is an orally active potent endothelin receptor antagonist, active on both ET_A and ET_B receptors and approximately 100-fold more selective for ET_A as compared to ET_B *in vitro*. Macitentan displays high affinity and sustained occupancy of the ET receptors in human pulmonary arterial smooth muscle cells. This prevents endothelin-mediated activation of second messenger systems that result in vasoconstriction and smooth muscle cell proliferation.

Clinical efficacy and safety

Efficacy in patients with pulmonary arterial hypertension

A multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, event-driven, Phase 3 outcome study (AC-055-302/SERAPHIN) was conducted in 742 patients with symptomatic PAH, who were randomised to three treatment groups (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] or 10 mg [N = 242] of macitentan once daily), to assess the long-term effect on morbidity or mortality.

At baseline, the majority of enroled patients (64%) were treated with a stable dose of specific therapy for PAH, either oral phosphodiesterase inhibitors (61%) and/or inhaled/oral prostanoids (6%).

The primary endpoint was the time to first occurrence of a morbidity or mortality event, up to the end of double-blind treatment, defined as death, or atrial septostomy, or lung transplantation, or initiation of intravenous (i.v.) or subcutaneous (s.c.) prostanoids, or other worsening of PAH. Other worsening of PAH was defined as the presence of all of the three following components: a sustained decrease in 6-minute walk distance (6MWD) of at least 15% from baseline; worsening of PAH symptoms (worsening of WHO FC or right heart failure); and need for new treatment for PAH. All events were confirmed by an independent adjudication committee, blinded to treatment allocation.

All patients were followed up to end-of-study (EOS) for vital status. EOS was declared when the predefined number of primary endpoint events was reached. In the period between end-of-treatment (EOT) and EOS, patients could receive open-label macitentan 10 mg or alternative PAH therapy. The overall median double-blind treatment duration was 115 weeks (up to a maximum of 188 weeks on macitentan).

The mean age of all patients was 46 years (range 12–85 years of age, including 20 patients below 18, 706 patients between 18–74 years, and 16 patients aged 75 and older) with the majority of subjects

being Caucasian (55%) and female (77%). Approximately 52%, 46%, and 2% of patients were in WHO FC II, III, and IV, respectively.

Idiopathic or heritable PAH was the most common aetiology in the study population (57%), followed by PAH due to connective tissue disorders (31%), PAH associated with corrected simple congenital heart disease (8%), and PAH associated with other aetiologies (medicinal products and toxins [3%] and HIV [1%]).

Outcome endpoints

Treatment with macitentan 10 mg resulted in a 45% risk reduction (hazard ratio [HR] 0.55; 97.5% CI: 0.39 to 0.76; logrank $p < 0.0001$) of the composite morbidity-mortality endpoint up to EOT when compared to placebo [Figure 1 and Table 1]. The treatment effect was established early and was sustained.

Efficacy of macitentan 10 mg on the primary endpoint was consistent across subgroups of age, sex, ethnic origin, geographical region, aetiology, by monotherapy or in combination with another PAH therapy and by WHO FC (I/II and III/IV).

Figure 1 Kaplan-Meier estimates of the first morbidity-mortality event in SERAPHIN

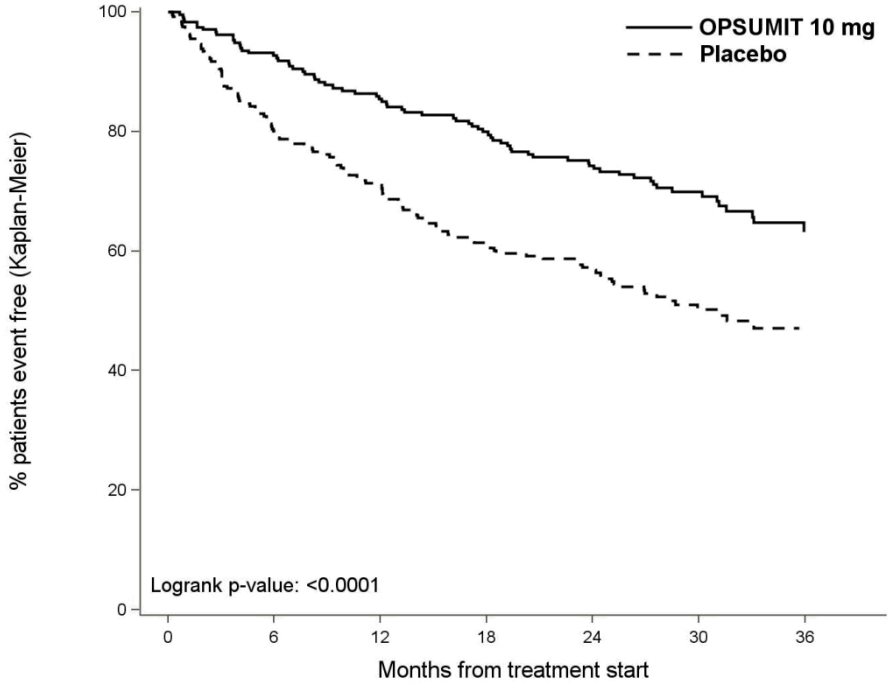


Table 1 Summary of outcome events

Endpoints & statistics	Patients with events		Treatment comparison: macitentan 10 mg vs placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolute risk reduction	Relative risk reduction (97.5% CI)	HR [a] (97.5% CI)	Logrank p-value
Morbidity-mortality event [b]	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0.55 (0.39; 0.76)	< 0.0001
Death [c] **n (%)**	19 (7.6%)	14 (5.8%)	2%	36% (−42%; 71%)	0.64 (0.29; 1.42)	0.20
Worsening of PAH n (%)	93 (37.2%)	59 (24.4%)	13%	49% (27%; 65%)	0.51 (0.35; 0.73)	< 0.0001
i.v./s.c. prostanoid initiation n (%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)	2%			

[a] = based on Cox's Proportional Hazards Model
[b] = % of patients with an event at 36 months = 100 × (1 - KM estimate)
[c] = all cause death up to EOT regardless of prior worsening

The number of deaths of all causes up to EOS on macitentan 10 mg was 35 versus 44 on placebo (HR 0.77; 97.5% CI: 0.46 to 1.28).

The risk of PAH-related death or hospitalisation for PAH up to EOT was reduced by 50% (HR 0.50; 97.5% CI: 0.34 to 0.75; logrank p < 0.0001) in patients receiving macitentan 10 mg (50 events) compared to placebo (84 events). At 36 months, 44.6% of patients on placebo and 29.4% of patients on macitentan 10 mg (Absolute Risk Reduction = 15.2%) had been hospitalised for PAH or died from a PAH-related cause.

Symptomatic endpoints

Exercise capacity was evaluated as a secondary endpoint. Treatment with macitentan 10 mg at Month 6 resulted in a placebo-corrected mean increase in 6MWD of 22 meters (97.5% CI: 3 to 41; p = 0.0078). Evaluation of 6MWD by functional class resulted in a placebo-corrected mean increase from baseline to Month 6 in FC III/IV patients of 37 meters (97.5% CI: 5 to 69) and in FC I/II of 12 meters (97.5% CI: −8 to 33). The increase in 6MWD achieved with macitentan was maintained for the duration of the study.

Treatment with macitentan 10 mg at Month 6 led to a 74% higher chance of WHO FC improvement relative to placebo (risk ratio 1.74; 97.5% CI: 1.10 to 2.74; p = 0.0063).

Macitentan 10 mg improved quality of life assessed by the SF-36 questionnaire.

Haemodynamic endpoints

Haemodynamic parameters were assessed in a subset of patients (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) after 6 months of treatment. Patients treated with macitentan 10 mg achieved a median reduction of 36.5% (97.5% CI: 21.7 to 49.2%) in pulmonary vascular resistance and an increase of 0.58 L/min/m^2 (97.5% CI: 0.28 to 0.93 L/min/m^2) in cardiac index compared to placebo.

Long-term data in PAH

In long-term follow-up of 242 patients who were treated with macitentan 10 mg in the double-blind (DB) phase of the SERAPHIN study, 182 of which continued with macitentan in the open-label (OL) extension study (SERAPHIN OL) (DB/OL cohort), Kaplan-Meier estimates of survival at 1, 2, 5, 7 and 9 years were 95%, 89%, 73%, 63% and 53%, respectively. The median follow-up time was 5.9 years.

Paediatric population

Efficacy in paediatric population is mainly based in an extrapolation exercise based upon exposure-matching to the adult efficacious dose range given the similarity of the disease in children and adults, as well as on supportive efficacy and safety data from the TOMORROW phase 3 study described below.

A multi-centre, open-label, randomised, Phase 3 study with an open-label single-arm extension period (TOMORROW) was conducted to assess pharmacokinetics, efficacy and safety of macitentan in paediatric patients with symptomatic PAH.

The primary endpoint was the characterisation of pharmacokinetics (see section 5.2).

The key secondary combined endpoint was the time to first Clinical Events Committee (CEC) confirmed disease progression occurring between randomisation and the end of the core period (EOCP) visit defined as, deaths (all causes), or atrial septostomy or Potts' anastomosis, or registration on lung transplant list, or hospitalisation due to worsening PAH or clinical worsening of PAH. Clinical worsening of PAH was defined as: need for, or initiation of new PAH-specific therapy or IV diuretics or continuous oxygen use AND at least 1 of the following: worsening in WHO FC, or new occurrence or worsening of syncope, or new occurrence or worsening of at least 2 PAH symptoms or new occurrence or worsening of signs of right heart failure not responding to oral diuretics.

Other secondary endpoints included time to first CEC-confirmed hospitalisation for PAH, time to CEC-confirmed death due to PAH both between randomisation and EOCP, time to all-cause death between randomisation and EOCP, change in WHO FC, and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) data.

Paediatric population (aged ≥ 2 years to less than 18 years)

A total of 148 patients aged ≥ 2 years to < 18 years were randomised 1:1 to receive either macitentan or Standard of Care (SoC). SoC included PAH non-specific treatment and/or up to 2 PAH-specific medications (including another ERA) and excluding macitentan and IV/SC prostanoids. The mean age was 9.8 years (range 2.1 years-17.9 years), with 35 (23.6%) aged ≥ 2 to < 6 years, 61 (41.2%) aged ≥ 6 to < 12 years, and 52 (35.1%) aged ≥ 12 to < 18 years. The majority of patients were white (51.4%) and female (59.5%). Patients were either WHO FC I (25.0%), FC II (56.1%), or FC III (18.9%).

Idiopathic PAH was the most common aetiology in the study population (48.0%), followed by PAH associated with post-operative congenital heart disease (28.4%), PAH with co-incidental congenital heart disease (17.6%), heritable PAH (4.1%) and PAH associated with connective tissue disease (2.0%). Co-incidental CHD only included typically small coincidental defects such as pre-tricuspid, post-tricuspid shunts, atrial septal defect, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, none considered causative of the degree of PAH.

The mean treatment duration in the randomised study was 183.4 weeks in the macitentan arm and 130.6 weeks in the SoC arm.

Fewer events for the key secondary endpoint of CEC-confirmed disease progression were observed in the macitentan arm (21 events/73 patients, 29%) versus the SoC arm (24 events/75 patients, 32%),

absolute risk reduction of 3%. The hazard ratio was 0.828 (95% CI 0.460; 1.492; 2-sided stratified p-value = 0.567). The numerical trend towards benefit was mainly driven by the clinical worsening of PAH.

Other secondary efficacy analyses

The same number of events for first-confirmed hospitalisation for PAH were observed in both groups (macitentan 11 vs. SoC 11; adjusted HR=0.912, 95% CI= [0.393; 2.118]). In terms of the time to CEC-confirmed death due to PAH and death from all causes, a total of 7 deaths (6 of which were due to PAH as per CEC) were observed in the macitentan arm compared to 6 deaths (4 of which were due to PAH as per CEC) in the SoC arm.

There was a numerically higher proportion of patients at WHO FC I or II reported at Week 12 in the macitentan arm compared with the SoC arm (88.7% in macitentan arm versus 81.7% in SoC arm) and at Week 24 (90.0% in macitentan arm versus 82.5% in SoC arm).

Macitentan treatment tended to reduce the percent of baseline NT-proBNP (pmol/L) at Week 12 compared with the SoC arm (geometric mean ratio: 0.72; 95% CI: 0.49 to 1.05) but the results were not statistically significant (2-sided p-value of 0.086). The non-significant trend was less pronounced at Week 24 (geometric mean ratio: 0.97;95% CI: 0.66 to 1.43;2-sided p-value of 0.884).

Efficacy results from patients aged ≥ 2 years to less than 18 years were similar to those of adult patients.

Paediatric population (aged ≥ 1 month to less than 2 years)

An additional 11 patients, aged ≥ 1 month to less than 2 years old were enroled to receive macitentan without randomisation, 9 patients from the open-label arm of the TOMORROW study and 2 Japanese patients from the PAH3001 study. PAH3001 was a multi-centre, open-label, single-arm, Phase 3 study in Japanese paediatric participants (between ≥ 3 months and < 15 years of age) with PAH, conducted to assess the pharmacokinetics and efficacy of macitentan.

At baseline, 6 patients from the TOMORROW study were on PDE5i therapy. At enrolment, the age range of the patients ranged from 1.2 years-1.9 years. Patients were either WHO FC II (4) or FC I (5). PAH associated with congenital heart disease was the most common aetiology (5 patients), followed by idiopathic PAH (4 patients). The initially administered daily dose was 2.5 mg macitentan until the patients reached the 2 years of age. After a median follow-up of 37.3 weeks, none of the patients had experienced a CEC-confirmed disease progression event, a CEC-confirmed hospitalisation for PAH, a CEC-confirmed death due to PAH, or an event of death from all causes. NT-proBNP was reduced by 42.9% (n=6) at Week 12, 53.2% (n=5) at Week 24 and 26.1% (n=6) at Week 36.

At baseline, 1 Japanese patient from the PAH3001 study was on PDE5i therapy. Both Japanese patients were male and their ages at enrolment were 21 months and 22 months. Both patients were in Panama FC I and II and the leading aetiology was post-operative PAH. At Week 24, a reduction in baseline NT-proBNP levels of -3.894 pmol/L and -16.402 pmol/L was observed.

Exposure-matching to adult patients was not established in this age group (see sections 4.2 and 5.2).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite have mainly been documented in healthy adult subjects. Exposure to macitentan in patients with PAH was approximately 1.2-fold greater than in healthy subjects. The exposure to the active metabolite in patients, which is approximately 5-fold less potent than macitentan, was approximately 1.3-fold higher than in healthy subjects. The pharmacokinetics of macitentan in PAH patients were not influenced by the severity of the disease.

After repeated administration, the pharmacokinetics of macitentan are dose-proportional up to and including 30 mg.

Absorption

Maximum plasma concentrations of macitentan are achieved about 8-9 hours after administration for film-coated tablets and dispersible tablets. Thereafter, plasma concentrations of macitentan and its active metabolite decrease slowly, with an apparent elimination half-life of approximately 16 hours and 48 hours, respectively.

In healthy subjects, the exposure to macitentan and its active metabolite is unchanged in the presence of food and, therefore, macitentan may be taken with or without food.

Distribution

Macitentan and its active metabolite are highly bound to plasma proteins (> 99%), primarily to albumin and to a lesser extent to alpha1-acid glycoprotein. Macitentan and its active metabolite ACT-132577 are well distributed into tissues as indicated by an apparent volume of distribution (Vss/F) of approximately 50 L and 40 L for macitentan and ACT-132577, respectively.

Biotransformation

Macitentan has four primary metabolic pathways. Oxidative depropylation of the sulfamide yields a pharmacologically active metabolite. This reaction is dependent on the cytochrome P450 system, mainly CYP3A4 (approximately 99%) with minor contributions of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19. The active metabolite circulates in human plasma and may contribute to the pharmacological effect. Other metabolic pathways yield products without pharmacological activity. For these pathways, CYP2C9 plays a predominant role with minor contributions from CYP2C8, CYP2C19 and CYP3A4.

Elimination

Macitentan is only excreted after extensive metabolism. The major excretion route is via urine, accounting for about 50% of the dose.

Comparison between film-coated tablet and dispersible tablet formulations

Bioequivalence of macitentan 10 mg was established between the film-coated tablet and 4 x 2.5 mg dispersible tablets in a study with 28 healthy subjects.

Special populations

There is no clinically relevant effect of age, sex or ethnic origin on the pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite.

Renal impairment

Exposure to macitentan and its active metabolite was increased by 1.3- and 1.6-fold, respectively, in adult patients with severe renal impairment. This increase is not considered clinically relevant (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment

Exposure to macitentan was decreased by 21%, 34%, and 6% and, for the active metabolite by 20%, 25%, and 25% in adult subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment, respectively. This decrease is not considered clinically relevant (see sections 4.2 and 4.4).

Paediatric population (aged ≥ 1 month to less than 18 years)

Pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite aprocitentan were characterised in 47 paediatric patients who were ≥ 2 years and in 11 patients who were ≥ 1 month to less than 2 years old.
Weight-based dose regimens of macitentan resulted in observed / simulated exposures in paediatric patients aged 2 years to less than 18 years that were comparable to exposures observed in adult PAH patients and healthy subjects who received 10 mg once daily.
Exposures of macitentan comparable to that of adult PAH patients receiving 10 mg once daily were not achieved for the age group of ≥ 1 month to less than 2 years old (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

In dogs, macitentan decreased blood pressure at exposures similar to the therapeutic human exposure. Intimal thickening of coronary arteries was observed at 17-fold the human exposure after 4 to 39 weeks of treatment. Due to the species-specific sensitivity and the safety margin, this finding is considered not relevant for humans.

Increased liver weight and hepatocellular hypertrophy were observed in mice, rats and dogs after treatment with macitentan. These changes were largely reversible and considered non-adverse adaptations of the liver to increased metabolic demand.

Macitentan induced minimal to slight mucosal hyperplasia and inflammatory infiltration in the submucosa of the nasal cavity in the mouse carcinogenicity study at all doses. No nasal cavity findings were noted in the 3-month mouse toxicity study or in rat and dog studies.

Macitentan was not genotoxic in a standard battery of *in vitro* and *in vivo* assays. Macitentan was not phototoxic *in vivo* after single dose at exposures of up to 24-fold the human exposure.
Carcinogenicity studies of 2 years' duration did not reveal a carcinogenic potential at exposures 18-fold and 116-fold the human exposure in rats and mice, respectively.

Testicular tubular dilatation was observed in chronic toxicity studies with male rats and dogs with safety margins of 11.6 and 5.8, respectively. Tubular dilatation was fully reversible. After 2 years of treatment, testicular tubular atrophy was seen in rats at 4-fold the human exposure.
Hypospermatogenesis was observed in the life-long carcinogenicity study in rats and in the repeat-dose toxicity studies in dogs at exposures that provide safety margins of 9.7 in rats and 23 in dogs. The safety margins for fertility were 18 for male and 44 for female rats. No testicular findings were noted in mice after treatment up to 2 years.

Macitentan was teratogenic in rabbits and rats at all doses tested. In both species there were cardiovascular and mandibular arch fusion abnormalities.

Administration of macitentan to female rats from late pregnancy through lactation at maternal exposures 5-fold the human exposure, caused reduced pup survival and impairment of the reproductive capability of the offspring, which was exposed to macitentan during late intrauterine life and via the milk during the suckling period.

Treatment of juvenile rats from postnatal Day 4 to Day 114 caused reduced body weight gain leading to secondary effects on development (slight delay of descensus testis, reversible reduction of long-bone length, prolonged estrous cycle). Slightly increased pre- and post-implantation loss, decreased mean number of pups, and decreased testis and epididymis weights, were observed at exposures 7-fold the human exposure. Testicular tubular atrophy, and minimal effects on reproductive variables and sperm morphology were recorded at exposures 3.8-fold the human exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460i)
Sodium starch glycolate Type A
Povidone
Magnesium stearate (E470b)
Polysorbate 80 (E433)

Film coating
Poly(vinyl-alcohol) (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Soya bean lecithin (E322)
Xanthan gum (E415)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

White, opaque PVC/PE/PVdC/Aluminium blisters in cartons containing 15 or 30 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/893/001
EU/1/13/893/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 December 2013
Date of latest renewal: 23 August 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Opsumit 2.5 mg dispersible tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each dispersible tablet contains 2.5 mg macitentan.

Excipients with known effect

Each dispersible tablet contains approximately 25 mg of isomalt.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Dispersible tablet.

Round (9 mm) white to almost white dispersible tablet, debossed with a “2.5” on one side and with “Mn” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Opsumit, as monotherapy or in combination, is indicated for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in paediatric patients aged 2 years to less than 18 years with WHO Functional Class (FC) II to III (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of PAH.

Posology

Paediatric population (aged ≥ 2 years to less than 18 years)
The recommended daily dose of Opsumit is based on body weight (Table 1). Opsumit should be taken every day at about the same time.

Table 1: Dosing regimen based on body weight

Body weight (kg)	Daily dose	Recommended number of tablets to be dispersed
≥ 10 and < 20	5 mg	2 × 2.5 mg
≥ 20 and < 40	7.5 mg	3 × 2.5 mg
≥ 40	10 mg	4 × 2.5 mg*

*Opsumit is also available as a 10 mg film-coated tablet. Opsumit administered in the form of one 10 mg film-coated tablet is bioequivalent to four 2.5 mg dispersible tablets. Therefore, one film-coated tablet may be used as a direct replacement for paediatric patients who weigh at least 40 kg and are aged 2 years and older (see section 5.2). Please refer to the Opsumit film-coated tablets Summary of Product Characteristics.

If the patient misses a dose of Opsumit, administer it as soon as possible and then take the next dose at the regularly scheduled time. The patient should not take two doses at the same time if a dose has been missed.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required in patients over the age of 65 years (see section 5.2).

Hepatic impairment
Based on pharmacokinetic (PK) data, no dose adjustment is required in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). However, there is no clinical experience with the use of macitentan in PAH patients with moderate or severe hepatic impairment. Opsumit must not be initiated in patients with severe hepatic impairment, or clinically significant elevated hepatic aminotransferases (greater than 3 times the Upper Limit of Normal (> 3 × ULN); see sections 4.3 and 4.4).

Renal impairment
Based on PK data, no dose adjustment is required in patients with renal impairment. There is no clinical experience with the use of macitentan in PAH patients with severe renal impairment. The use of Opsumit is not recommended in patients undergoing dialysis (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
Dosing and efficacy of macitentan in children below 2 years of age have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Opsumit should be taken orally once a day with or without food.

Opsumit dispersible tablet(s) must be dispersed in room temperature liquids and are to be taken as an oral suspension only. The oral suspension must be prepared and administered using either a spoon or a small glass. Care should be taken to ensure the entire dose of medicine has been taken. If not administered right away the medicine should be discarded and a new dose of medicine should be prepared. Hands must be thoroughly washed and dried before and after preparation of the medicine (see section 6.6).

Administration by a spoon
The prescribed daily dose of dispersible tablet(s) should be added to room temperature drinking water in a spoon to form a white cloudy liquid. The liquid can be gently stirred for 1 to 3 minutes using a knife tip to speed up dissolution. Either administer the medicine to the patient right away or mix it further with a small portion of apple sauce or yoghurt to aid with administration. A little more water or apple sauce or yoghurt should be added to the spoon and administered to the patient to make sure the entire dose of medicine has been taken.

Alternatively, instead of drinking water, the oral suspension can be prepared in orange juice, apple juice or skimmed milk.

Administration by a glass
The prescribed daily dose of dispersible tablet(s) should be placed in a small glass containing a small volume (maximum 100 mL) of room temperature drinking water to form a white cloudy liquid. The liquid can be gently stirred with a spoon for 1 to 2 minutes. Administer the medicine to the patient right away. A little more water should be added to the glass and stirred with the same spoon to re-suspend any remaining medicine. The entire contents of the glass should be administered to the patient to make sure all the medicine has been taken.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Pregnancy (see section 4.6).
- Women of childbearing potential who are not using reliable contraception (see sections 4.4 and 4.6).
- Breastfeeding (see section 4.6).
- Patients with severe hepatic impairment (with or without cirrhosis) (see section 4.2).
- Baseline values of hepatic aminotransferases (aspartate aminotransferases (AST) and/or alanine aminotransferases (ALT) > 3 × ULN) (see sections 4.2 and 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

The benefit/risk balance of macitentan has not been established in patients with WHO class I functional status of pulmonary arterial hypertension.

Liver function

Elevations of liver aminotransferases (AST, ALT) have been associated with PAH and with endothelin receptor antagonists (ERAs). Opsumit is not to be initiated in patients with severe hepatic impairment or elevated aminotransferases (> 3 × ULN) (see sections 4.2 and 4.3) and is not recommended in patients with moderate hepatic impairment. Liver enzyme tests should be obtained prior to initiation of Opsumit.

Patients should be monitored for signs of hepatic injury and monthly monitoring of ALT and AST is recommended. If sustained, unexplained, clinically relevant aminotransferase elevations occur, or if elevations are accompanied by an increase in bilirubin > 2 × ULN, or by clinical symptoms of liver injury (e.g., jaundice), Opsumit treatment should be discontinued.

Reinitiation of Opsumit may be considered following the return of hepatic enzyme levels to within the normal range in patients who have not experienced clinical symptoms of liver injury. The advice of a hepatologist is recommended.

Haemoglobin concentration

Decrease in haemoglobin concentrations has been associated with endothelin receptor antagonists (ERAs) including macitentan (see section 4.8). In placebo-controlled studies, macitentan-related decreases in haemoglobin concentration were not progressive, stabilised after the first 4–12 weeks of treatment and remained stable during chronic treatment. Cases of anaemia requiring blood cell transfusion have been reported with macitentan and other ERAs. Initiation of Opsumit is not recommended in patients with severe anaemia. It is recommended that haemoglobin concentrations be measured prior to initiation of treatment and tests repeated during treatment as clinically indicated.

Pulmonary veno-occlusive disease

Cases of pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclins) when used in patients with pulmonary veno-occlusive disease. Consequently, if signs of pulmonary oedema occur when macitentan is administered in patients with PAH, the possibility of pulmonary veno-occlusive disease should be considered.

Use in women of childbearing potential

Opsumit treatment should only be initiated in women of childbearing potential when the absence of pregnancy has been verified, appropriate advice on contraception provided, and reliable contraception is practised (see sections 4.3 and 4.6). Women should not become pregnant for 1 month after discontinuation of Opsumit. Monthly pregnancy tests during treatment with Opsumit are recommended to allow the early detection of pregnancy.

Concomitant use with strong CYP3A4 inducers

In the presence of strong CYP3A4 inducers reduced efficacy of macitentan could occur. The combination of macitentan with strong CYP3A4 inducers (e.g., rifampicin, St. John's wort, carbamazepine, and phenytoin) should be avoided (see section 4.5).

Concomitant use with strong CYP3A4 inhibitors

Caution should be exercised when macitentan is administered concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, ketoconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, ritonavir, and saquinavir) (see section 4.5).

Concomitant use with moderate dual or combined CYP3A4 and CYP2C9 inhibitors

Caution should be exercised when macitentan is administered concomitantly with moderate dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 (e.g., fluconazole and amiodarone) (see section 4.5).

Caution should also be exercised when macitentan is administered concomitantly with both a moderate CYP3A4 inhibitor (e.g., ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, verapamil) and moderate CYP2C9 inhibitor (e.g., miconazole, piperine) (see section 4.5).

Renal impairment

Patients with renal impairment may run a higher risk of experiencing hypotension and anaemia during treatment with macitentan. Therefore, monitoring of blood pressure and haemoglobin should be considered. There is no clinical experience with the use of macitentan in PAH patients with severe renal impairment. Caution is recommended in this population. There is no experience with the use of macitentan in patients undergoing dialysis, therefore Opsumit is not recommended in this population (see sections 4.2 and 5.2).

Excipients with known effects

Opsumit dispersible tablets contain isomalt. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.

Other excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In vitro studies

The cytochrome P450 CYP3A4 is the main enzyme involved in the metabolism of macitentan and in the formation of its active metabolite, with minor contribution from CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 enzymes (see section 5.2). Macitentan and its active metabolite do not have clinically relevant inhibitory or inducing effects on cytochrome P450 enzymes.

Macitentan and its active metabolite are not inhibitors of hepatic or renal uptake transporters at clinically relevant concentrations, including the organic anion transporting polypeptides (OATP1B1 and OATP1B3). Macitentan and its active metabolite are not relevant substrates of OATP1B1 and OATP1B3 but enter the liver by passive diffusion.

Macitentan and its active metabolite are not inhibitors of hepatic or renal efflux pumps at clinically relevant concentrations, including the multi-drug resistance protein (P-gp, MDR-1) and multidrug and toxin extrusion transporters (MATE1 and MATE2-K). Macitentan is not a substrate for P-gp/MDR-1.

At clinically relevant concentrations, macitentan and its active metabolite do not interact with proteins involved in hepatic bile salt transport, i.e., the bile salt export pump (BSEP) and the sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP).

In vivo studies

Strong CYP3A4 inducers
Concomitant treatment with rifampicin 600 mg daily, a potent inducer of CYP3A4, reduced the steady-state exposure to macitentan by 79% but did not affect the exposure to the active metabolite. Reduced efficacy of macitentan in the presence of a potent inducer of CYP3A4 such as rifampicin should be considered. The combination of macitentan with strong CYP3A4 inducers should be avoided (see section 4.4).

Ketoconazole
In the presence of ketoconazole 400 mg once daily, a strong CYP3A4 inhibitor, exposure to macitentan increased approximately 2-fold. The predicted increase was approximately 3-fold in the presence of ketoconazole 200 mg twice daily using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling. The uncertainties of such modelling should be considered. Exposure to the active metabolite of macitentan was reduced by 26%. Caution should be exercised when macitentan is administered concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors (see section 4.4).

Fluconazole
In the presence of fluconazole 400 mg daily, a moderate dual inhibitor of CYP3A4 and CYP2C9, exposure to macitentan may increase approximately 3.8-fold based on PBPK modelling. However, there was no clinically relevant change in exposure to the active metabolite of macitentan. The uncertainties of such modelling should be considered. Caution should be exercised when macitentan is administered concomitantly with moderate dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 (e.g., fluconazole and amiodarone) (see section 4.4).

Caution should also be exercised when macitentan is administered concomitantly with both a moderate CYP3A4 inhibitor (e.g., ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, verapamil) and moderate CYP2C9 inhibitor (e.g., miconazole, piperine) (see section 4.4).

Warfarin
Macitentan given as multiple doses of 10 mg once daily had no effect on exposure to S-warfarin (CYP2C9 substrate) or R-warfarin (CYP3A4 substrate) after a single dose of 25 mg warfarin. The pharmacodynamic effect of warfarin on International Normalised Ratio (INR) was not affected by macitentan. The pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite were not affected by warfarin.

Sildenafil
At steady-state, the exposure to sildenafil 20 mg three times a day was increased by 15% during concomitant administration of macitentan 10 mg once daily. Sildenafil, a CYP3A4 substrate, did not affect the pharmacokinetics of macitentan, while there was a 15% reduction in the exposure to the active metabolite of macitentan. These changes are not considered clinically relevant. In a placebo-controlled trial in adult patients with PAH, the efficacy and safety of macitentan in combination with sildenafil were demonstrated.

Cyclosporine A
Concomitant treatment with cyclosporine A 100 mg twice daily, a combined CYP3A4 and OATP inhibitor, did not alter the steady-state exposure to macitentan and its active metabolite to a clinically relevant extent.

Hormonal contraceptives
Macitentan 10 mg once daily did not affect the pharmacokinetics of an oral contraceptive (norethisterone 1 mg and ethinyl estradiol 35 µg).

Breast cancer resistance protein (BCRP) substrate drugs
Macitentan 10 mg once daily did not affect the pharmacokinetics of a BCRP substrate drug (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Use in women of childbearing potential/Contraception in males and females

Opsumit treatment should only be initiated in women of childbearing potential when the absence of pregnancy has been verified, appropriate advice on contraception provided, and reliable contraception is practised (see sections 4.3 and 4.4). Women should not become pregnant for 1 month after discontinuation of Opsumit. Monthly pregnancy tests during treatment with Opsumit are recommended to allow the early detection of pregnancy.

Pregnancy

There are no data from the use of macitentan in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is still unknown. Opsumit is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential who are not using reliable contraception (see section 4.3).

Breastfeeding

It is unknown whether macitentan is excreted in human milk. In rats, macitentan and its metabolites are excreted into milk during lactation (see section 5.3). A risk to the breastfeeding child cannot be excluded. Opsumit is contraindicated during breastfeeding (see section 4.3).

Male fertility

The development of testicular tubular atrophy in male animals was observed after treatment with macitentan (see section 5.3). Decreases in sperm count have been observed in patients taking ERAs. Macitentan, like other ERAs, may have an adverse effect on spermatogenesis in men.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Macitentan has minor influence on the ability to cycle, drive and use machines. No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, undesirable effects may occur (e.g., headache, hypotension) that may influence the ability to cycle, drive and use machines (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile.

The most commonly reported adverse reactions in the SERAPHIN study were nasopharyngitis (14%), headache (13.6%) and anaemia (13.2%, see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

The safety of macitentan has been evaluated in a long-term placebo-controlled trial of 742 adult and adolescent patients with symptomatic PAH (SERAPHIN study). The mean treatment duration was 103.9 weeks in the macitentan 10 mg group, and 85.3 weeks in the placebo group. Adverse reactions associated with macitentan obtained from this clinical study are tabulated below. Post-marketing adverse reactions are also included.

Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Very common	Nasopharyngitis
	Very common	Bronchitis
	Common	Pharyngitis
	Common	Influenza
	Common	Urinary tract infection
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Anaemia, haemoglobin decrease[5]
	Common	Leukopenia[6]
	Common	Thrombocytopenia[7]
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity reactions (e.g., angioedema, pruritus, rash)[1]
Nervous system disorders	Very common	Headache
Vascular disorders	Common	Hypotension[2], flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Nasal congestion[1]
Hepatobiliary disorders	Common	Aminotransferase elevations[4]
Reproductive system and breast disorders	Common	Increased uterine bleeding[8]
General disorders and administration site conditions	Very common	Oedema, fluid retention[3]

[1] Data derived from pooled placebo-controlled studies.

[8] Includes PTs of heavy menstrual bleeding, abnormal uterine bleeding, intermenstrual bleeding, uterine/vaginal haemorrhage, polymennorhoea and menstruation irregular. Frequency based on exposure in females.

Description of selected adverse reactions

[2] Hypotension has been associated with the use of ERAs including macitentan. In SERAPHIN, a long-term double-blind study in patients with PAH, hypotension was reported for 7.0% and 4.4% of patients on macitentan 10 mg and placebo, respectively. This corresponded to 3.5 events / 100 patient-years on macitentan 10 mg compared to 2.7 events / 100 patient-years on placebo.

[3] Oedema/fluid retention has been associated with the use of ERAs including macitentan. In SERAPHIN, a long-term double-blind study in patients with PAH, the incidence of oedema AEs in the macitentan 10 mg and placebo treatment groups was 21.9% and 20.5%, respectively. In a double-blind study in adult patients with idiopathic pulmonary fibrosis, the incidence of peripheral oedema AEs in the macitentan and placebo treatment groups was 11.8% and 6.8%, respectively. In two double-blind clinical studies in adult patients with digital ulcers associated with systemic sclerosis, the incidences of peripheral oedema AEs ranged from 13.4% to 16.1% in the macitentan 10 mg groups and from 6.2% to 4.5% in the placebo groups.

Laboratory abnormalities

[4] Liver aminotransferases

The incidence of aminotransferase elevations (ALT/AST) > 3 × ULN was 3.4% on macitentan 10 mg and 4.5% on placebo in SERAPHIN, a double-blind study in adult patients with PAH. Elevations > 5 × ULN occurred in 2.5% of patients on macitentan 10 mg versus 2% of patients on placebo.

[5] Haemoglobin

In SERAPHIN, a double-blind study in adult patients with PAH, macitentan 10 mg was associated with a mean decrease in haemoglobin versus placebo of 1 g/dL. A decrease from baseline in haemoglobin concentration to below 10 g/dL was reported in 8.7% of patients treated with macitentan 10 mg and 3.4% of placebo-treated patients.

[6] White blood cells

In SERAPHIN, a double-blind study in adult patients with PAH, macitentan 10 mg was associated with a decrease in mean leucocyte count from baseline of 0.7×10^9/L versus no change in placebo-treated patients.

[7] Platelets

In SERAPHIN, a double-blind study in adult patients with PAH, macitentan 10 mg was associated with a decrease in mean platelet count of 17×10^9/L, versus a mean decrease of 11×10^9/L in placebo-treated patients.

Long-term safety

Of the 742 patients who participated in the pivotal SERAPHIN double-blind study, 550 patients entered a long-term open-label (OL) extension study. (The OL cohort included 182 patients who continued on macitentan 10 mg and 368 patients who received placebo or macitentan 3 mg and crossed over to macitentan 10 mg.)

Long-term follow-up of these 550 patients for a median exposure of 3.3 years and a maximum exposure of 10.9 years showed a safety profile that was consistent as described above during the SERAPHIN double-blind phase.

Paediatric population (aged ≥ 2 years to less than 18 years)

The safety of macitentan was evaluated in TOMORROW, a Phase 3 study in paediatric patients with PAH. A total of 72 patients aged ≥ 2 years to less than 18 years were randomised and received Opsumit. The mean age at enrolment was 10.5 years (range 2.1 years-17.9 years). The median duration of treatment in the randomised study was 168.4 weeks (range 12.9 weeks-312.4 weeks) in the Opsumit arm.

Overall, the safety profile in this paediatric population was consistent with that observed in the adult population. In addition to the adverse reactions tabulated above, the following paediatric adverse reactions were reported: upper respiratory tract infection (31.9%), rhinitis (8.3%), and gastroenteritis (11.1%).

Paediatric population (aged ≥ 1 month to less than 2 years)

An additional 11 patients, aged ≥ 1 month to less than 2 years old were enroled to receive Opsumit without randomisation, 9 patients from the open-label arm of the TOMORROW study and 2 Japanese patients from the PAH3001 study. At enrolment, the age range of the patients from the TOMORROW

study was 1.2 years to 1.9 years and the median duration of treatment was 37.1 weeks (range 7.0-72.9 weeks). At enrolment, the ages of the 2 patients from PAH3001 were 21 months and 22 months.

Overall, the safety profile in this paediatric population was consistent with that observed in the adult population and paediatric population aged ≥ 2 years to less than 18 years, however, very limited clinical safety data are available to establish a robust safety conclusion in paediatric population below 2 years.

The safety of macitentan in children below 2 years of age has not been established (see section 4.2).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Macitentan has been administered as a single dose of up to 600 mg to healthy adult subjects. Adverse reactions of headache, nausea, and vomiting were observed. In the event of an overdose, standard supportive measures must be taken, as required. Due to the high degree of protein binding of macitentan, dialysis is unlikely to be effective.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: anti-hypertensives, anti-hypertensives for pulmonary arterial hypertension. ATC code: C02KX04.

Mechanism of action

Endothelin (ET)-1 and its receptors (ET_A and ET_B) mediate a variety of effects such as vasoconstriction, fibrosis, proliferation, hypertrophy, and inflammation. In disease conditions such as PAH, the local ET system is upregulated and is involved in vascular hypertrophy and in organ damage.

Macitentan is an orally active potent endothelin receptor antagonist, active on both ET_A and ET_B receptors and approximately 100-fold more selective for ET_A as compared to ET_B *in vitro*. Macitentan displays high affinity and sustained occupancy of the ET receptors in human pulmonary arterial smooth muscle cells. This prevents endothelin-mediated activation of second messenger systems that result in vasoconstriction and smooth muscle cell proliferation.

Clinical efficacy and safety

Efficacy in patients with pulmonary arterial hypertension

A multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, event-driven, Phase 3 outcome study (AC-055-302/SERAPHIN) was conducted in 742 patients with symptomatic PAH, who were randomised to three treatment groups (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] or 10 mg [N = 242] of macitentan once daily), to assess the long-term effect on morbidity or mortality.

At baseline, the majority of enroled patients (64%) were treated with a stable dose of specific therapy for PAH, either oral phosphodiesterase inhibitors (61%) and/or inhaled/oral prostanoids (6%).

The primary endpoint was the time to first occurrence of a morbidity or mortality event, up to the end of double-blind treatment, defined as death, or atrial septostomy, or lung transplantation, or initiation of intravenous (i.v.) or subcutaneous (s.c.) prostanoids, or other worsening of PAH. Other worsening of PAH was defined as the presence of all of the three following components: a sustained decrease in 6-minute walk distance (6MWD) of at least 15% from baseline; worsening of PAH symptoms (worsening of WHO FC or right heart failure); and need for new treatment for PAH. All events were confirmed by an independent adjudication committee, blinded to treatment allocation.

All patients were followed up to end-of-study (EOS) for vital status. EOS was declared when the predefined number of primary endpoint events was reached. In the period between end-of-treatment (EOT) and EOS, patients could receive open-label macitentan 10 mg or alternative PAH therapy. The overall median double-blind treatment duration was 115 weeks (up to a maximum of 188 weeks on macitentan).

The mean age of all patients was 46 years (range 12–85 years of age, including 20 patients below 18, 706 patients between 18–74 years, and 16 patients aged 75 and older) with the majority of subjects being Caucasian (55%) and female (77%). Approximately 52%, 46%, and 2% of patients were in WHO FC II, III, and IV, respectively.

Idiopathic or heritable PAH was the most common aetiology in the study population (57%), followed by PAH due to connective tissue disorders (31%), PAH associated with corrected simple congenital heart disease (8%), and PAH associated with other aetiologies (medicinal products and toxins [3%] and HIV [1%]).

Outcome endpoints

Treatment with macitentan 10 mg resulted in a 45% risk reduction (hazard ratio [HR] 0.55; 97.5% CI: 0.39 to 0.76; logrank $p < 0.0001$) of the composite morbidity-mortality endpoint up to EOT when compared to placebo [Figure 1 and Table 2]. The treatment effect was established early and was sustained.

Efficacy of macitentan 10 mg on the primary endpoint was consistent across subgroups of age, sex, ethnic origin, geographical region, aetiology, by monotherapy or in combination with another PAH therapy and by WHO FC (I/II and III/IV).

Figure 1 Kaplan-Meier estimates of the first morbidity-mortality event in SERAPHIN

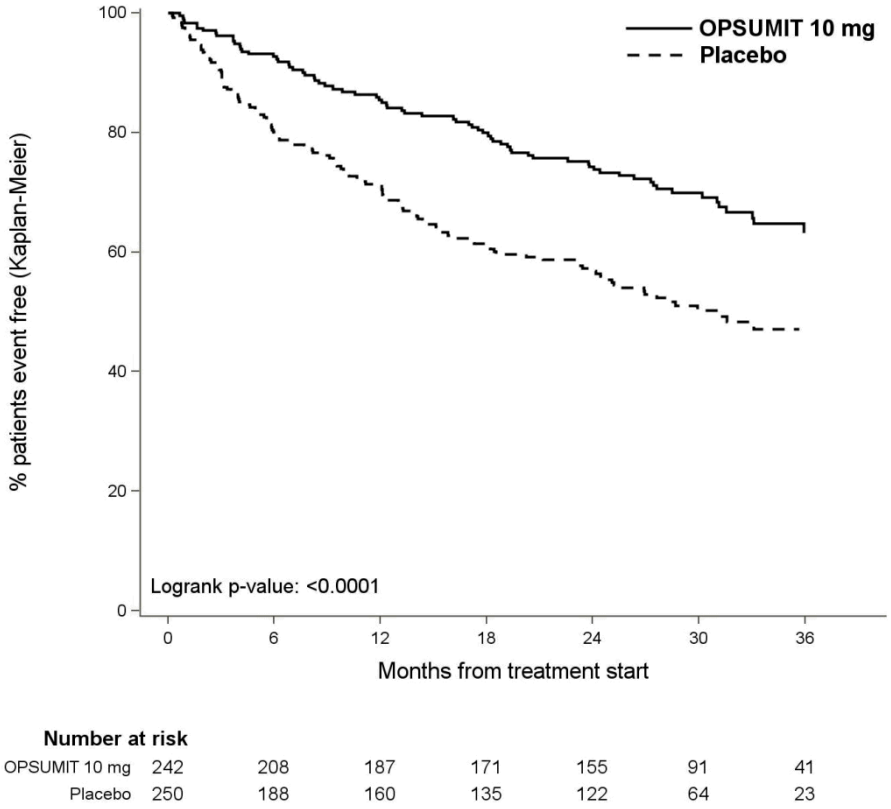


Table 2 Summary of outcome events

Endpoints & statistics	Patients with events		Treatment comparison: macitentan 10 mg vs placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolute risk reduction	Relative risk reduction (97.5% CI)	HR [a] (97.5% CI)	Logrank p-value
Morbidity-mortality event [b]	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0.55 (0.39; 0.76)	< 0.0001
Death [c] **n (%)**	19 (7.6%)	14 (5.8%)	2%	36% (−42%; 71%)	0.64 (0.29; 1.42)	0.20
Worsening of PAH n (%)	93 (37.2%)	59 (24.4%)	13%	49% (27%; 65%)	0.51 (0.35; 0.73)	< 0.0001
i.v./s.c. prostanoid initiation n (%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)	2%			

[a] = based on Cox's Proportional Hazards Model
[b] = % of patients with an event at 36 months = 100 × (1 – KM estimate)
[c] = all cause death up to EOT regardless of prior worsening

The number of deaths of all causes up to EOS on macitentan 10 mg was 35 versus 44 on placebo (HR 0.77; 97.5% CI: 0.46 to 1.28).

The risk of PAH-related death or hospitalisation for PAH up to EOT was reduced by 50% (HR 0.50; 97.5% CI: 0.34 to 0.75; logrank p < 0.0001) in patients receiving macitentan 10 mg (50 events) compared to placebo (84 events). At 36 months, 44.6% of patients on placebo and 29.4% of patients

on macitentan 10 mg (Absolute Risk Reduction = 15.2%) had been hospitalised for PAH or died from a PAH-related cause.

Symptomatic endpoints

Exercise capacity was evaluated as a secondary endpoint. Treatment with macitentan 10 mg at Month 6 resulted in a placebo-corrected mean increase in 6MWD of 22 meters (97.5% CI: 3 to 41; p = 0.0078). Evaluation of 6MWD by functional class resulted in a placebo-corrected mean increase from baseline to Month 6 in FC III/IV patients of 37 meters (97.5% CI: 5 to 69) and in FC I/II of 12 meters (97.5% CI: −8 to 33). The increase in 6MWD achieved with macitentan was maintained for the duration of the study.

Treatment with macitentan 10 mg at Month 6 led to a 74% higher chance of WHO FC improvement relative to placebo (risk ratio 1.74; 97.5% CI: 1.10 to 2.74; p = 0.0063).

Macitentan 10 mg improved quality of life assessed by the SF-36 questionnaire.

Haemodynamic endpoints

Haemodynamic parameters were assessed in a subset of patients (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) after 6 months of treatment. Patients treated with macitentan 10 mg achieved a median reduction of 36.5% (97.5% CI: 21.7 to 49.2%) in pulmonary vascular resistance and an increase of 0.58 L/min/m^2 (97.5% CI: 0.28 to 0.93 L/min/m^2) in cardiac index compared to placebo.

Long-term data in PAH

In long-term follow-up of 242 patients who were treated with macitentan 10 mg in the double-blind (DB) phase of the SERAPHIN study, 182 of which continued with macitentan in the open-label (OL) extension study (SERAPHIN OL) (DB/OL cohort), Kaplan-Meier estimates of survival at 1, 2, 5, 7 and 9 years were 95%, 89%, 73%, 63% and 53%, respectively. The median follow-up time was 5.9 years.

Paediatric population

Efficacy in paediatric population is mainly based in an extrapolation exercise based upon exposure-matching to the adult efficacious dose range given the similarity of the disease in children and adults, as well as on supportive efficacy and safety data from the TOMORROW phase 3 study described below.

A multi-centre, open-label, randomised, Phase 3 study with an open-label single-arm extension period (TOMORROW) was conducted to assess pharmacokinetics, efficacy and safety of macitentan in paediatric patients with symptomatic PAH.

The primary endpoint was the characterisation of pharmacokinetics (see section 5.2).

The key secondary combined endpoint was the time to first Clinical Events Committee (CEC) confirmed disease progression occurring between randomisation and the end of the core period (EOCP) visit defined as, deaths (all causes), or atrial septostomy or Potts' anastomosis, or registration on lung transplant list, or hospitalisation due to worsening PAH or clinical worsening of PAH. Clinical worsening of PAH was defined as: need for, or initiation of new PAH-specific therapy or IV diuretics or continuous oxygen use AND at least 1 of the following: worsening in WHO FC, or new occurrence or worsening of syncope, or new occurrence or worsening of at least 2 PAH symptoms or new occurrence or worsening of signs of right heart failure not responding to oral diuretics.

Other secondary endpoints included time to first CEC-confirmed hospitalisation for PAH, time to CEC-confirmed death due to PAH both between randomisation and EOCP, time to all-cause death

between randomisation and EOCP, change in WHO FC, and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) data.

Paediatric population (aged ≥ 2 years to less than 18 years)

A total of 148 patients aged ≥ 2 years to < 18 years were randomised 1:1 to receive either macitentan or Standard of Care (SoC). SoC included PAH non-specific treatment and/or up to 2 PAH-specific medications (including another ERA) and excluding macitentan and IV/SC prostanoids. The mean age was 9.8 years (range 2.1 years-17.9 years), with 35 (23.6%) aged ≥ 2 to <6 years, 61 (41.2%) aged ≥ 6 to < 12 years, and 52 (35.1%) aged ≥ 12 to < 18 years. The majority of patients were white (51.4%) and female (59.5%). Patients were either WHO FC I (25.0%), FC II (56.1%), or FC III (18.9%).

Idiopathic PAH was the most common aetiology in the study population (48.0%), followed by PAH associated with post-operative congenital heart disease (28.4%), PAH with co-incidental congenital heart disease (17.6%), heritable PAH (4.1%) and PAH associated with connective tissue disease (2.0%). Co-incidental CHD only included typically small coincidental defects such as pre-tricuspid, post-tricuspid shunts, atrial septal defect, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, none considered causative of the degree of PAH.

The mean treatment duration in the randomised study was 183.4 weeks in the macitentan arm and 130.6 weeks in the SoC arm.

Fewer events for the key secondary endpoint of CEC-confirmed disease progression were observed in the macitentan arm (21 events/73 patients, 29%) versus the SoC arm (24 events/75 patients, 32%), absolute risk reduction of 3%. The hazard ratio was 0.828 (95% CI 0.460; 1.492; 2-sided stratified p-value = 0.567). The numerical trend towards benefit was mainly driven by the clinical worsening of PAH.

Other secondary efficacy analyses

The same number of events for first-confirmed hospitalisation for PAH were observed in both groups (macitentan 11 vs. SoC 11; adjusted HR=0.912, 95% CI= [0.393; 2.118]). In terms of the time to CEC-confirmed death due to PAH and death from all causes, a total of 7 deaths (6 of which were due to PAH as per CEC) were observed in the macitentan arm compared to 6 deaths (4 of which were due to PAH as per CEC) in the SoC arm.

There was a numerically higher proportion of patients at WHO FC I or II reported at Week 12 in the macitentan arm compared with the SoC arm (88.7% in macitentan arm versus 81.7% in SoC arm) and at Week 24 (90.0% in macitentan arm versus 82.5% in SoC arm).

Macitentan treatment tended to reduce the percent of baseline NT-proBNP (pmol/L) at Week 12 compared with the SoC arm (geometric mean ratio: 0.72; 95% CI: 0.49 to 1.05) but the results were not statistically significant (2-sided p-value of 0.086). The non-significant trend was less pronounced at Week 24 (geometric mean ratio: 0.97;95% CI: 0.66 to 1.43;2-sided p-value of 0.884).

Efficacy results from patients aged ≥ 2 years to less than 18 years were similar to those of adult patients.

Paediatric population (aged ≥ 1 month to less than 2 years)

An additional 11 patients, aged ≥ 1 month to less than 2 years old were enroled to receive macitentan without randomisation, 9 patients from the open-label arm of the TOMORROW study and 2 Japanese patients from the PAH3001 study. PAH3001 was a multi-centre, open-label, single-arm, Phase 3 study in Japanese paediatric participants (between ≥ 3 months and < 15 years of age) with PAH, conducted to assess the pharmacokinetics and efficacy of macitentan.

At baseline, 6 patients from the TOMORROW study were on PDE5i therapy. At enrolment, the age range of the patients ranged from 1.2 years-1.9 years. Patients were either WHO FC II (4) or FC I (5). PAH associated with congenital heart disease was the most common aetiology (5 patients), followed by idiopathic PAH (4 patients). The initially administered daily dose was 2.5 mg macitentan until the patients reached the 2 years of age. After a median follow-up of 37.3 weeks, none of the patients had experienced a CEC-confirmed disease progression event, a CEC-confirmed hospitalisation for PAH, a CEC-confirmed death due to PAH, or an event of death from all causes. NT-proBNP was reduced by 42.9% (n=6) at Week 12, 53.2% (n=5) at Week 24 and 26.1% (n=6) at Week 36.

At baseline, 1 Japanese patient from the PAH3001 study was on PDE5i therapy. Both Japanese patients were male and their ages at enrolment were 21 months and 22 months. Both patients were in Panama FC I and II and the leading aetiology was post-operative PAH. At Week 24, a reduction in baseline NT-proBNP levels of -3.894 pmol/L and -16.402 pmol/L was observed.

Exposure-matching to adult patients was not established in this age group (see sections 4.2 and 5.2).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite have mainly been documented in healthy adult subjects. Exposure to macitentan in adult patients with PAH was approximately 1.2-fold greater than in healthy subjects. The exposure to the active metabolite in patients, which is approximately 5-fold less potent than macitentan, was approximately 1.3-fold higher than in healthy subjects. The pharmacokinetics of macitentan in PAH patients were not influenced by the severity of the disease.

After repeated administration, the pharmacokinetics of macitentan are dose-proportional up to and including 30 mg.

Absorption

Maximum plasma concentrations of macitentan are achieved about 8-9 hours after administration for film-coated tablets and dispersible tablets. Thereafter, plasma concentrations of macitentan and its active metabolite decrease slowly, with an apparent elimination half-life of approximately 16 hours and 48 hours, respectively.

In healthy adult subjects, the exposure to macitentan and its active metabolite is unchanged in the presence of food and, therefore, macitentan may be taken with or without food.

Distribution

Macitentan and its active metabolite are highly bound to plasma proteins (> 99%), primarily to albumin and to a lesser extent to alpha1-acid glycoprotein. Macitentan and its active metabolite ACT-132577 are well distributed into tissues as indicated by an apparent volume of distribution (Vss/F) of approximately 50 L and 40 L for macitentan and ACT-132577, respectively.

Biotransformation

Macitentan has four primary metabolic pathways. Oxidative depropylation of the sulfamide yields a pharmacologically active metabolite. This reaction is dependent on the cytochrome P450 system, mainly CYP3A4 (approximately 99%) with minor contributions of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19. The active metabolite circulates in human plasma and may contribute to the pharmacological effect. Other metabolic pathways yield products without pharmacological activity. For these pathways, CYP2C9 plays a predominant role with minor contributions from CYP2C8, CYP2C19 and CYP3A4.

Elimination

Macitentan is only excreted after extensive metabolism. The major excretion route is via urine, accounting for about 50% of the dose.

Comparison between film-coated tablet and dispersible tablet formulations

Bioequivalence of macitentan 10 mg was established between the film-coated tablet and 4 x 2.5 mg dispersible tablets in a study with 28 healthy subjects.

Special populations

There is no clinically relevant effect of sex or ethnic origin on the pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite.

Renal impairment

Exposure to macitentan and its active metabolite was increased by 1.3- and 1.6-fold, respectively, in adult patients with severe renal impairment. This increase is not considered clinically relevant (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment

Exposure to macitentan was decreased by 21%, 34%, and 6% and, for the active metabolite by 20%, 25%, and 25% in adult subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment, respectively. This decrease is not considered clinically relevant (see sections 4.2 and 4.4).

Paediatric population (aged ≥ 1 month to less than 18 years)

Pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite aprocitentan were characterised in 47 paediatric patients who were ≥ 2 years and in 11 patients who were ≥ 1 month to less than 2 years old.
Weight-based dose regimens of macitentan resulted in observed / simulated exposures in paediatric patients aged 2 years to less than 18 years that were comparable to exposures observed in adult PAH patients and healthy subjects who received 10 mg once daily.
Exposures of macitentan comparable to that of adult PAH patients receiving 10 mg once daily were not achieved for the age group of ≥ 1 month to less than 2 years old (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

In dogs, macitentan decreased blood pressure at exposures similar to the therapeutic human exposure. Intimal thickening of coronary arteries was observed at 17-fold the human exposure after 4 to 39 weeks of treatment. Due to the species-specific sensitivity and the safety margin, this finding is considered not relevant for humans.

Increased liver weight and hepatocellular hypertrophy were observed in mice, rats and dogs after treatment with macitentan. These changes were largely reversible and considered non-adverse adaptations of the liver to increased metabolic demand.

Macitentan induced minimal to slight mucosal hyperplasia and inflammatory infiltration in the submucosa of the nasal cavity in the mouse carcinogenicity study at all doses. No nasal cavity findings were noted in the 3-month mouse toxicity study or in rat and dog studies.

Macitentan was not genotoxic in a standard battery of *in vitro* and *in vivo* assays. Macitentan was not phototoxic *in vivo* after single dose at exposures of up to 24-fold the human exposure.
Carcinogenicity studies of 2 years' duration did not reveal a carcinogenic potential at exposures 18-fold and 116-fold the human exposure in rats and mice, respectively.

Testicular tubular dilatation was observed in chronic toxicity studies with male rats and dogs with safety margins of 11.6 and 5.8, respectively. Tubular dilatation was fully reversible. After 2 years of treatment, testicular tubular atrophy was seen in rats at 4-fold the human exposure. Hypospermatogenesis was observed in the life-long carcinogenicity study in rats and in the repeat-dose toxicity studies in dogs at exposures that provide safety margins of 9.7 in rats and 23 in dogs. The safety margins for fertility were 18 for male and 44 for female rats. No testicular findings were noted in mice after treatment up to 2 years.

Macitentan was teratogenic in rabbits and rats at all doses tested. In both species there were cardiovascular and mandibular arch fusion abnormalities.

Administration of macitentan to female rats from late pregnancy through lactation at maternal exposures 5-fold the human exposure, caused reduced pup survival and impairment of the reproductive capability of the offspring, which was exposed to macitentan during late intrauterine life and via the milk during the suckling period.

Treatment of juvenile rats from postnatal Day 4 to Day 114 caused reduced body weight gain leading to secondary effects on development (slight delay of descensus testis, reversible reduction of long-bone length, prolonged estrous cycle). Slightly increased pre- and post-implantation loss, decreased mean number of pups, and decreased testis and epididymis weights, were observed at exposures 7-fold the human exposure. Testicular tubular atrophy, and minimal effects on reproductive variables and sperm morphology were recorded at exposures 3.8-fold the human exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol (E421)
Isomalt (E953)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in original package to protect from moisture.

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

30 x 1 dispersible tablets in Alu/Alu perforated unit dose blisters consisting of an aluminium cold form film with integrated desiccant and an aluminium push through lidding foil.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The oral suspension must be prepared by adding the dispersible tablet(s) to a little room temperature liquid on a spoon or in a small glass to make a liquid medicine. When the tablet has fully dispersed, give the resulting liquid to the patient (see section 4.2).

Hands must be thoroughly washed and dried before and after preparation of the medicine.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/893/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 December 2013
Date of latest renewal: 23 August 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH shall ensure that in each Member State where Opsumit is marketed, all patients who are expected to use Opsumit are provided with the following educational material:

- Patient Card

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON for BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Opsumit 10 mg film-coated tablets
macitentan

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 10 mg macitentan.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains lactose and soya bean lecithin (E322). See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

15 film-coated tablets
30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/893/001
EU/1/13/893/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Opsumit 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON for BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Opsumit 2.5 mg dispersible tablets
macitentan

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each dispersible tablet contains 2.5 mg macitentan.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains isomalt. See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Dispersible tablet

30 x 1 dispersible tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in original package to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/893/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Opsumit 2.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Opsumit 10 mg film-coated tablets
macitentan

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag Int

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER, DONATION AND PRODUCT CODES

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Opsumit 2.5 mg dispersible tablets
macitentan

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag Int

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER, DONATION AND PRODUCT CODES

Lot

5. OTHER

Patient Card

Page 1

Patient Card

This card contains important safety information you need to be aware of when receiving treatment with Opsumit. Carry this card with you at all times and show it to any doctor involved in your medical care.

Opsumit®
macitentan

EN

Page 2

It is important that you report immediately to your prescribing doctor pregnancy or any side effects that may occur during treatment with Opsumit.

Treatment centre: _____

Name of prescribing doctor: _____

Phone number of prescribing doctor: _____

Page 3

Pregnancy
Opsumit may harm the development of the foetus. Therefore you must not take Opsumit if you are pregnant and you must also not become pregnant while taking Opsumit. Moreover, if you are suffering from pulmonary arterial hypertension, the occurrence of a pregnancy can severely deteriorate the symptoms of your disease.

Contraception
You need to use a reliable form of birth control (contraception) while you are taking Opsumit. Be sure to discuss any questions you may have with your doctor.

Page 4

You should have a pregnancy test before initiation of Opsumit and every month during treatment even if you think that you are not pregnant.

Like other medicines of this class, Opsumit can have effects on the liver. Your doctor will take blood test before you start treatment with Opsumit and during treatment to test whether your liver is working properly.

Page 5

Signs that your liver may not be working properly include:

- nausea (urge to vomit)
- vomiting
- fever (high temperature)
- pain in your stomach (abdomen)
- jaundice (yellowing of your skin or the whites of your eyes)
- dark-coloured urine
- itching of your skin
- lethargy or fatigue (unusual tiredness or exhaustion)
- flu-like syndrome (joint and muscle pain with fever)

Page 6

If you notice any of these signs, tell your doctor immediately. If you have any question about your treatment, ask your doctor or pharmacist.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: information for the user

Opsumit 10 mg film-coated tablets
macitentan

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Opsumit is and what it is used for
2. What you need to know before you take Opsumit
3. How to take Opsumit
4. Possible side effects
5. How to store Opsumit
6. Contents of the pack and other information

1. What Opsumit is and what it is used for

Opsumit contains the active substance macitentan, which belongs to the class of medicines called "endothelin receptor antagonists".

Opsumit is used for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH):
- in adults of WHO Functional Class (FC) II to III
- in children under 18 years and body weight of at least 40 kg with WHO Functional Class (FC) II to III.

It can be used on its own or with other medicines for PAH. PAH is high blood pressure in the blood vessels that carry blood from the heart to the lungs (the pulmonary arteries). In people with PAH, these arteries get narrower, so the heart has to work harder to pump blood through them. This causes people to feel tired, dizzy, and short of breath.

Opsumit widens the pulmonary arteries, making it easier for the heart to pump blood through them. This lowers the blood pressure, relieves the symptoms and improves the course of the disease.

2. What you need to know before you take Opsumit

Do not take Opsumit
- if you are allergic to macitentan, soya or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are pregnant, if you are planning to become pregnant, or if you could become pregnant because you are not using reliable birth control (contraception). See section 'Pregnancy and breastfeeding'.
- if you are breastfeeding. See section 'Pregnancy and breastfeeding'.
- if you have liver disease or if you have very high levels of liver enzymes in your blood. Talk to your doctor, who will decide whether this medicine is suitable for you.

If any of these apply to you, please tell your doctor.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Opsumit.

<u>You will need blood tests, as indicated by your doctor</u>:
Your doctor will take blood test before you start treatment with Opsumit and during treatment to test:
- whether you have anaemia (a reduced number of red blood cells)
- whether your liver is working properly

If you have anaemia (a reduced number of red blood cells), you may have the following signs:
- dizziness
- fatigue/malaise/weakness
- fast heart rate, palpitations
- pallor

If you notice any of these signs, **tell your doctor.**

Signs that your liver may not be working properly include:
- feeling sick (nausea)
- vomiting
- fever
- pain in your stomach (abdomen)
- yellowing of your skin or the whites of your eyes (jaundice)
- dark-coloured urine
- itching of your skin
- unusual tiredness or exhaustion (lethargy or fatigue)
- flu-like syndrome (joint and muscle pain with fever)

If you notice any of these signs, **tell your doctor immediately**.

If you have kidney problems, talk to your doctor before using Opsumit. Macitentan may lead to more reduction of blood pressure and decrease in haemoglobin in patients with kidney problems.

In patients with pulmonary veno-occlusive disease (obstruction of the lung veins), the use of medicines for treatment of PAH, including Opsumit, may lead to pulmonary oedema. If you have signs of pulmonary oedema when using Opsumit, such as a sudden, important increase in breathlessness and low oxygen, **tell your doctor immediately**. Your doctor may perform additional tests, and will determine what treatment regimen is most suitable for you.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children below 2 years of age because efficacy and safety have not been established.

Other medicines and Opsumit
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicine. Opsumit can affect other medicines.

If you take Opsumit together with other medicines including those listed below, the effects of Opsumit or the other medicines might be altered. Please talk to your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- rifampicin, clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (antibiotics used to treat infections),
- phenytoin (a medicine used to treat seizures),
- carbamazepine (used to treat depression and epilepsy),
- St. John’s Wort (an herbal preparation used to treat depression),
- ritonavir, saquinavir (used to treat HIV infections),

- nefazodone (used to treat depression),
- ketoconazole (except shampoo), fluconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole (medicines used against fungal infections),
- amiodarone (to control the heartbeat),
- cyclosporine (used to prevent organ rejection after transplant),
- diltiazem, verapamil (to treat high blood pressure or specific heart problems)

Opsumit with food
If you are taking piperine as a dietary supplement, this may alter how the body responds to some medicinal products, including Opsumit. Please talk to your doctor or pharmacist should this be the case.

Pregnancy and breastfeeding
If you are pregnant or breastfeeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Opsumit may harm unborn babies conceived before, during or soon after treatment.

- If it is possible you could become pregnant, use a reliable form of birth control (contraception) while you are taking Opsumit. Talk to your doctor about this.
- Do not take Opsumit if you are pregnant or planning to become pregnant.
- If you become pregnant or think that you may be pregnant while you are taking Opsumit, or shortly after stopping Opsumit (up to 1 month), see your doctor immediately.

If you are a woman who could become pregnant, your doctor will ask you to take a pregnancy test before you start taking Opsumit and regularly (once a month) while you are taking Opsumit.

It is not known if Opsumit is transferred to breast milk. Do not breastfeed while you are taking Opsumit. Talk to your doctor about this.

Fertility
If you are a man taking Opsumit, it is possible that this medicine may lower your sperm count. Talk to your doctor if you have any questions or concerns about this.

Driving and using machines
Opsumit can cause side effects such as headaches and hypotension (listed in section 4), and the symptoms of your condition can also make you less fit to drive or use machines.

Opsumit contains lactose, lecithin from soya and sodium
Opsumit contains a sugar called lactose. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

Opsumit contains lecithin derived from soya. If you are allergic to soya, do not use this medicine (see section 2 ‘Do not take Opsumit’).

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially ‘sodium-free’.

3. How to take Opsumit

Opsumit should only be prescribed by a doctor experienced in the treatment of pulmonary arterial hypertension.

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

Adults and children aged less than 18 years weighing at least 40 kg
The recommended dose of Opsumit is one 10 mg tablet, once a day. Swallow the whole tablet, with a glass of water, do not chew or break the tablet. You can take Opsumit with or without food. It is best to take the tablet at the same time each day.

For children weighing less than 40 kg, Opsumit is available as 2.5 mg dispersible tablets. Your doctor will advise you on your dosing.

If you take more Opsumit than you should
If you have taken more tablets than you have been told to take, you may experience headache, nausea, or vomiting. Ask your doctor for advice.

If you forget to take Opsumit
If you forget to take Opsumit, take a dose as soon as you remember, then continue to take your tablets at the usual times. Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

If you stop taking Opsumit
Opsumit is a treatment that you will need to keep on taking to control your PAH. Do not stop taking Opsumit unless you have agreed this with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Uncommon serious side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- Allergic reactions (swelling around the eyes, face, lips, tongue or throat, itching and/or rash)

If you notice any of these signs, tell your doctor immediately.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- Anaemia (low number of red blood cells) or reduced haemoglobin
- Headache
- Bronchitis (inflammation of the airways)
- Nasopharyngitis (inflammation of the throat and nasal passages)
- Oedema (swelling), especially of the ankles and feet

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- Pharyngitis (inflammation of the throat)
- Influenza (flu)
- Urinary tract infection (bladder infection)
- Hypotension (low blood pressure)
- Nasal congestion (blocked nose)
- Elevated liver tests
- Leukopenia (decreased white blood cell counts)
- Thrombocytopenia (decreased blood platelet counts)
- Flushing (redness of the skin)
- Increased uterine bleeding

Side effects in children and adolescents
The side effects listed above may also be seen in children. Additional side effects commonly seen in children include upper respiratory tract infection (infected nose sinuses, or throat), rhinitis (itchy, runny, or blocked nose), and gastroenteritis (inflammed stomach and gut).

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Opsumit

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use Opsumit after the expiry date which is stated on the carton and blister after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30°C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer require. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Opsumit contains
- The active substance is macitentan. Each tablet contains 10 mg macitentan.

- The other ingredients are lactose monohydrate (see section 2 "Opsumit contains lactose, lecithin from soya and sodium"), microcrystalline cellulose (E460i), povidone, sodium starch glycolate Type A (see section 2 "Opsumit contains lactose, lecithin from soya and sodium"), magnesium stearate (E470b), polysorbate 80 (E433), polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), talc (E553b), soya bean lecithin (E322) (see section 2 "Opsumit contains lactose, lecithin from soya and sodium") and xanthan gum (E415).

What Opsumit looks like and contents of the pack
Opsumit 10 mg film-coated tablets are white to off-white, biconvex, round, with "10" on both sides.

Opsumit is supplied as 10 mg film-coated tablets in blister packs of 15 or 30 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

Package leaflet: information for the user

Opsumit 2.5 mg dispersible tablets
macitentan

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you. This leaflet has been written for the patient ("you") and the parent or caregiver who will give this medicine to the child.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Opsumit is and what it is used for
2. What you need to know before you take or give Opsumit
3. How to take or give Opsumit
4. Possible side effects
5. How to store Opsumit
6. Contents of the pack and other information

1. What Opsumit is and what it is used for

Opsumit contains the active substance macitentan, which belongs to the class of medicines called "endothelin receptor antagonists".

Opsumit is used for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in children aged 2 years to less than 18 years with WHO Functional Class (FC) II to III.

It can be used on its own or with other medicines for PAH. PAH is high blood pressure in the blood vessels that carry blood from the heart to the lungs (the pulmonary arteries). In people with PAH, these arteries get narrower, so the heart has to work harder to pump blood through them. This causes people to feel tired, dizzy, and short of breath.

Opsumit widens the pulmonary arteries, making it easier for the heart to pump blood through them. This lowers the blood pressure, relieves the symptoms and improves the course of the disease.

2. What you need to know before you take or give Opsumit

Do not take or give Opsumit
- if you are allergic to macitentan or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are pregnant, if you are planning to become pregnant, or if you could become pregnant because you are not using reliable birth control (contraception). See section 'Pregnancy and breastfeeding'.
- if you are breastfeeding. See section 'Pregnancy and breastfeeding'.
- if you have liver disease or if you have very high levels of liver enzymes in your blood. Talk to your doctor, who will decide whether this medicine is suitable for you.

If any of these apply to you, please tell your doctor.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking or giving Opsumit.

<u>You will need blood tests, as indicated by your doctor</u>:
Your doctor will take blood before and during treatment with Opsumit to test:
- whether you have anaemia (a reduced number of red blood cells)
- whether your liver is working properly

If you have anaemia (a reduced number of red blood cells), you may have the following signs:
- dizziness
- fatigue/malaise/weakness
- fast heart rate, palpitations
- pallor

If you notice any of these signs, **tell your doctor.**

Signs that your liver may not be working properly include:
- feeling sick (nausea)
- vomiting
- fever
- pain in your stomach (abdomen)
- yellowing of your skin or the whites of your eyes (jaundice)
- dark-coloured urine
- itching of your skin
- unusual tiredness or exhaustion (lethargy or fatigue)
- flu-like syndrome (joint and muscle pain with fever)

If you notice any of these signs, **tell your doctor immediately**.

If you have kidney problems, talk to your doctor before using Opsumit. Macitentan may lead to more reduction of blood pressure and decrease in haemoglobin in patients with kidney problems.

In patients with pulmonary veno-occlusive disease (obstruction of the lung veins), the use of medicines for treatment of PAH, including Opsumit, may lead to pulmonary oedema. If you have signs of pulmonary oedema when using Opsumit, such as a sudden, important increase in breathlessness and low oxygen, **tell your doctor immediately**. Your doctor may perform additional tests, and will determine what treatment regimen is most suitable for you.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children below 2 years of age because efficacy and safety have not been established.

Other medicines and Opsumit
Tell your doctor or pharmacist if you or the child are taking, have recently taken or might take any other medicine.
Opsumit can affect other medicines.

If you take or give Opsumit together with other medicines including those listed below, the effects of Opsumit or the other medicines might be altered. Please talk to your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- rifampicin, clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (antibiotics used to treat infections),
- phenytoin (a medicine used to treat seizures),
- carbamazepine (used to treat depression and epilepsy),
- St. John’s Wort (an herbal preparation used to treat depression),

- ritonavir, saquinavir (used to treat HIV infections),
- nefazodone (used to treat depression),
- ketoconazole (except shampoo), fluconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole (medicines used against fungal infections),
- amiodarone (to control the heartbeat),
- cyclosporine (used to prevent organ rejection after transplant),
- diltiazem, verapamil (to treat high blood pressure or specific heart problems)

Opsumit with food
If you are taking piperine as a dietary supplement, this may alter how the body responds to some medicinal products, including Opsumit. Please talk to your doctor or pharmacist should this be the case.

Pregnancy and breastfeeding
If you are pregnant or breastfeeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Opsumit may harm unborn babies conceived before, during or soon after treatment.

- If it is possible you could become pregnant, use a reliable form of birth control (contraception) while you are taking Opsumit. Talk to your doctor about this.
- Do not take Opsumit if you are pregnant or planning to become pregnant.
- If you become pregnant or think that you may be pregnant while you are taking Opsumit, or shortly after stopping Opsumit (up to 1 month), see your doctor immediately.

If you are a woman who could become pregnant, your doctor will ask you to take a pregnancy test before you start taking Opsumit and regularly (once a month) while you are taking Opsumit.

It is not known if Opsumit is transferred to breast milk. Do not breastfeed while you are taking Opsumit. Talk to your doctor about this.

Fertility
If you are a man taking Opsumit, it is possible that this medicine may lower your sperm count. Talk to your doctor if you have any questions or concerns about this.

Driving and using machines
Opsumit can cause side effects such as headaches and hypotension (listed in section 4), and the symptoms of your condition can also make you less fit to cycle, drive or use machines.

Opsumit contains isomalt and sodium
Opsumit contains a sugar substitute called isomalt. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially ‘sodium-free’.

3. How to take or give Opsumit

Opsumit should only be prescribed by a doctor experienced in the treatment of pulmonary arterial hypertension.

Always take or give this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

Recommended dose
Your doctor will determine the number of tablets of Opsumit depending on the body weight of the child.

How to take or give this medicine
- Take or give Opsumit dispersible tablets once a day.
- Take or give them at about the same time every day.
- They can be taken or given with or without food.

Take or give Opsumit dispersible tablets as an oral suspension only
Opsumit dispersible tablets must be dispersed in liquids to form an oral suspension before they can be given to patients. The oral suspension can be prepared in either a spoon or in a small glass. Take care that the entire dose is swallowed. Hands must be thoroughly washed and dried before and after preparation of the medicine.

How to prepare and take or give the oral suspension using a spoon
1. Prepare the oral suspension by adding the prescribed number of dispersible tablets to room temperature drinking water in a spoon.
2. Gently stir the liquid for 1 to 3 minutes using the tip of a knife. Either give the resulting white cloudy liquid to the child right away or mix it further with a small portion of apple sauce or yoghurt to aid with administration.
3. Add a little more water or apple sauce or yogurt to the spoon and have the child swallow it to make sure all the medicine has been taken.
4. If not taken right away, discard the medicine and prepare a new dose.

Alternatively, instead of drinking water, the oral suspension can be prepared in orange juice, apple juice or skimmed milk.

How to prepare and take or give the oral suspension using a small glass
1. Prepare the oral suspension by adding the prescribed number of dispersible tablets to a small amount (maximum 100 mL) of room temperature drinking water in a small glass.
2. Gently stir with a spoon for 1 to 2 minutes. Have the child drink the resulting white cloudy liquid right away.
3. Add a little more water to the small glass and stir with the same spoon and have the child drink the entire contents of the glass to make sure all the medicine has been taken.
4. If not taken right away, discard the medicine and prepare a new dose.

Special information for caregivers
Caregivers are advised to avoid contact with suspensions of Opsumit dispersible tablets. Wash hands thoroughly before and after preparation of the suspension.

If you take or give more Opsumit than you should
If you have taken or given more tablets than you have been told to take, you may experience headache, nausea, or vomiting. Ask your doctor for advice.

If you forget to take or give Opsumit
If you forget to take or give Opsumit, take or give a dose as soon as you remember, then continue to take or give the tablets at the usual times. Do not take or give a double dose to make up for a forgotten tablets.

If you stop taking or giving Opsumit
Opsumit is a treatment that you will need to keep on taking to control your PAH. Do not stop taking or giving Opsumit unless you have agreed this with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Uncommon serious side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- Allergic reactions (swelling around the eyes, face, lips, tongue or throat, itching and/or rash)

If you notice any of these signs, tell your doctor immediately.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- Anaemia (low number of red blood cells) or reduced haemoglobin
- Headache
- Bronchitis (inflammation of the airways)
- Nasopharyngitis (inflammation of the throat and nasal passages)
- Oedema (swelling), especially of the ankles and feet

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- Pharyngitis (inflammation of the throat)
- Influenza (flu)
- Urinary tract infection (bladder infection)
- Hypotension (low blood pressure)
- Nasal congestion (blocked nose)
- Elevated liver tests
- Leukopenia (decreased white blood cell counts)
- Thrombocytopenia (decreased blood platelet counts)
- Flushing (redness of the skin)
- Increased uterine bleeding

Side effects in children and adolescents
The side effects listed above may also be seen in children. Additional side effects commonly seen in children include upper respiratory tract infection (infected nose sinuses, or throat), rhinitis (itchy, runny, or blocked nose), and gastroenteritis (inflammed stomach and gut).

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Opsumit

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use Opsumit after the expiry date which is stated on the carton and blister after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in original package to protect from moisture.

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer require. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Opsumit contains
- The active substance is macitentan. Each dispersible tablet contains 2.5 mg macitentan.
- The other ingredients are mannitol (E421), isomalt (E953), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E470b) (see section 2 “Opsumit contains isomalt and sodium”).

What Opsumit looks like and contents of the pack
Opsumit 2.5 mg dispersible tablets are white to almost white, round, with a “2.5” on one side and with “Mn” on the other side.

Opsumit is supplied as 2.5 mg dispersible tablets in perforated unit dose blisters (Aluminium/Aluminium) containing 30 x 1 dispersible tablets.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

1.7　同種同効品一覧表

販売名	オプスミット錠 10mg オプスミット小児用分散錠 1mg オプスミット小児用分散錠 2.5mg	ウプトラビ錠 0.2mg ウプトラビ錠 0.4mg	ウプトラビ錠小児用 0.05mg	ヴォリブリス錠 2.5mg
一般名	マシテンタン（Macitentan）	セレキシパグ（Selexipag）	セレキシパグ（Selexipag）	アンブリセンタン（Ambrisentan）
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	日本新薬株式会社	日本新薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症	● 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	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症
添付文書改訂日	―	2024 年 12 月	2024 年 12 月	2024 年 8 月

Confidential

販売名	エポプロステノール静注用 0.5mg「ヤンセン」 エポプロステノール静注用 1.5mg「ヤンセン」	トラクリア小児用分散錠 32mg	レバチオ錠 20mg レバチオ OD フィルム 20mg レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg	
一般名	エポプロステノールナトリウム（Epoprostenol Sodium）	ボセンタン水和物（Bosentan Hydrate）	シルデナフィルクエン酸塩（Sildenafil Citrate）	
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	ヴィアトリス製薬合同会社	
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症	
添付文書改訂日	2025 年 8 月	2024 年 2 月	2025 年 4 月	

Confidential

最新の添付文書を参照すること

＊＊2024年12月改訂（第5版、用法及び用量変更）
＊2021年8月改訂（第4版、効能変更）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87219

選択的プロスタサイクリン受容体(IP受容体)作動薬
処方箋医薬品注)
セレキシパグ錠

ウプトラビ®錠0.2mg
ウプトラビ®錠0.4mg
Uptravi® Tablets

	ウプトラビ錠0.2mg	ウプトラビ錠0.4mg
承認番号	22800AMX00702000	22800AMX00703000
販売開始	2016年11月	2016年11月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z13

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 重度の肝障害患者［9.3.1、16.6.2参照］
2.3 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。］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ウプトラビ錠0.2mg	ウプトラビ錠0.4mg
有効成分	1錠中 セレキシパグ0.2mg	1錠中 セレキシパグ0.4mg
添加剤	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	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

3.2 製剤の性状

販売名		ウプトラビ錠0.2mg	ウプトラビ錠0.4mg
製剤の色		黄色	淡赤褐色
形状		円形のフィルムコーティング錠	
識別コード		㊮261	㊮262
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径（mm）		7.1	7.1
厚さ（mm）		3.4	3.4
質量（mg）		140	140

＊4．効能又は効果
○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

5．効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 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。
〈肺動脈性肺高血圧症〉
＊＊5.2 小児では、WHO機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。
＊＊5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。
〈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〉
＊5.4 WHO機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

＊＊6．用法及び用量
〈肺動脈性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして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。
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。

体重	開始用量（1回量）	増量幅（1回量）	最高用量（1回量）
9kg以上 25kg未満	0.1mg	0.1mg	0.8mg
25kg以上 50kg未満	0.15mg	0.15mg	1.2mg
50kg以上	0.2mg	0.2mg	1.6mg

〈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0.2mg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。

7．用法及び用量に関連する注意
＊＊7.1 投与初期に頭痛、下痢等の副作用が多く報告されており、特に小児においては嘔吐も多く認められていることから、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。
＊＊7.2 忍容性に問題があり減量する場合は、成人又は体重50kg以上の小児では原則として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日以上の間隔をあけ、忍容性を確認しながら漸増すること。
7.3 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。
7.4 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。
7.5 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。［9.3.2、16.6.2参照］
＊＊7.6 小児用0.05mg錠と組み合わせて使用しないこと。

＊＊7.7 体重50kg未満の小児に投与する場合は、維持用量に到達するまでは小児用0.05mg錠を使用すること。維持用量が0.2mg錠及び0.4mg錠を用いて調整可能な場合には、0.2mg錠及び0.4mg錠に切り替えて投与することができる。

8. 重要な基本的注意

＊8.1 本剤は、肺動脈性肺高血圧症又は慢性血栓塞栓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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 甲状腺機能異常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うこと。[11.1.3参照]

8.5 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。

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 低血圧の患者

血圧を更に低下させるおそれがある。本剤は血管拡張作用を有する。

9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者

出血傾向を助長するおそれがある。本剤は血小板凝集抑制作用を有する。[10.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害（eGFR：15～29mL/min/1.73m^2）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、透析中の患者を対象とした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。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者（Child-Pughスコア：10～15）

投与しないこと。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[2.2、16.6.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者（Child-Pughスコア：5～9）

本剤の血中濃度が上昇する。[7.5、16.6.2参照]

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。

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）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈肺動脈性肺高血圧症〉

＊＊9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満又は体重9kg未満の幼児を対象とした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。[15.2参照]

〈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〉

9.7.2 小児等を対象とした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。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。[16.6.4参照]

10. 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。[16.4参照]

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
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誘導体製剤 等	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誘導体製剤 非ステロイド性抗炎症剤 等 [9.1.2参照]	出血の危険性が増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*in vitro*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。
CYP2C8の阻害作用を有する薬剤 クロピドグレル含有製剤 デフェラシロクス等 [16.7.2参照]	クロピドグレルとの併用で、本剤の活性代謝物のC_{max}及びAUCが増加したとの報告がある。本剤の投与中にこれらの薬剤を開始する場合には、本剤の減量を考慮すること。これらの薬剤の投与中に本剤を開始する場合には、本剤を1日1回に減量して投与を開始すること。	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。
ロピナビル・リトナビル [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり、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の誘導作用を有する薬剤 リファンピシン 等 [16.7.6参照]	本剤の活性代謝物のAUCが低下するおそれがある。	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。

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 低血圧

過度の血圧低下〔低血圧（3.6%）、起立性低血圧（0.7%）等〕があらわれることがある。

11.1.2 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。

＊＊＊11.1.3 甲状腺機能異常

甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.7%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等〕があらわれることがある。[8.4参照]

＊＊＊11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
＊血液		貧血	鉄欠乏性貧血、血小板数減少	ヘモグロビン減少
＊代謝異常		食欲減退、体液貯留	低カリウム血症、脱水	
＊＊＊精神神経系	頭痛（58.3%）、浮動性めまい	失神、体位性めまい、頭部不快感、傾眠、不眠症、灼熱感、感覚鈍麻、嗜眠	錯感覚、味覚消失、片頭痛	
＊眼		眼痛	羞明、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加	
＊耳		回転性めまい	耳鳴	
＊＊＊循環器	潮紅（12.3%）	ほてり、動悸	頻脈、心房細動、心不全、右室不全、心室性期外収縮、狭心症、心電図QT延長、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）	
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（37.9%）、悪心（27.2%）、嘔吐（15.0%）、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、便秘、排便回数増加、胃炎	口内乾燥、胃拡張、消化性潰瘍	
＊＊＊肝臓		肝酵素上昇、肝機能異常	血中ビリルビン増加、Al-P増加	
＊＊＊皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	光線過敏性反応、脱毛症、多汗症	蕁麻疹、血管浮腫
＊＊＊筋骨格系	顎痛（23.6%）、筋肉痛（13.2%）、四肢痛（12.1%）、関節痛	背部痛、顎関節症候群、頚部痛、筋痙縮、骨痛、四肢不快感、関節腫脹、筋骨格硬直	開口障害、筋力低下、筋肉疲労、脊椎痛	
＊腎臓		腎機能障害	頻尿	
＊＊＊その他		倦怠感、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫等）、疼痛、無力症、疲労、胸部不快感、体重減少、胸痛	異常感、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒、月経過多、非心臓性胸痛、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少、過敏症

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を1回3.2mg投与された成人患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある（外国人データ）。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。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。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

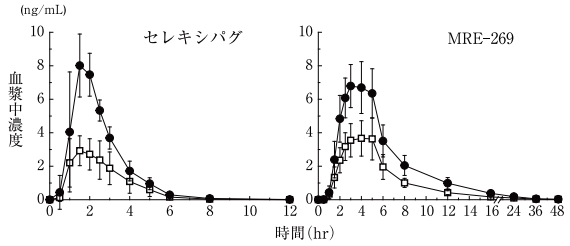
イヌを用いた毒性試験において、本剤の薬理作用に起因する、腸管の蠕動運動の抑制によると考えられる腸重積が認められた。[9.7.1参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性6例にセレキシパグ0.2及び0.4mgを食後に単回経口投与したとき、セレキシパグ及び活性代謝物MRE-269の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。セレキシパグ及びMRE-269のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、いずれも用量とともに増加した[1)]。



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

□：0.2mg、●：0.4mg（平均値±標準偏差、n=6）

セレキシパグ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)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
セレキシパグ				
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）

16.1.2 反復投与

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

セレキシパグ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)
セレキシパグ				
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

1回投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)
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）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人男性15例にセレキシパグ0.2mgを空腹時に単回静脈内投与したとき、セレキシパ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、セレキシパグ0.4mgを空腹時に単回経口投与したとき、セレキシパグの絶対バイオアベイラビリティは49.4%であった[2]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

（1）標準食

健康成人男性4例にセレキシパグ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パグのC_{max}は32%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は15%低下した。MRE-269のC_{max}は7%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は12%低下した[1]。

（2）高脂肪食

健康成人男性12例にセレキシパグ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パグのC_{max}は35%低下し、$AUC_{0\text{-}\infty}$は10%増大した。MRE-269のC_{max}は48%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は27%低下した[3]（外国人データ）。

16.3 分布

^{14}C-セレキシパグ及び^{14}C-MRE-269の血清タンパクに対する結合率は、0.1～1μg/mLの範囲でいずれも98～99%であった[4]。

16.4 代謝

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[4]。［10.参照］

16.5 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^{14}C-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[5]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

重度の腎障害患者8例（eGFR：15～29mL/min/1.73m^2）及び健康成人8例にセレキシパグ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パグのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.7倍に、MRE-269のC_{max}は1.4倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.6倍に増加した。また、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率に大きな相違はなかった[6]（外国人データ）。［9.2.1参照］

16.6.2 肝障害患者

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例にセレキシパグ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、セレキシパグのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$が2倍に増加し、MRE-269のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$に大きな相違はなかった。また、セレキシパグ及び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、セレキシパグのC_{max}は2倍以上、$AUC_{0\text{-}\infty}$は4倍以上に増加した。MRE-269のC_{max}に大きな相違はなく、$AUC_{0\text{-}\infty}$は2倍以上に増加した。また、セレキシパグ及び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、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率は2倍に増加した[6]（外国人データ）。［2.2、7.5、9.3.1、9.3.2参照］

＊＊16.6.3 小児

小児の肺動脈性肺高血圧症患者6例にセレキシパグ0.1、0.15又は0.2mgを1日2回食後反復経口投与したとき、セレキシパグ及び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[7]。

小児の肺動脈性肺高血圧症患者にセレキシパグ0.1、0.15又は0.2mg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

体重	1回投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)
セレキシパグ					
9kg以上25kg未満	0.1mg	2.37, 2.97	1.98	0.771, 1.11	9.31, 9.65
25kg以上50kg未満	0.15mg	2.73, 5.10	1.45	0.888, 1.32	8.74, 12.9
50kg以上	0.2mg	1.49, 1.70	1.89	0.824, 1.20	4.57, 6.03
MRE-269					
9kg以上25kg未満	0.1mg	3.44, 3.79	4.01	2.86, 3.18	17.8, 28.5
25kg以上50kg未満	0.15mg	4.96, 10.9	2.92	2.68, 5.36	45.4, 48.2
50kg以上	0.2mg	2.39, 2.81	3.90	2.74, 3.25	14.8, 17.1

各体重分類でn=2、個別値、t_{max}は中央値

16.6.4 高齢者

健康高齢男性6例（65～74歳）にセレキシパグ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パグ及びMRE-269のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$が低下する傾向が認められた。健康高齢男性6例（67～74歳）にセレキシパグ0.4mgを1日2回10日間食後経口投与したとき、血漿中セレキシパグ及び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[1]。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

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[4),8)]。

16.7.2 クロピドグレル

健康成人男性22例にセレキシパグ0.2mgを1日2回10日間経口投与し、CYP2C8の阻害作用を有するクロピドグレルを投与4日目に300mg（n=21）、投与5日目から10日目に75mg（n=20）を経口投与したとき、単独投与と比較して、セレキシパグのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$は、投与4日目では1.3倍及び1.4倍に増加し、投与10日目では0.98倍及び1.1倍であった。同様に、MRE-269のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$は、投与4日目では1.7倍及び2.2倍、投与10日目では1.9倍及び2.7倍に増加した[9]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ゲムフィブロジル

健康成人男性20例に強いCYP2C8の阻害剤であるゲムフィブロジル（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、$AUC_{0\text{-}\infty}$は2.0倍に増加した。MRE-269のC_{max}は3.6倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は11倍に増加した[10]（外国人データ）。

16.7.4 ワルファリン

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[11]（外国人データ）。

16.7.5 ロピナビル・リトナビル

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、$AUC_{0\text{-}\infty}$は2.24倍に増加した。MRE-269のC_{max}は1.33倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.08倍に増加した[12]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 リファンピシン

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、$AUC_{0-\infty}$は1.3倍に増加した。MRE-269のC_{max}は1.3倍に増加し、$AUC_{0-\infty}$は0.52倍に減少した[10]（外国人データ）。［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

〈肺動脈性肺高血圧症〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（成人）

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回投与した。有効性主要評価項目であるベースラインから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、-120.9dyn・sec/cm^{5}であり、有意に低下した（Wilcoxon符号付順位検定：P<0.0001）[13),14)]。

副作用発現頻度は100.0%（37例中37例）であった。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。

ベースラインから投与16週時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］ P値[注1)]	【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 ［-184.5, -59.5］ <0.0001	79.7 ［74.0, 86.0］
投与16週時	560.3±238.7 491.4		

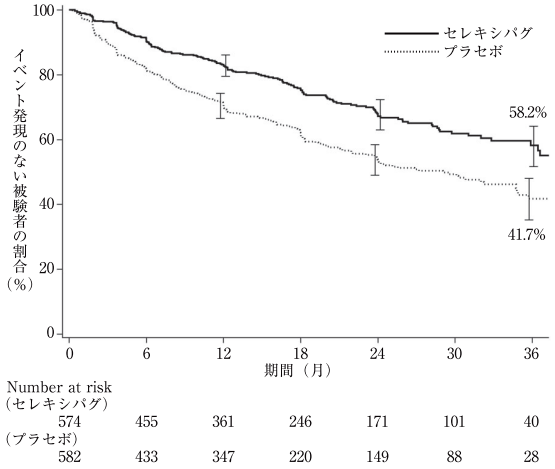
評価例数：33例、注1）Wilcoxon符号付順位検定

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（成人）

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。

有効性主要評価項目である最初のmorbidity/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morbidity/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）[15),16)]。

副作用発現頻度は89.6%（575例中515例）であった。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。



最初のmorbidity/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）morbidity/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］

＊＊17.1.3 国内第Ⅱ相試験（小児）

非盲検非対照試験として、2歳以上15歳未満の肺動脈性肺高血圧症患者6例を対象に、セレキシパグ0.1～0.8mg（体重9kg以上25kg未満）、0.15～1.2mg（体重25kg以上50kg未満）又は0.2～1.6mg（体重50kg以上）を1日2回投与した。主要評価項目であるベースラインから16週時までの肺血管抵抗係数の個別値は下表のとおりであり、全症例（n=6）の変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、-5.548±6.876、-4.310Wood単位・m^{2}であった[7)]。

副作用発現頻度は100.0%（6例中6例）であった。主な副作用は、嘔吐5例（83.3%）、頭痛4例（66.7%）、下痢3例（50.0%）、顎痛、悪心、便秘 各2例（33.3%）であった。

ベースラインから投与16週時までの肺血管抵抗係数の変化

体重	肺血管抵抗係数（Wood単位･m^2）		
	投与開始前	投与16週時	投与開始前からの変化量
9kg以上25kg未満	14.00	7.67	-6.33
	16.79	7.19	-9.60
25kg以上50kg未満	17.05	16.01	-1.04
	37.50	20.89	-16.61
50kg以上	9.52	7.23	-2.29
	12.90	15.48	2.58

〈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〉

＊17.1.4 国内第Ⅲ相試験

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者78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、二重盲検にて投与した。その後、セレキシパグ0.2～1.6mgを1日2回長期投与した。

有効性主要評価項目である肺血管抵抗のベースラインから20週時までの変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、セレキシパグ群-98.2±111.3、-89.0dyn・sec/cm^5、プラセボ群-4.6±163.6、-18.0dyn・sec/cm^{5}であった。肺血管抵抗の20週時までの変化量のプラセボ群との平均値の差は-93.5dyn・sec/cm^5（95%信頼区間：-156.8～-30.3）であり、セレキシパグ群ではプラセボ群と比較して肺血管抵抗が有意に低下した（P=0.006、Wilcoxon順位和検定）[17),18)]。

セレキシパグを投与された74例の患者における副作用発現頻度は90.5%（67/74例）であった。主な副作用は下痢39例（52.7%）、頭痛38例（51.4%）、悪心22例（29.7%）、倦怠感14例（18.9%）、顎痛12例（16.2%）、嘔吐、食欲減退 各10例（13.5%）、筋肉痛9例（12.2%）、関節痛8例（10.8%）であった。

ベースラインから二重盲検終了時（20週）までの肺血管抵抗の変化（FAS）

	評価例数	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量の群間差】 平均値の群間差[注2)] ［95%信頼区間］ P値[注3)]
セレキシパグ群	39	投与開始前	523.4±132.8 493.0	-98.2±111.3 -89.0 ［-132.0, -30.0］	-93.5 ［-156.8, -30.3］ 0.006
		投与20週時	425.3±158.6 400.0		
プラセボ群	39	投与開始前	553.1±184.0 473.0	-4.6±163.6 -18.0 ［-62.0, 0.0］	
		投与20週時	548.5±288.4 440.0		

注2）セレキシパグ群－プラセボ群

注3）Wilcoxon順位和検定

18．薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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[19),20)]。

18.1.2 セレキシパグは、プロスタグランジン$F_{2\alpha}$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[21)]。

18.1.3 主代謝物であるMRE-269も上記18.1.1及び18.1.2の作用を示し、その効力（EC_{50}又はIC_{50}）はセレキシパグと比較して18.1.1では15～33倍、18.1.2では約4倍高かった[19)-21)]。

18.2 肺高血圧モデルラットに対する作用

18.2.1 トロンボキサンA_2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[22)]。

18.2.2 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[23)]。

18.2.3 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[23)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

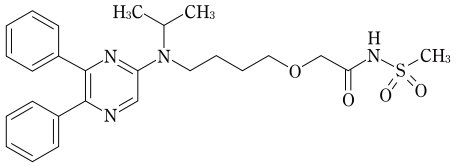
一般名：セレキシパグ（Selexipag）（JAN）

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

分子式：$C_{26}H_{32}N_4O_4S$

分子量：496.62

化学構造式：



性状：本品は白色～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］

20．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。

＊＊＊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

〈ウプトラビ錠0.2mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］、100錠［10錠（PTP）×10］

〈ウプトラビ錠0.4mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］、100錠［10錠（PTP）×10］

＊＊＊23．主要文献

1）社内資料：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（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2）

2）Kaufmann P, *et al*. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:151-6

3）Kaufmann P, *et al*. Am J Cardiovasc Drugs. 2015;15:195-203

4）社内資料：セレキシパグの非臨床薬物動態試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4及びCTD2.6.4.5）

5）社内資料：海外第Ⅰ相：単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.5）

6）Kaufmann P, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2016;82:369-79

7）社内資料：国内第Ⅱ相：小児PAH患者を対象としたオープンラベル試験（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.3）

8）社内資料：トランスポーター相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.7）

9）Axelsen L, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2021;87（1）:119-28

10）Bruderer S, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:2778-88

11）Bruderer S, *et al*. Clin Ther. 2016;38（5）:1228-36

12）Kaufmann P, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2015;80（4）:670-7

13）社内資料：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（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.14）

14）Tanabe N, *et al*. Circulation Journal. 2017;81:1360-7

15）社内資料：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（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.13）

16）Sitbon O, *et al*. N Engl J Med. 2015;373:2522-33

17）社内資料：国内第Ⅲ相：慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者対象の二重盲検比較試験（2021年8月25日承認、CTD2.7.6.2）

18）Ogo T, *et al*. Eur Respir J. 2022;60:2101694

19）Kuwano K, *et al*. J Pharmacol Exp. Ther. 2007;322（3）:1181-8

20）社内資料：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パグ及びMRE-269のcyclic AMP産生増加作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.3）

21）社内資料：セレキシパグ及びMRE-269のラット肺葉内動脈に対する弛緩作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.3.1）

22）社内資料：U46619誘発肺高血圧症ラットにおけるセレキシパグの右心室圧低下作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.6.4）

23）Kuwano K, *et al*. J Pharmacol Exp Ther. 2008;326（3）:691-9

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 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

26.2 販売提携先

ヤンセンファーマ株式会社

東京都千代田区西神田3-5-2

ウプトラビ®/Uptravi®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。

最新の添付文書を参照すること

2024年12月作成（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：30箇月

日本標準商品分類番号
87219

承認番号	30600AMX00313000
販売開始	－

選択的プロスタサイクリン受容体(IP受容体)作動薬
処方箋医薬品注)
セレキシパグ錠

ウプトラビ®錠小児用0.05mg

Uptravi® Tablets for Pediatric

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z0

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 重度の肝障害患者［9.3.1、16.6.2参照］
2.3 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。］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ウプトラビ錠小児用0.05mg
有効成分	1錠中 セレキシパグ0.05mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスポビドン、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、トレハロース、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

3.2 製剤の性状

販売名		ウプトラビ錠小児用0.05mg
製剤の色		黄色
形状		円形のフィルムコーティング錠
外形	表面	○
	裏面	○
	側面	▭
直径（mm）		3.1
厚さ（mm）		1.8
質量（mg）		16

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 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。
5.2 小児では、WHO機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。
5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。

6．用法及び用量

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。

体重	開始用量（1回量）	増量幅（1回量）	最高用量（1回量）
9kg以上25kg未満	0.1mg	0.1mg	0.8mg
25kg以上50kg未満	0.15mg	0.15mg	1.2mg
50kg以上	0.2mg	0.2mg	1.6mg

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 投与初期に頭痛、嘔吐、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。
7.2 忍容性に問題があり減量する場合は、原則として、体重9kg以上25kg未満の小児では1回0.1mgずつ、体重25kg以上50kg未満の小児では1回0.15mgずつ、体重50kg以上の小児では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日以上の間隔をあけ、忍容性を確認しながら漸増すること。
7.3 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。
7.4 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。
7.5 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。［9.3.2、16.6.2参照］
7.6 0.2mg錠及び0.4mg錠と組み合わせて使用しないこと。
7.7 体重50kg未満の小児に投与する場合は、維持用量に到達するまでは小児用0.05mg錠を使用すること。維持用量が0.2mg錠及び0.4mg錠を用いて調整可能な場合には、0.2mg錠及び0.4mg錠に切り替えて投与することができる。

8．重要な基本的注意

8.1 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。
8.2 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。
8.3 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。
8.4 甲状腺機能異常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うこと。［11.1.3参照］
8.5 意識障害等があらわれることがあるので、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。

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 低血圧の患者

血圧を更に低下させるおそれがある。本剤は血管拡張作用を有する。

9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者
出血傾向を助長するおそれがある。本剤は血小板凝集抑制作用を有する。[10.2参照]
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎障害（eGFR：15～29mL/min/1.73m^2）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、透析中の患者を対象とした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。[16.6.1参照]
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝障害患者（Child-Pughスコア：10～15）
投与しないこと。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[2.2、16.6.2参照]
9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者（Child-Pughスコア：5～9）
本剤の血中濃度が上昇する。[7.5、16.6.2参照]
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。
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）で乳汁中へ移行することが報告されている。
9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満又は体重9kg未満の幼児を対象とした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。[15.2参照]

10. 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。[16.4参照]
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
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誘導体製剤 等	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誘導体製剤 非ステロイド性抗炎症剤 等 [9.1.2参照]	出血の危険性が増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*in vitro*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。
CYP2C8の阻害作用を有する薬剤 クロピドグレル含有製剤 デフェラシロクス等 [16.7.2参照]	クロピドグレルとの併用で、本剤の活性代謝物のC_{max}及びAUCが増加したとの報告がある。本剤の投与中にこれらの薬剤を開始する場合には、本剤の減量を考慮すること。これらの薬剤の投与中に本剤を開始する場合には、本剤を1日1回に減量して投与を開始すること。	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。
ロピナビル・リトナビル [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり、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の誘導作用を有する薬剤 リファンピシン 等 [16.7.6参照]	本剤の活性代謝物のAUCが低下するおそれがある。	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。

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 低血圧
過度の血圧低下〔低血圧（3.6%）、起立性低血圧（0.7%）等〕があらわれることがある。
11.1.2 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。
11.1.3 甲状腺機能異常
甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.7%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等〕があらわれることがある。[8.4参照]
11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
血液		貧血	鉄欠乏性貧血、血小板数減少	ヘモグロビン減少
代謝異常		食欲減退、体液貯留	低カリウム血症、脱水	
精神神経系	頭痛（58.3%）、浮動性めまい	失神、体位性めまい、頭部不快感、傾眠、不眠症、灼熱感、感覚鈍麻、嗜眠	錯感覚、味覚消失、片頭痛	
眼		眼痛	羞明、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加	
耳		回転性めまい	耳鳴	

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
循環器	潮紅（12.3%）	ほてり、動悸	頻脈、心房細動、心不全、右室不全、心室性期外収縮、狭心症、心電図QT延長、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）	
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（37.9%）、悪心（27.2%）、嘔吐（15.0%）、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、便秘、排便回数増加、胃炎	口内乾燥、胃拡張、消化性潰瘍	
肝臓		肝酵素上昇、肝機能異常	血中ビリルビン増加、Al-P増加	
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	光線過敏性反応、脱毛症、多汗症	蕁麻疹、血管浮腫
筋骨格系	顎痛（23.6%）、筋肉痛（13.2%）、四肢痛（12.1%）、関節痛	背部痛、顎関節症候群、頚部痛、筋痙縮、骨痛、四肢不快感、関節腫脹、筋骨格硬直	開口障害、筋力低下、筋肉疲労、脊椎痛	
腎臓		腎機能障害	頻尿	
その他		倦怠感、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫等）、疼痛、無力症、疲労、胸部不快感、体重減少、胸痛	異常感、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒、月経過多、非心臓性胸痛、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少、過敏症

13. 過量投与

13.1 症状

ウプトラビ錠を1回3.2mg投与された成人患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある（外国人データ）。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

通常の錠剤に比べて小さく規定量を計数できないおそれがあるため、自動分包機には適さない。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 高温及び多湿を避けて保管するよう指導すること。

14.2.2 専用容器に充填して交付する場合は、患者及び保護者等に対して、具体的な使用方法等を服薬説明書を用いて指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌを用いた毒性試験において、本剤の薬理作用に起因する、腸管の蠕動運動の抑制によると考えられる腸重積が認められた。[9.7参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

小児の肺動脈性肺高血圧症患者6例にセレキシパグ0.1、0.15又は0.2mgを1日2回食後反復経口投与したとき、セレキシパグ及び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[1]。

小児の肺動脈性肺高血圧症患者にセレキシパグ0.1、0.15又は0.2mg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

体重	1回投与量	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0\text{-}12hr}$（ng･hr/mL）
セレキシパグ					
9kg以上25kg未満	0.1mg	2.37, 2.97	1.98	0.771, 1.11	9.31, 9.65
25kg以上50kg未満	0.15mg	2.73, 5.10	1.45	0.888, 1.32	8.74, 12.9
50kg以上	0.2mg	1.49, 1.70	1.89	0.824, 1.20	4.57, 6.03
MRE-269					
9kg以上25kg未満	0.1mg	3.44, 3.79	4.01	2.86, 3.18	17.8, 28.5
25kg以上50kg未満	0.15mg	4.96, 10.9	2.92	2.68, 5.36	45.4, 48.2
50kg以上	0.2mg	2.39, 2.81	3.90	2.74, 3.25	14.8, 17.1

各体重分類でn=2、個別値、t_{max}は中央値

16.1.2 生物学的同等性

健康成人男性48例に小児用0.05mg錠を4錠及び0.2mg錠を1錠（セレキシパグとして0.2mg）、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与したとき、セレキシパグ及びMRE-269の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。得られた薬物動態パラメータ（C_{max}及び$AUC_{0\text{-}last}$）について統計解析を行った結果、幾何平均値の比の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された[2]。

健康成人男性に小児用0.05mg錠を4錠及び0.2mg錠を1錠、クロスオーバー法により単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（ng･hr/mL）
セレキシパグ		
小児用0.05mg錠	3.93±1.47	10.2±3.7
0.2mg錠	3.93±1.42	10.0±3.5
MRE-269		
小児用0.05mg錠	6.05±1.83	37.0±12.6
0.2mg錠	6.04±1.84	37.6±13.9

n=48、平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人男性15例にセレキシパグ0.2mgを空腹時に単回静脈内投与したとき、セレキシパ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、セレキシパグ0.4mgを空腹時に単回経口投与したとき、セレキシパグの絶対バイオアベイラビリティは49.4%であった[3]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

(1) 標準食

健康成人男性4例にセレキシパグ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パグのC_{max}は32%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は15%低下した。MRE-269のC_{max}は7%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は12%低下した[4]。

(2) 高脂肪食

健康成人男性12例にセレキシパグ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パグのC_{max}は35%低下し、$AUC_{0\text{-}\infty}$は10%増大した。MRE-269のC_{max}は48%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は27%低下した[5]（外国人データ）。

16.3 分布

^{14}C-セレキシパグ及び^{14}C-MRE-269の血清タンパクに対する結合率は、0.1～1μg/mLの範囲でいずれも98～99%であった[6]。

16.4 代謝

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[6]。[10.参照]

16.5 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[4]。

健康成人男性6例に^{14}C-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[7]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

重度の腎障害患者8例（eGFR：15～29mL/min/1.73m^2）及び健康成人8例にセレキシパグ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パグのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は1.7倍に、MRE-269のC_{max}は1.4倍、$AUC_{0-\infty}$は1.6倍に増加した。また、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率に大きな相違はなかった[8]（外国人データ）。[9.2.1参照]

16.6.2 肝障害患者

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例にセレキシパグ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、セレキシパグのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$が2倍に増加し、MRE-269のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$に大きな相違はなかった。また、セレキシパグ及び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、セレキシパグのC_{max}は2倍以上、$AUC_{0-\infty}$は4倍以上に増加した。MRE-269のC_{max}に大きな相違はなく、$AUC_{0-\infty}$は2倍以上に増加した。また、セレキシパグ及び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、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率は2倍に増加した[8]（外国人データ）。[2.2、7.5、9.3.1、9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

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[6),9)]。

16.7.2 クロピドグレル

健康成人男性22例にセレキシパグ0.2mgを1日2回10日間経口投与し、CYP2C8の阻害作用を有するクロピドグレルを投与4日目に300mg（n=21）、投与5日目から10日目に75mg（n=20）を経口投与したとき、単独投与と比較して、セレキシパグのC_{max}及びAUC_{0-12}は、投与4日目では1.3倍及び1.4倍に増加し、投与10日目では0.98倍及び1.1倍であった。同様に、MRE-269のC_{max}及びAUC_{0-12}は、投与4日目では1.7倍及び2.2倍、投与10日目では1.9倍及び2.7倍に増加した[10]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 ゲムフィブロジル

健康成人男性20例に強いCYP2C8の阻害剤であるゲムフィブロジル（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、$AUC_{0-\infty}$は2.0倍に増加した。MRE-269のC_{max}は3.6倍、$AUC_{0-\infty}$は11倍に増加した[11]（外国人データ）。

16.7.4 ワルファリン

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[12]（外国人データ）。

16.7.5 ロピナビル・リトナビル

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、$AUC_{0-\infty}$は2.24倍に増加した。MRE-269のC_{max}は1.33倍、$AUC_{0-\infty}$は1.08倍に増加した[13]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 リファンピシン

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、$AUC_{0-\infty}$は1.3倍に増加した。MRE-269のC_{max}は1.3倍に増加し、$AUC_{0-\infty}$は0.52倍に減少した[11]（外国人データ）。[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相試験（小児）

非盲検非対照試験として、2歳以上15歳未満の肺動脈性肺高血圧症患者6例を対象に、セレキシパグ0.1～0.8mg（体重9kg以上25kg未満）、0.15～1.2mg（体重25kg以上50kg未満）又は0.2～1.6mg（体重50kg以上）を1日2回投与した。主要評価項目であるベースラインから16週時までの肺血管抵抗係数の個別値は下表のとおりであり、全症例（n=6）の変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、-5.548±6.876、-4.310Wood単位・m^{2}であった[1]。

副作用発現頻度は100.0%（6例中6例）であった。主な副作用は、嘔吐5例（83.3%）、頭痛4例（66.7%）、下痢3例（50.0%）、顎痛、悪心、便秘 各2例（33.3%）であった。

ベースラインから投与16週時までの肺血管抵抗係数の変化

体重	肺血管抵抗係数（Wood単位・m^2）		
	投与開始前	投与16週時	投与開始前からの変化量
9kg以上25kg未満	14.00	7.67	-6.33
	16.79	7.19	-9.60
25kg以上50kg未満	17.05	16.01	-1.04
	37.50	20.89	-16.61
50kg以上	9.52	7.23	-2.29
	12.90	15.48	2.58

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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[14),15)]。

18.1.2 セレキシパグは、プロスタグランジン$F_{2\alpha}$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[16]。

18.1.3 主代謝物であるMRE-269も上記18.1.1及び18.1.2の作用を示し、その効力（EC_{50}又はIC_{50}）はセレキシパグと比較して18.1.1では15～33倍、18.1.2では約4倍高かった[14)-16)]。

18.2 肺高血圧モデルラットに対する作用

18.2.1 トロンボキサンA_2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[17]。

18.2.2 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[18]。

18.2.3 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[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

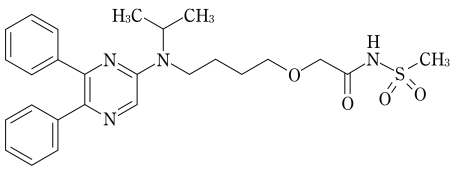
一般名：セレキシパグ（Selexipag）（JAN）

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

分子式：$C_{26}H_{32}N_4O_4S$

分子量：496.62

化学構造式：



性状：本品は白色～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］

20．取扱い上の注意
開封後は湿気を避けて保管すること。

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
500錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

23．主要文献

1）社内資料：国内第Ⅱ相：小児PAH患者を対象としたオープンラベル試験（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.3）
2）社内資料：国内第Ⅰ相：健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.1）
3）Kaufmann P，*et al*．Eur J Clin Pharmacol．2017;73:151-6
4）社内資料：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（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2）
5）Kaufmann P，*et al*．Am J Cardiovasc Drugs．2015;15:195-203
6）社内資料：セレキシパグの非臨床薬物動態試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4及びCTD2.6.4.5）
7）社内資料：海外第Ⅰ相：単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.5）
8）Kaufmann P，*et al*．Br J Clin Pharmacol．2016;82:369-79
9）社内資料：トランスポーター相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.7）
10）Axelsen L，*et al*．Br J Clin Pharmacol．2021;87（1）:119-28
11）Bruderer S，*et al*．Br J Clin Pharmacol．2017;83:2778-88
12）Bruderer S，*et al*．Clin Ther．2016;38（5）:1228-36
13）Kaufmann P，*et al*．Br J Clin Pharmacol．2015;80（4）:670-7
14）Kuwano K，*et al*．J Pharmacol Exp．Ther．2007;322（3）:1181-8
15）社内資料：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パグ及びMRE-269のcyclic AMP産生増加作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
16）社内資料：セレキシパグ及びMRE-269のラット肺葉内動脈に対する弛緩作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.3.1）
17）社内資料：U46619誘発肺高血圧症ラットにおけるセレキシパグの右心室圧低下作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.6.4）
18）Kuwano K，*et al*．J Pharmacol Exp Ther．2008;326（3）:691-9

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等
26.1 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

ウプトラビ®/Uptravi®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。

最新の添付文書を参照すること

＊＊2024年8月改訂（第3版）
＊2021年3月改訂（第2版、用法及び用量変更）

貯法：室温保存
有効期間：3年

エンドセリン受容体拮抗薬
アンブリセンタン錠

ヴォリブリス錠2.5mg

Volibris Tablets2.5mg

日本標準商品分類番号
87219

規制区分：
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22200AMX00871
販売開始	2010年9月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重度の肝障害のある患者［9.3.1参照］
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヴォリブリス錠2.5mg
有効成分	1錠中 アンブリセンタン2.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、マクロゴール4000、大豆レシチン

3.2 製剤の性状

販売名	ヴォリブリス錠2.5mg
剤形・性状	白色のフィルムコーティング錠
識別コード	GS K11
表 （直径）	GS 7.1mm
裏	K11
側面 （厚さ）	 3.7mm
質量	147mg

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IV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 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。
＊5.3 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。
＊5.4 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の外科的修復術後の肺動脈性肺高血圧症及び結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。

＊6. 用法及び用量
成人
通常、成人にはアンブリセンタンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。
小児
通常、8歳以上の小児には、体重に応じアンブリセンタンとして下記の投与量を1日1回経口投与する。
20～35kg未満：通常、2.5mgとし症状に応じて1日5mgを超えない範囲で適宜増量する。
35～50kg未満：通常、5mgとし症状に応じて1日7.5mgを超えない範囲で適宜増量する。
50kg以上：通常、5mgとし症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。

＊7. 用法及び用量に関連する注意
シクロスポリンと併用する場合には、本剤は成人及び50kg以上の小児は1日1回5mg、50kg未満の小児は1日1回2.5mgを上限として投与すること。［10.2、16.7.4参照］

8. 重要な基本的注意
＊8.1 エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においては必要に応じて定期的に、肝機能検査を実施しモニターすること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
8.2 ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始1ヵ月後に血液検査を実施すること。また、その後も定期的に検査を実施することが望ましい。［9.1.1、11.1.1参照］
8.3 本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。［9.1.3参照］
8.4 特発性肺線維症（IPF）を対象とした海外臨床試験において、本剤投与によりIPFの病態増悪リスクの増加の可能性が示されている。肺の線維化を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する際は、肺線維症の治療に精通した呼吸器科医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。［15.1参照］

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 重度の貧血患者
貧血が悪化するおそれがある。［8.2、11.1.1参照］
9.1.2 間質性肺炎患者
間質性肺炎が増悪することがある。［11.1.4参照］
9.1.3 肺静脈閉塞性疾患を有する患者
本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。［8.3参照］
9.1.4 出血の危険因子を有する患者
出血の危険性に注意すること。国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められている。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎障害のある患者
これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。
9.3 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。類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。［2.1、16.6.2参照］
9.3.2 中等度の肝障害のある患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2参照］
9.3.3 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）のいずれかが基準値上限の3倍を超える患者
肝機能障害を増悪させるおそれがある。［16.6.2参照］
＊＊9.4 生殖能を有する者
本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について説明すること。また、必要に応じて投与前又は投与期間中に定期的に妊娠検査を行うこと。［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。
・本剤の投与中及び最終投与後5日間において避妊する必要性及び適切な避妊法。

・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。ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性（ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈）が認められている。[2.2、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。母動物（ラット）に妊娠15日から分娩後20日まで経口投与した結果、出生児生存率の低下が認められている。

＊9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、8歳未満又は体重20kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。海外臨床試験において、末梢性浮腫の多くは軽度から中等度であったが、高齢者では発現する可能性が高く、重症例が多い傾向が示唆された。

10. 相互作用

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
＊	シクロスポリン [7.、16.7.4参照]	シクロスポリンとの併用により本剤のAUCが約2倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は成人及び50kg以上の小児は1日1回5mg、50kg未満の小児は1日1回2.5mgを上限として投与すること。	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。

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。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 貧血（7.6%）

ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 体液貯留（頻度不明）

異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与などの処置を行うこと。

＊11.1.3 心不全（1.5%）

体液貯留に関連し、心不全があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎が発現又は増悪することがある。咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

		10%以上	10%未満	頻度不明
＊	過敏症		過敏症反応（血管性浮腫、発疹等）	
	精神神経系	頭痛	めまい	
	循環器	潮紅	動悸、低血圧	
＊	呼吸器	鼻閉[注1)]	鼻出血、喀血、呼吸困難[注2)]、副鼻腔炎、鼻咽頭炎	
＊	消化器		便秘、悪心、腹痛、嘔吐	
＊	肝臓		トランスアミナーゼ上昇	
＊	全身症状	末梢性浮腫	疲労	無力症
	眼			視覚障害（霧視等）、眼窩周囲浮腫
	血液		白血球減少	

注1）用量依存的に発現する。

注2）海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤50mg及び100mg（推奨最高用量の5倍から10倍）を健康成人に単回投与したところ、本剤との関連性が否定できない頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心及び鼻閉が発現した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 PTPシートからの取り出しは、裏のラベルを剥がした後、指の腹で押し出すこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

適応外であるが、海外で実施された特発性肺線維症（IPF）患者492例（うち二次性肺高血圧症患者54例）を対象としたプラセボ対照臨床試験の中間解析の結果、IPFの病態の悪化（呼吸器系の障害による入院を含む）又は死亡がプラセボ群と比較して本剤投与群で多くみられ（本剤投与群329例中90例（27%）、プラセボ群163例中28例（17%））、試験が中止された。[8.4参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットでは精細管萎縮、精子形態異常、精子数減少、交尾率及び受胎率の低値が、イヌでも精細管萎縮、空胞化、拡張などが認められている。なお、ヒトの男性生殖能に対する影響は不明である。

15.2.2 ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では高濃度で染色体の構造異常がみられたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラットを用いる小核試験及び肝不定期DNA合成試験の結果は陰性であった。

15.2.3 ラットでは鼻腔の炎症及び鼻甲介骨過形成がみられ、イヌでは炎症のみが認められている。

＊15.2.4 幼若ラットの反復投与毒性試験において、生後7日から生後26日、36日又は62日まで1日1回経口投与した結果、異常呼吸音、無呼吸、低酸素血症及び脳重量の低値が認められている（ヒト小児推定AUCの2.3～3.8倍）。なお、脳の病理組織学的変化は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤2.5mg[注)]、5mg又は10mgを単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後2～2.5時間（中央値）に最高血漿中濃度（Cmax）に達した。Cmax及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は用量の増加にほぼ比例して増加した。消失半減期（$t_{1/2}$）は約10～19時間であった。

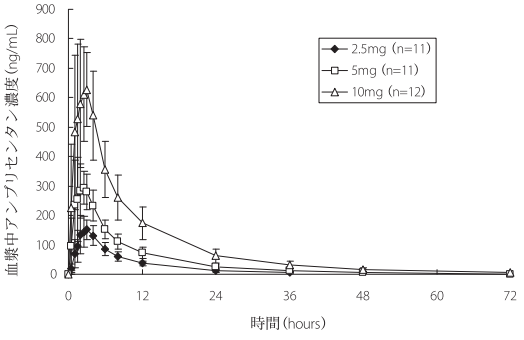


図1 空腹時単回投与後の血漿中アンブリセンタン濃度の推移（平均値±標準偏差）

表1 空腹時単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量（例数）	Cmax（ng/mL）	tmax（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
2.5mg[注)]（11例）	178.7±32.05	2.5（1.0-4.0）	1438.8±372.60	10.0±3.62
5mg（11例）	362.0±42.53	2.0（1.0-4.0）	2944.5±608.55	13.6±4.83
10mg（12例）	766.8±90.68	2.0（1.0-4.0）	6894.1±1612.50	18.8±10.98

平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）

注）本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

＊16.1.2 反復投与

成人肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に本剤5mgを1日1回12週間反復経口投与した時、投与後4時間にCmaxに達し、$t_{1/2}$は11時間であった。定常状態におけるAUC_{0-24}は8337.4ng・h/mL、Cmaxは674.3ng/mLであった。

また、本剤5mg及び10mgを投与した時の定常状態時における投与前及び投与後2～4時間の血漿中アンブリセンタン濃度は表2のとおりであった。

表2　成人PAH患者に本剤5mg及び10mg投与時の血漿中アンブリセンタン濃度（定常状態）

投与群（症例数）	血漿中アンブリセンタン濃度（ng/mL）：投与前	血漿中アンブリセンタン濃度（ng/mL）：投与2～4時間後
5mg（28例）	147.8±157.2	635.2±260.7
10mg（17例）	263.3±265.5	1083.2±318.9

平均値±標準偏差

8歳以上の小児PAH患者に本剤を1日1回経口投与した時の用量群別の曝露量（推定値）は表3のとおりであった。

表3　8歳以上の小児PAH患者における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析による推定値）

集団	投与量（症例数）	体重区分	AUCss（μg・h/mL）	Cmax，ss（ng/mL）
低用量群				
日本人	2.5mg（3例）	20～35kg未満	3.94（3.03-5.11）	442（217-898）
	5mg（1例）	35～50kg未満	5.60	668
	5mg（1例）	50kg以上	3.87	530
外国人	2.5mg（5例）	20～35kg未満	4.09（3.11-5.39）	501（407-615）
	5mg（7例）	35～50kg未満	6.56（5.00-8.62）	497（384-643）
	5mg（3例）	50kg以上	3.84（1.98-7.45）	659（255-1700）
高用量群				
外国人	5mg（9例）	20～35kg未満	8.73（7.75-9.83）	953（850-1070）
	7.5mg（4例）	35～50kg未満	8.70（7.62-9.92）	1100（679-1790）
	10mg（6例）	50kg以上	10.2（8.04-12.8）	948（791-1140）

幾何平均値（95%信頼区間）

16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人及び成人PAH患者における母集団薬物動態解析の結果から、年齢及び性別は本剤の薬物動態に大きな影響を与えなかった（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に本剤10mgを空腹時又は食後（標準的な朝食）単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較し、Cmaxは約17%低下したが、AUC_{0-48}、最高血漿中濃度到達時間（tmax）及び$t_{1/2}$には影響は認められなかった。

表4　空腹時又は食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量（例数）	Cmax（ng/mL）	tmax（h）	AUC_{0-48}（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
10mg（12例）空腹時	766.8±90.68	2.0（1.0-4.0）	6437.3±1487.68	18.8±10.98
10mg（12例）食後	637.1±102.65	2.5（1.5-4.0）	6251.9±1389.96	19.9±11.20

平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）

16.3 分布

*In vitro*での本剤（0.2～20μg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は98.8%であった。また、本剤は主にアルブミンと結合し（96.5%）、一部はα_1-酸性糖蛋白質と結合した。

16.4 代謝

本剤は*in vitro*でUDP-グルクロン酸転移酵素のUGT1A9、UGT2B7及びUGT1A3によりグルクロン酸抱合され、その他に、チトクロームP450（CYP）で酸化的に代謝される。CYPによる代謝には主にCYP3A4、一部にCYP2C19及びCYP3A5が関与する。

16.5 排泄

健康成人男性を対象に^{2}H及び^{14}C標識した本剤を単回経口投与した時の主要排泄経路は糞中であり、投与量の約40%が未変化体、約21%が4-水酸化体として糞中に排泄された。また、尿中には、投与量の約4%が未変化体、約18%が未変化体のグルクロン酸抱合体及び4-水酸化体のグルクロン酸抱合体として排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

腎障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

本剤の主要排泄経路は糞中であるため、腎障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性は低い。

16.6.2 肝障害患者

肝障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

本剤は、UGT及びCYPで代謝されるため、肝障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[9.3.1-9.3.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 代謝酵素に及ぼす影響

非臨床試験において、本剤は第Ⅰ及びⅡ相代謝酵素を阻害・誘導しなかったことから、本剤がこれらの代謝酵素で代謝される薬剤の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

＊16.7.2 薬剤トランスポーターに及ぼす影響

本剤は*in vitro*でP-糖蛋白質及びorganic anion transporting polypeptide（OATP）の基質である。また、本剤は*in vitro*でOATP1B1、OATP1B3及びsodium taurocholate co-transporting polypeptide（NTCP）を阻害し、IC50はそれぞれ47、45及び約100μMであった。本剤は*in vitro*でP-糖蛋白質、bile salt export pump（BSEP）、breast cancer resistance protein（BCRP）及びmulti-drug resistance protein-2（MRP2）を阻害しなかった。

16.7.3 CYP3A4に対する誘導の検討

健康成人を対象に本剤がCYP3A4を誘導する可能性について尿中6β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、本剤はCYP3A4を誘導しなかった（外国人データ）。

16.7.4 シクロスポリン

健康成人男女に、本剤5mg反復投与時にシクロスポリン100～150mgを併用した結果、定常状態における本剤のAUCは約2倍となった。シクロスポリン100～150mgを反復投与時に本剤5mgを併用した結果、本剤は定常状態におけるシクロスポリンの薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。[7.、10.2参照]

16.7.5 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）

健康成人男性に、ケトコナゾール400mg反復投与時に本剤10mgを併用した結果、本剤のCmax及びAUCは非併用時に比べ、それぞれ約20%及び35%増加した（外国人データ）。

16.7.6 リファンピシン

健康成人男女に、本剤10mg反復投与時にリファンピシン600mgを併用した結果、リファンピシン併用初期には本剤のAUCの一過性の増加（約2倍）が認められたが、リファンピシンを8日間併用投与後には、リファンピシンは本剤の薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。

16.7.7 経口避妊薬（エチニルエストラジオール35μg及びノルエチステロン1mg含有）

健康成人女性に、本剤10mg反復投与時に経口避妊薬を併用した結果、本剤はエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。

16.7.8 ジゴキシン

健康成人男性に、本剤10mg反復投与時にジゴキシン0.5mgを併用した結果、本剤はジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。

16.7.9 オメプラゾール

オメプラゾールによる血漿中未変化体濃度及び薬物動態に与える影響を評価するため、PAH患者での長期第Ⅲ相試験における薬物動態データを用いてpost-hoc解析を行ったところ、オメプラゾール併用投与群と非併用投与群で差は認められなかった（外国人データ）。

16.7.10 その他の薬剤

健康成人男女に、本剤10mgとシルデナフィル20mg、タダラフィル40mg、又はワルファリン25mgを併用した結果、本剤の薬物動態に変化は認められなかった。また、本剤はシルデナフィル、タダラフィル、ワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）。

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）

PAH患者を対象としたオープンラベル、非対照、用量漸増試験において、本剤5mgを1日1回12週間、その後用量調節期間として本剤5～10mgを12週間投与した結果、投与12週時及び24週時の6分間歩行距離（6MWD：主要評価項目）、ボルグ呼吸困難指数（BDI）、WHOの肺高血圧症機能分類（WHO機能分類）及び血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（血漿中BNP）濃度がベースラインから改善し、24週間の投与期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった（表1）。さらに、投与12週時及び24週時の血行動態の改善も認められた（表2）[1)]。

副作用発現頻度は、80%（20/25例）であった。主な副作用は、頭痛36%（9/25例）、鼻閉20%（5/25例）、ほてり16%（4/25例）、潮紅12%（3/25例）、末梢性浮腫、発疹、血圧低下、浮動性めまい、鼻出血、貧血各8%（各2/25例）であった。

表1　各評価項目のベースラインからの変化

時期	投与12週	投与24週
症例数	25例	25例
6MWDの変化量，m，平均値±SD	33.49±43.24	46.82±52.71
BDIの変化量，平均値±SD	−0.60±2.16	−0.69±1.90
WHO機能分類の変化，症例数（%）		
改善	9（36）	10（40）
変化なし	16（64）	14（56）
悪化	0	1（4）
PAHの臨床的な増悪[注1)]を認めた被験者数（%）	0	1（4）
BNPの変化量，ng/L，平均値±SD	−76.86±160.94	−60.15±248.35

注1）死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、又は他のPAH治療薬追加のための治験中止を臨床的な増悪と定義

表2　血行動態のベースラインからの変化

時期	投与12週	投与24週
症例数（25例）	21例	16例
血行動態の変化，平均値±SD		
平均肺動脈圧（mPAP），mmHg	−6.29±11.20	−8.69±13.90
平均右房圧（mRAP），mmHg	−1.12±3.76	−0.69±3.68
心係数（CI）[注1)]，L/min/m^2	0.67±0.58	0.63±0.62
肺血管抵抗（PVR），mmHg/L/min	−7.26±7.43	−8.35±7.64

注1）心係数は投与12週： 20例、投与24週：15例

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（成人）

PAH患者を対象に本剤5～10mgを投与した多施設共同、オープンラベル、用量漸増、延長試験（平均投与期間：138.6週間、最長投与期間：164.1週間）でも本剤の改善効果（6MWD、WHO機能分類、BDI、BNPの改善）が維持された。本試験期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった[2)]。

副作用発現頻度は、43%（9/21例）であった。主な副作用は、喀血14%（3/21例）、鼻出血、ほてり各10%（各2/21例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験（成人）

PAH患者を対象に、本剤1mg[注]、2.5mg[注]、5mg又は10mgを1日1回12週間盲検下で投与後[注]、12週間非盲検下で本剤を投与した用量設定の第Ⅱ相試験を実施した結果、6MWD（主要評価項目）、BDI、WHO機能分類、被験者の概括評価（QOL）及び血行動態の改善が認められた[3)]。

副作用発現頻度は、本剤併合群（1mg、2.5mg、5mg、10mg）[注]で59.4%（38/64例）であった。主な副作用は、鼻閉20.3%（13/64例）、末梢性浮腫15.6%（10/64例）、頭痛14.1%（9/64例）、悪心、潮紅、ALT増加各10.9%（各7/64例）などであった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（成人）

血清アミノトランスフェラーゼ異常のため、過去に本剤以外のERA（ボセンタン、sitaxentan又は両剤）の投与を中止したPAH患者を対象とした非盲検の第Ⅱ相試験を実施した。本試験の主目的は、血清アミノトランスフェラーゼ異常のために過去にERAの投与を中止した被験者における血清アミノトランスフェラーゼ異常の発現頻度の評価であったが、有効性の評価項目のデータも得られている。本試験で投与12週後に基準値上限の3倍を超える血清アミノトランスフェラーゼ異常が認められた被験者は1例であり、本被験者では本剤の投与が一時中断された。また、本剤投与により6MWD、BDI、WHO機能分類、QOL（SF-36）の改善が認められた[4)]。

副作用発現頻度は、55.6%（20/36例）であった。2例以上に発現した副作用は、頭痛、潮紅各13.9%（各5/36例）、末梢性浮腫11.1%（4/36例）、体液貯留8.3%（3/36例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（成人）

PAH患者を対象に、本剤2.5mg[注]、5mg又は10mgを12週間盲検下で投与した同一デザインのプラセボ対照の第Ⅲ相試験を2試験実施して併合解析した結果、本剤投与群ではプラセボ群に比べて主要評価項目の6MWDの有意な改善が認められた。また、本剤併合群ではプラセボ群に比べて他の副次評価項目の有意な改善が認められ、血漿中BNP濃度も有意に低下した（表3）。さらに、本剤併合群ではプラセボ群に比べて副次評価項目であるPAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間が有意に遅延した（図1）。

副作用発現頻度は、本剤併合群（2.5mg、5mg、10mg）[注]で39.5%（103/261例）であった。主な副作用は、頭痛9.6%（25/261例）、末梢性浮腫9.2%（24/261例）、鼻閉3.8%（10/261例）であった。

表3　各評価項目のベースラインからの変化

投与群	プラセボ	2.5mg	5mg	10mg	本剤併合
症例数	132例	64例	130例	67例	261例
6MWDの変化量，m，平均値±SD	−9.0±86.22	22.2±82.67	35.7±80.18	43.6±65.91	34.4±77.51
BDIの変化量，平均値±SD	0.40±2.46	−0.20±2.17	−0.34±1.96	−0.88±1.93	−0.45±2.01
WHO機能分類の変化，症例数（%）					
改善	27（20.5）	10（15.6）	28（21.5）	20（29.9）	58（22.2）
変化なし	82（62.1）	51（79.7）	99（76.2）	44（65.7）	194（74.3）
悪化	23（17.4）	3（4.7）	3（2.3）	3（4.5）	9（3.4）
QOL（SF-36の身体機能），平均値±SD	1.07±7.64	3.86±7.14	3.34±8.30	4.52±7.16	3.77±7.73
PAHの臨床的な増悪[注1)]を認めた被験者数（%）	20（15.2）	3（4.7）	6（4.6）	3（4.5）	12（4.6）
BNPの変化量，ng/L，平均値±SD	29.17±231.19	−98.64±195.42	−90.63±304.66	−149.32±226.32	−106.99±262.45

注1）死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、他のPAH治療薬追加のための治験中止、又は早期中止基準に該当したための治験中止を臨床的な増悪と定義

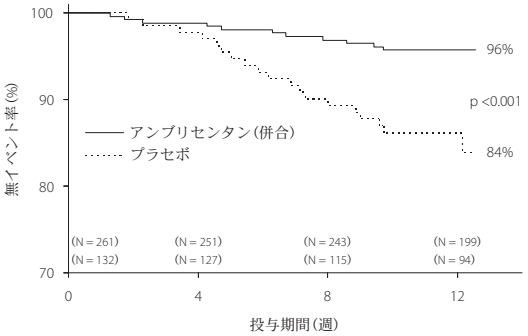


図1　PAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間のカプランマイヤー曲線

17.1.6 海外第Ⅱ相試験（成人）

用量設定の第Ⅱ相試験に参加したPAH患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果（6MWD、WHO機能分類、BDIの改善）は約3年間おおむね維持された。また、PAH患者の生存期間を評価した結果、本剤投与1年後の生存率が93%、投与2年後の生存率が87%、投与3年後の生存率が85%であった。

副作用発現頻度は、本剤併合群（1mg、2.5mg、5mg、10mg）[注]で53.7%（29/54例）であった。5%以上に発現した副作用は、鼻閉14.8%（8/54例）、末梢性浮腫、頭痛各7.4%（各4/54例）、浮動性めまい5.6%（3/54例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（成人）

プラセボ対照の第Ⅲ相試験に参加したPAH患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果（6MWD、WHO機能分類、BDIの改善）は少なくとも3年間維持された。また、PAH患者の生存期間を評価した結果、本剤投与1年後の生存率が約93%、投与2年後の生存率が約85%、投与3年後の生存率が約79%であり、本剤の長期投与によりPAH患者の生存率は高いまま維持されることが示された。

副作用発現頻度は、本剤併合群（2.5mg、5mg、10mg）[注]で44.6%（171/383例）であった。10%以上に発現した副作用は、末梢性浮腫11.8%（45/383例）、頭痛10.2%（39/383例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

注）本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

＊17.1.8 国際共同第Ⅱ相試験（小児）

8歳以上18歳未満のPAH患者を対象としたオープンラベル試験において、アンブリセンタンの2用量群（低用量群及び高用量群）のいずれかに無作為化し、各被験者の体重区分に応じた用量にて本剤を1日1回24週間投与し、安全性及び有効性を評価した。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが32例、クラスⅢが9例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性PAHが26例、先天性心疾患の外科的修復術後も持続するPAHが11例、家族性PAHが3例、結合組織病に伴うPAHが1例であった。低用量群及び高用量群ともに体重20kg以上35kg未満の患者には本剤2.5mgの用量で投与を開始し、高用量群では2週間後に5mgに増量した。体重35kg以上の患者には本剤5mgの用量で投与を開始し、高用量群は体重35kg以上50kg未満の場合は7.5mgに、体重50kg以上の場合は10mgにそれぞれ2週間後に増量した。評価例数41例（日本人症例5例含む）において、6MWDにベースラインから改善が認められ、WHO機能分類のベースラインからの変化は、表4のとおりであった。また、血行動態のベースラインからの変化は、表5のとおりであった。

副作用発現頻度は、低用量群及び高用量群それぞれで、38%（8/21例）及び35%（7/20例）であった。主な副作用は、低用量群では頭痛14%（3/21例）、末梢性浮腫10%（2/21例）、鼻閉10%（2/21例）であり、高用量群では頭痛15%（3/20例）、悪心10%（2/20例）であった。

表4　各評価項目のベースラインからの変化

用量群	低用量群	高用量群
症例数	21例	20例
6MWDの変化量，m，平均値±SD	55.14±102.182	26.25±62.011
WHO機能分類の変化，症例数（%）		
改善	6（32）	4（22）
変化なし	12（63）	14（78）
悪化	1（5）	0
PAHの臨床的な増悪[注1)]を認めた被験者数（%）	3（14）	3（15）

注1）あらゆる原因の死亡、肺移植待機リストへの登録、PAH悪化のための入院、心房中隔裂開術、又は他のPAH治療薬の追加又は増量又はPAHに関連する悪化と定義

表5　血行動態のベースラインからの変化

症例数	5例[注1)]
血行動態の変化，平均値±SD	
mPAP，mmHg	−2.2±6.06
RAP，mmHg	1.4±2.88
CI，L/min/m^2	0.94±0.658
PVR，mmHg/L/min	−3.46±1.903
肺血管抵抗係数（PVRI），mmHg/L/min/m^2 [注2)]	−3.589±2.5998

注1）日本人被験者5例（すべて低用量群）のみで評価された
注2）事後解析として算出した

＊17.1.9 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

8歳以上18歳未満のPAH患者を対象としたオープンラベル試験に参加したPAH患者を対象に本剤2.5mg、5mg、7.5mg又は10mgのいずれかの用量（0.25mg/kg/日を超えない範囲で患者により調整）を1日1回投与した継続試験（先行試験を含む平均投与期間：1238.5日、最長投与期間：2346日）で長期の安全性及び有効性を評価した。評価例数38例（日本人症例5例含む）において、先行試験で認められた本剤の効果（6MWD、WHO機能分類）が試験期間を通して維持された。本継続投与試験中にPAHの臨床的な増悪は11例に報告され、初回のPAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間は791.5±650.1日（平均値±SD）であった。本試験の中間解析時までに本試験を完了又は中止した34例の本剤の最終用量の内訳は2.5mgが4例、5mgが16例、7.5mgが4例、10mgが10例であった。
副作用発現頻度は、全体で39%（15/38例）であった。主な副作用は、頭痛8%（3/38例）、貧血5%（2/38例）、胃腸炎5%（2/38例）であった（承認申請時の中間解析結果）。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

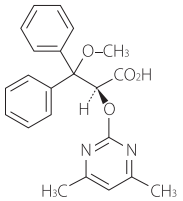
本剤はエンドセリン（ET）受容体のうちET_A受容体に高親和性、ET_B受容体には低親和性（ET_A受容体に比べて1/4000以下の親和性）を示す選択的ET_A受容体拮抗薬である。PAH患者において血漿中ET-1濃度は高く、右心房圧や病態の程度と相関することなどから、ET-1がPAHの発症及び進展に重要であると考えられている[5)]。本剤は、肺血管ET_A受容体阻害作用を介して内因性のET-1による肺血管平滑筋の収縮及び増殖を抑制し、PAHの症状を改善すると考えられる。

18.2 肺高血圧症モデルにおける作用

モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおいて、4週間の反復経口投与により肺高血圧症の症状（右心室収縮期圧の上昇、右心肥大及び肺血管中膜肥厚）をそれぞれ有意に抑制した[6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アンブリセンタン（Ambrisentan）
化　学　名：(2*S*)-2-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid
分　子　式：$C_{22}H_{22}N_2O_4$
分　子　量：378.42
化学構造式：



性　　状：白色の結晶性の粉末である。
分配係数（logP）：1.20（1-オクタノール／水）

＊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

60錠［10錠（PTP）×6］

23．主要文献

1）Yoshida S, et al.：Curr Med Res Opin. 2011；27：1827-1834
2）Yoshida S, et al.：Curr Med Res Opin. 2012；28：1069-1076
3）Galié N, et al.：J Am Coll Cardiol. 2005；46：529-535
4）McGoon MD, et al.：Chest. 2009；135：122-129
5）Galié N, et al.：Cardiovasc Res. 2004；61：227-237
6）Schroll S, et al.：Scand J Clin Lab Invest. 2008；68：270-276

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
https://jp.gsk.com

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１−８−１

ヴォリブリスはギリアド・サイエンシズ・インクの商標です。

IN
＊＊2025年8月改訂（第3版）
＊2024年7月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：3年

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87219

プロスタグランジンI2製剤

劇薬
処方箋医薬品※

注射用エポプロステノールナトリウム

エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」
エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」

Epoprostenol for injection 0.5mg/1.5mg
※注意－医師等の処方箋により使用すること

	0.5mg	1.5mg
承認番号	22500AMX00028000	22500AMX00027000
販売開始	2013年6月	2013年6月

1．警告

1.1 過度の血圧低下、低血圧性ショック、徐脈、意識喪失・意識障害等の重大な副作用が認められているので、本剤の投与は患者の状態を十分観察しながら行うこと。

1.2 本剤の使用にあたっては、6.用法及び用量、7.用法及び用量に関連する注意を遵守すること。

1.2.1 本剤は常に専用溶解用液（生理食塩液）のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。pHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。［14.1.1、14.2.1参照］

1.2.2 外国で長期投与後の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。［11.参照］

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 右心不全の急性増悪時の患者［本剤の血管拡張作用によりその病態をさらに悪化させるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。］

2.3 重篤な左心機能障害のある患者［本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。］

2.4 重篤な低血圧の患者［本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。］［9.1.2参照］

2.5 用量設定期（投与開始時）に肺水腫が増悪した患者［9.1.3、11.1.2参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」	エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」	専用溶解用液（生理食塩液）
有効成分	（1バイアル中）エポプロステノールナトリウム0.531mg（エポプロステノールとして0.5mg）	（1バイアル中）エポプロステノールナトリウム1.593mg（エポプロステノールとして1.5mg）	
添加剤	（1バイアル中）精製白糖（100mg）、L-アルギニン（50mg）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）		塩化ナトリウム（0.45g）

3.2 製剤の性状

販売名	エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」	エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」	専用溶解用液（生理食塩液）
剤形・性状	白色の凍結乾燥した粉末又は塊状になった粉末の注射剤 本剤（0.5mg、1.5mg）1バイアルを専用溶解用液（生理食塩液）10mLに溶解したとき、無色澄明の液		無色澄明の水性注射液で、弱い塩味がある。
pH	本剤（0.5mg、1.5mg）1バイアルを専用溶解用液（生理食塩液）50mLに溶解したとき、11.3～12.0		4.5～8.0
浸透圧比	本剤（0.5mg、1.5mg）1バイアルを専用溶解用液（生理食塩液）50mLに溶解したとき、0.9～1.1		

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 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。

5.2 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。

5.3 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。

5.4 本剤は他の血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。

5.5 成人では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。

5.6 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。

6．用法及び用量

〈成人〉

用量設定（投与開始時）

本剤は専用溶解用液（生理食塩液）を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして1分間当り2ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を十分観察しながら15分以上の間隔をおいて1～2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。

最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には15分以上の間隔をおいて2ng/kg/分ずつ減量すること。

継続投与

その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を観察しながら15分以上の間隔をおいて1～2ng/kg/分ずつ増減する。

〈小児〉
用量設定（投与開始時）
本剤は専用溶解用液（生理食塩液）を用いて溶解し、通常、小児にはエポプロステノールとして1分間当り0.5～2ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を十分観察しながら、原則として1～4週の間隔をおいて0.5～2ng/kg/分ずつ増量し、20～40ng/kg/分を目安として最適投与速度を決定する。増量時に潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等の症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には0.5～2ng/kg/分ずつ緩徐に減量する。
継続投与
その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を観察しながら0.5～2ng/kg/分ずつ増減する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による重篤な副作用は、投与開始時の最小の投与速度である0.5～2ng/kg/分でも発現するおそれがあり、また本剤による副作用の多くが最適投与速度を決定するまでの間に発現しているので、その間は患者の症状、血圧、心拍数、血行動態等を十分観察すること。[11.参照]

7.2 最適投与速度を決定する際に、肺動脈圧の低下のみを目安にしないこと。臨床試験において、用量設定期（投与開始時）には心拍出量は増加するが、肺動脈圧は低下しないことが認められており、過量投与となる可能性がある。

7.3 投与開始後1日間は、血圧低下等血行動態の変化による副作用の発現を防ぐため患者の安静を保つこと。

7.4 投与中及び投与中止の際の急激な減量により肺高血圧症状が増悪するおそれがあるので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、1日当り2ng/kg/分以下で徐々に減量すること。また、重篤な副作用の発現等、本剤を直ちに中止すべきと判断した場合でも、可能な限り徐々に減量し、急に中止しないこと。[11.参照]

7.5 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。[11.参照]

8．重要な基本的注意

8.1 本剤の専用溶解用液（生理食塩液）は、他の注射用エポプロステノールナトリウムの専用溶解用液と組成が異なることから、本剤は、専用溶解用液（生理食塩液）のみで溶解すること。

8.2 本剤の投与に際しては、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分措置できる医療施設並びに肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験を有する医師（特に小児については、小児肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を有する医師）のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。

8.3 長期間にわたって持続注入する際には注射部位からの感染、敗血症があらわれることがあるので、注射部位を常に清潔に保つこと。

8.4 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.3参照]

8.5 血小板減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

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 高度に全肺血管抵抗が上昇（40mmHg・分/L以上）している患者
全肺血管抵抗が40mmHg・分/L以上を示し特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の末期と考えられる症例で、重大な副作用（血圧低下及び徐脈）を発現し死亡に至った報告がある。[11.1.1参照]

9.1.2 低血圧（収縮期血圧100mmHg以下）の患者
本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。[2.4参照]

9.1.3 肺静脈閉塞を有する患者
特に用量設定期（投与開始時）に肺静脈閉塞に由来する肺水腫を増悪させることがある。[2.5、11.1.2参照]

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。

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。類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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
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 利尿剤 プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤等	過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若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誘導体製剤 非ステロイド性抗炎症剤等	出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。
ジゴキシン	一過性であるが、ジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されているので注意すること。	機序不明

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。[1.2.2、7.1、7.4、7.5参照]

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック状態（2.9%）
過度の血圧低下や過度の徐脈に引き続き、意識喪失等のショック状態、尿量減少があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与中止に加え輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.2 肺水腫（頻度不明）
[2.5、9.1.3参照]

11.1.3 甲状腺機能亢進症（頻度不明）
[8.4参照]

11.1.4 血小板減少（8.6%）
[8.5参照]

＊**11.1.5 腹水**（頻度不明）
腹水が認められた場合には、本剤や他の要因（右心不全、肝障害等）に起因する可能性などを考慮し原因検索の上、本剤に起因すると疑われる場合は本剤を減量又は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

	10%以上	10%未満	頻度不明
＊ 循環器	潮紅（45.7%）、動悸、低血圧	徐脈、頻脈	蒼白
消化器	悪心・嘔吐、心窩部不快感、下痢	腹痛、消化不良	口内乾燥

	10%以上	10%未満	頻度不明
筋骨格	顎痛、関節痛	胸痛	骨痛、背痛、筋肉痛
精神神経系	頭痛（40%）、感覚鈍麻	めまい、振戦	手のしびれ、異常感覚、不安、神経過敏、激越、感覚過敏
呼吸器	呼吸困難		
血液	出血（肺出血、消化管出血、鼻出血等）		
＊＊皮膚		発疹、発汗	蕁麻疹
全身症状		胸部絞扼感、疼痛、全身倦怠感、悪寒	発熱、インフルエンザ様症状

13. 過量投与

13.1 処置

減量又は投与中止に加え、輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物を投与するなど必要な対症療法を行うこと。投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とした後に中止すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、常に専用溶解用液（生理食塩液）のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。他の注射剤、輸液等との配合あるいは混合によりpHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。[1.2.1、14.2.1参照]

14.1.2 専用溶解用液（生理食塩液）を用い、下表を参考に調製する。

調製する注射液の濃度（ng/mL）	凍結乾燥品（エポプロステノール0.5mg）バイアル数（本）	凍結乾燥品（エポプロステノール1.5mg）バイアル数（本）	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））ボトル数（本）
5,000	1		2
10,000	1 2		1 2
15,000		1	2
20,000	1	1	2
30,000		1 2	1 2
40,000	2	2	2
50,000	1	3	2

エポプロステノール静注用「ヤンセン」（0.5mg/1.5mg）バイアル数（本）	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））ボトル数（本）	調製方法
1	1	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））1本より4mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤バイアル内に注入し、溶解した液の全量を再び専用溶解用液（生理食塩液）1本に戻す。
1	2	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液（生理食塩液）2本に戻す。
2	2	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に2mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液（生理食塩液）2本に戻す。
3	2	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））2本より1.5mLずつ注射筒を用いて合計3mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に1.5mLずつ専用溶解用液（生理食塩液）2本に戻す。
4	2	専用溶解用液（生理食塩液（50mL））2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液（生理食塩液）2本に戻す。

3,000ng/mLの調製方法

専用溶解用液（生理食塩液（50mL））1本より5mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤0.5mgバイアル内に注入し、溶解した液1.5mLを正確に注射筒内にとる。新たな専用溶解用液（生理食塩液）1本より1.5mLを除き、これに先に注射筒内にとった液全量を注入する。

14.1.3 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。

14.1.4 専用溶解用液（生理食塩液）は保存剤を含まないため、専用溶解用液（生理食塩液）の残液は廃棄すること。

14.1.5 調製後は溶液中の有効成分が徐々に分解するため、調製後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存すること。

14.1.6 調製後、冷蔵保存する場合は8日間（192時間）を超えないこと。

14.1.7 専用溶解用液（生理食塩液）及び調製後溶液を凍結させないこと。凍結した場合には、溶解後も使用しないこと。

14.1.8 調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の有無に関わらず、室温では24時間以内に投与を終了すること。また、投与中は高温をさけることが望ましい[1)]。

14.1.9 本剤は3,000ng/mL未満の希釈を避け、やむを得ず、希釈する際には、調製後4～8時間以内に投与を終了すること[1)]。

14.1.10 一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。[1.2.1、14.1.1参照]

14.2.2 本剤は末梢又は中心静脈内にカテーテルを留置し、フィルターを接続した精密持続点滴装置を用いて、下表に示す注射液流量に従い持続投与する。ただし、精密持続点滴装置は以下に示す機能・精度を有するものを使用する。

体重別の注射液流量（mL/時）
5,000ng/mLの濃度に調製した場合

		エポプロステノール投与速度（ng/kg/分）				
		2	4	6	8	10
		注射液の流量（mL/時）				
体重1kg当り		0.024	0.048	0.072	0.096	0.12
体重（kg）	10	0.24	0.48	0.72	0.96	1.20
	15	0.36	0.72	1.08	1.44	1.80
	20	0.48	0.96	1.44	1.92	2.40
	25	0.60	1.20	1.80	2.40	3.00
	30	0.72	1.44	2.16	2.88	3.60
	35	0.84	1.68	2.52	3.36	4.20
	40	0.96	1.92	2.88	3.84	4.80
	45	1.08	2.16	3.24	4.32	5.40
	50	1.20	2.40	3.60	4.80	6.00
	55	1.32	2.64	3.96	5.28	6.60
	60	1.44	2.88	4.32	5.76	7.20
	65	1.56	3.12	4.68	6.24	7.80
	70	1.68	3.36	5.04	6.72	8.40
	75	1.80	3.60	5.40	7.20	9.00
	80	1.92	3.84	5.76	7.68	9.60

3,000ng/mLの濃度に調製した場合

		エポプロステノール投与速度（ng/kg/分）		
		0.5	1	2
		注射液の流量（mL/時）		
体重1kg当り		0.01	0.02	0.04
体重（kg）	10	0.10	0.20	0.40
	15	0.15	0.30	0.60
	20	0.20	0.40	0.80
	25	0.25	0.50	1.00
	30	0.30	0.60	1.20
	35	0.35	0.70	1.40
	40	0.40	0.80	1.60

注射液流量の計算式
注射液の流量（mL/時）＝投与速度（ng/kg/分）×体重（kg）×60（分）／注射液の濃度（ng/mL）
精密持続点滴装置にセットする注射液量は小数点以下1桁に四捨五入する。

精密持続点滴装置[注]の仕様

流量ステップ	流量精度	警報機能
0.1mL/時以下	±6%以下	残量、過負荷、バッテリー

注）間欠作動型の場合は駆動間隔が3分を超えないものとする。

14.2.3 調製後溶液のpHは高く、薬液が血管外に漏れると組織障害を起こすおそれがあるので、薬液が血管外へ漏れないように慎重に投与すること。

14.2.4 継続投与により、注射部炎症反応（静脈炎、血管痛）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には注射部位を変更する等の処置を行うこと。

14.2.5 本剤の血漿中半減期は非常に短いため、精密持続点滴装置の注射液を新たにセットする場合又は注射部位を変更する場合は、速やかに行うこと。

14.2.6 精密持続点滴装置の誤操作により、過量投与となる可能性があるので、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。
また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多若しくは不足となる可能性があるので、注射液と精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。

14.2.7 カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるので、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等）には、至急適切な処置を行うこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

ウサギに^{3}H - PGI_2（107ng/kg）を急速静脈内投与した場合、血漿中未変化体濃度は二相性の消失を示し、消失半減期はα相0.49分、β相2.7分であった[2]。また^{3}H - PGI_2を4.2ng/kg/分で持続静脈内投与した場合、血漿中未変化体濃度は15分以内に定常状態に到達し、定常状態における血漿中濃度は投与量に比例して増加した。

16.3 分布

ラットに^{3}H - PGI_2（48μg）を静脈内投与した場合、投与15分後の臓器・組織内分布は肝で最も高く（投与量の31.3%）、小腸、腎でも比較的高く、それぞれ8.9%、3.9%であり、その他の臓器では1%以下であった[3]。

16.4 代謝

健康成人より採取した静脈血の全血及び血漿に^{3}H-PGI_2（最終濃度：約4ng/mL）を添加した*in vitro*試験で、未変化体の消失半減期はそれぞれ6.3、10.7分であった[4]（外国人データ）。
イヌに^{3}H - PGI_2（5.1μg/kg）を静脈内投与した場合、7種の血漿中代謝物が認められ、投与直後では血漿中放射能の約60%は6 - keto - $PGF_{1\alpha}$であった[5]。

16.5 排泄

健康成人男子3例に^{3}H-PGI_2（約4ng/kg/分）を24時間静脈内持続投与した場合、標識体投与後7日間の累積尿中排泄率は投与量の81.7%、累積糞中排泄率は3.7%で、尿中排泄の97%は投与開始後2日以内にみられた[6]（外国人データ）。

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Ⅲ相試験

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をエポプロステノールとして0.5～2ng/kg/分の投与速度で開始し、患者の状態を十分観察しながら、0.5～2ng/kg/分ずつ増量した際の有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n=3）。各症例の投与12週時の投与速度、主要評価項目とした投与12週時の肺血管抵抗係数のベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。また、投与12週後のWHO機能分類は1例（症例2）が改善し、2例（症例1及び3）が不変であった。

小児肺動脈性肺高血圧症患者における投与速度及び肺血管抵抗係数

	年齢（歳）	投与速度[注]（ng/kg/分）	肺血管抵抗係数（Wood・m^2）		
			開始時	12週時	変化量
症例1	14	22.44	11.69	9.26	- 2.43
症例2	8	14.83	20.88	17.64	- 3.24
症例3	10	12.91	8.20	5.61	- 2.59

注）投与量（ポンプの流量、溶解液濃度、投与速度のいずれか）の変更日以前の直近の体重を用いて算出

安全性解析対象例3例中3例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少2例（66.7%）、下痢2例（66.7%）及び頭痛2例（66.7%）であった[7]。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症）

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の入院患者を対象とした、多施設共同、非対照、非盲検試験で、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者20例のうち、本剤が4週間以上投与された15例において、投与後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ5.7、6.1、7.3ng/kg/分であった。全肺血管抵抗及び肺動脈圧の低下、心拍出量の増加など心肺血行動態の改善が認められた。また、肺高血圧症に伴う息切れ、呼吸困難、動悸及び全身倦怠感等の自他覚症状に改善が認められ（60%、9/15例）、ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類、心不全重症度分類において、それぞれ73%（11/15例）、87%（13/15例）に1段階以上の改善が認められた。
副作用発現頻度は、70%（14/20例）であった。主な副作用は、頭痛（6例）、潮紅（5例）、血圧低下、嘔気・嘔吐（各3例）、徐脈、意識喪失（各2例）、低血圧性ショック、尿量減少（各1例）であった[8]。

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症）

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした、多施設共同、非対照、非盲検試験で、本剤が投与された結合組織病に伴う肺動脈性高血圧症患者14例において、投与後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ4.9、6.0、7.7ng/kg/分であった。全肺血管抵抗及び肺動脈圧の低下、心拍出量の増加など心肺血行動態の改善が認められた。また、肺高血圧症に伴う呼吸困難等の自覚症状の改善が認められ、NYHAの心機能分類において69%（9/13例）に1段階以上の改善が認められた。運動耐容能の評価である6分間歩行距離の平均値は、投与前211.0m（中央値：191.5m）、投与終了時（12週目のデータ：1例のみ6週目のデータ）313.9m（中央値：320m）であり、投与終了時において投与前から92.8m（95%信頼区間：48.0～137.6m）増加した。

副作用発現頻度は、86.7%（13/15例）であった。主な副作用は、潮紅（11例）、顎痛、頭痛（各8例）であった[9)、10)]。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症）

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の患者81例を対象とした無作為割付比較試験（既存療法に本剤投与を併用する群：本剤投与群41例、経口血管拡張薬、抗血液凝固薬等の既存療法のみの群：既存療法群40例）において、本剤を12週間投与した。

継続投与期に移行時の平均投与速度は5.3±0.5ng/kg/分（n＝41）、投与開始後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ7.0±0.5（n＝39）、8.6±0.7（n＝38）、9.2±0.8（n＝37）であり、投与期間の延長に伴い投与量の増量が必要になった。

用量設定期（投与開始時）には、既存療法群にも本剤を投与した。用量設定期（投与開始時）の血行動態の推移を以下に示す。

用量設定期（投与開始時）における血行動態の変化

項目[注)]	投与前	最大忍容速度時	95%信頼区間（最大忍容速度時，投与前）
心係数（L/分/m²）	2.11	2.85	（0.538，0.946）*
平均肺動脈圧（mmHg）	59.17	57.26	（−3.598，−0.223）*
平均体血圧（mmHg）	89.58	76.80	（−14.688，−10.881）*
心拍出量（L/分）	3.69	4.99	（0.925，1.678）*
全肺血管抵抗（mmHg・分/L）	18.96	13.65	（−6.544，−4.072）*

注）項目によって母数は異なる。
*：95%信頼区間において0を含まない場合は有意（p<0.05）とみなした。

継続投与期には、本剤投与群は既存療法群に比較して、心係数及び心拍出量は有意に増加し、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、体血圧及び全肺血管抵抗は有意に低下した（p<0.05）。継続投与期の血行動態の変化を以下に示す。

継続投与期における血行動態の変化

項目	本剤投与群（n=41）		既存療法群（n=40）		95%信頼区間（本剤投与群，既存療法群）
	開始時	12週目	開始時	12週目	
心係数（L/分/m²）	2.0	2.4	2.1	2.0	（0.38，0.74）*
平均肺動脈圧（mmHg）	60.5	55.1	58.7	59.5	（−8.69，−4.67）*
肺血管抵抗（mmHg・分/L）	15.7	12.2	16.2	17.1	（−6.25，−3.64）*
平均体血圧（mmHg）	89.9	85.1	88.9	89.7	（−6.72，−1.18）*
心拍出量（L/分）	3.5	4.1	3.8	3.5	（0.65，1.27）*
全肺血管抵抗（mmHg・分/L）	19.9	15.7	18.9	20.2	（−7.56，−4.80）*

*：95%信頼区間において0を含まない場合は有意（p<0.05）とみなした。

運動耐容能の評価である6分間歩行距離（中央値）は、本剤投与群において投与前315.0m、投与終了時362.0m（n＝41）、既存療法群において投与前270.0m、投与終了時204.0m（n＝40）であった。投与終了時における投与前からの変化量は本剤投与群で47m増加、既存療法群で66m減少し、既存療法群に比較して、本剤投与群において運動耐容能は有意に改善した（p<0.05）。既存療法群に比較して、本剤投与群では、呼吸困難等の自覚症状及び日常生活の制約度に関するアンケート調査で評価したQOLに有意な改善を認めた（p<0.05）。また、既存療法群では試験期間中に8例が死亡したのに対し、本剤投与群での死亡例はなく、生存率は本剤投与群で有意に高かった（p<0.01）。

本剤投与群総症例52例中、既存療法群総症例54例との発現頻度差10%以上で報告された主な有害事象は頭痛（83%）、嘔気・嘔吐（67%）、顎痛（54%）、潮紅（42%）、下痢（37%）、悪寒・発熱・敗血症・インフルエンザ様症状（25%）、不安・神経過敏・振戦（21%）であった[11)]。

17.1.5 海外第Ⅳ相試験（結合組織病[注)]に伴う肺動脈性肺高血圧症）

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症の患者111例を対象とした無作為割付比較試験（既存療法に本剤投与を併用する群：本剤投与群56例、血管拡張薬等の既存療法のみの群：既存療法群55例）において、本剤を12週間投与した。

投与開始時の平均投与速度は2.2±0.8ng/kg/分（n＝56）、投与開始後1、6、12週目の平均投与速度はそれぞれ4.1±2.0（n＝52）、7.4±3.6（n＝51）、11.2±5.7（n＝51）であり、投与期間の延長に伴い投与量の増量が必要になった。

本治験における血行動態の推移を以下に示す。心係数、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、平均体血圧、心拍出量、右心房圧、混合静脈血酸素飽和度などの心肺血行動態パラメーターにおいて有意な改善が認められた（p<0.05）。

血行動態の変化

項目[注)]	本剤投与群（n=56）		既存療法群（n=55）		95%信頼区間（本剤投与群,既存療法群）
	開始時	12週目	開始時	12週目	
心係数（L/分/m²）	1.93	2.44	2.23	2.15	（−0.81,−0.39）*
平均肺動脈圧（mmHg）	50.88	44.97	49.12	49.10	（2.96,8.98）*
肺血管抵抗（mmHg・分/L）	14.20	9.17	11.17	11.66	（3.67,7.33）*
平均体血圧（mmHg）	92.80	84.98	89.07	88.60	（3.20,12.07）*
心拍出量（L/分）	3.40	4.29	4.05	3.94	（−1.42,−0.65）*
右心房圧（mmHg）	13.14	11.71	11.13	12.24	（0.39,4.54）*
動脈血酸素飽和度（%）	92.65	92.82	92.52	93.06	（−2.42,2.45）
混合静脈血酸素飽和度（%）	57.41	61.38	58.76	59.09	（−8.30,−0.94）*
肺動脈楔入圧（mmHg）	9.27	9.77	9.03	9.63	（−1.96,2.64）
心拍数（拍/分）	83.70	86.91	84.46	82.90	（−9.33,0.06）

注）調査項目によって症例数は異なる
*：95%信頼区間において0を含まない場合は有意（p<0.05）とみなした。

運動耐容能の評価である6分間歩行距離（中央値）は、本剤投与群において投与前270.0m、投与終了時316.0m（n＝55）、既存療法群において投与前240.0m、投与終了時192.0m（n＝53）であった。投与終了時における投与前からの変化量は本剤投与群で46m増加、既存療法群で48m減少し、既存療法群に比較し、本剤投与群において運動耐容能は有意に改善した（p<0.0001）。呼吸困難等の自覚症状の改善及び強皮症関連（類縁）症の徴候の改善傾向が認められた。

また、死亡例は本剤投与群において4例、既存療法群で5例と生存率に統計的な差は認められなかった。

本剤投与群総症例56例中、既存療法群総症例55例との発現頻度差10%以上で報告された主な有害事象は疼痛・頚部痛・関節痛（84%）、顎痛（75%）、食欲不振（66%）、下痢（50%）、頭痛（46%）であった[12)]。

注）対象となった疾患は、全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群等の強皮症関連（類縁）症である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

PGI_2は血管平滑筋及び血小板の特異的受容体に結合し、細胞内のcAMP産生を促進することにより血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を発現する[13)、14)]。

18.2 血管拡張作用

血圧低下作用を指標として麻酔ウサギ及びラットにおいて血管拡張作用を検討した結果、用量依存的に血圧を低下させる[15)]。

18.3 血小板凝集抑制作用

ヒト血小板のADP誘発凝集を抑制（50%抑制濃度：0.5±0.1ng/mL）する（*in vitro*）[16)]。

18.4 病態モデルに対する作用

18.4.1 トロンビンにより誘発したヒツジ肺高血圧症モデルにおいて、肺血管抵抗及び平均肺動脈圧の上昇を抑制する[17)]。

18.4.2 ガラスビーズ（静脈内注入）により誘発したブタ肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させ、心拍出量を増加させる[18)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エポプロステノールナトリウム（Epoprostenol Sodium）

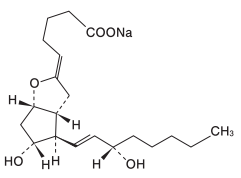
化学名：Monosodium(+)-(*Z*)-(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-5-hydroxy-4-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxy-1-octenyl]-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-$\Delta^{2,\delta}$valerate

分子式：$C_{20}H_{31}NaO_5$

分子量：374.45

性　状：白色～微黄白色の塊状の粉末である。
水、エタノール（95）、メタノール又はジメチルホルムアミドに溶ける。
吸湿性である。

化学構造式：



旋光度［*a*］$_D^{20}$：＋76～＋86°（残留溶媒及び水分を換算した乾燥物0.1g，ジメチルホルムアミド，10mL，100mm）

＊＊22．包装

〈エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」〉
5バイアル

〈エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」〉
5バイアル

〈エポプロステノール静注用「ヤンセン」専用溶解用液（生理食塩液（50mL））〉
10本

23．主要文献

1）古石誉之，他．新薬と臨牀．2014；63：887-893
2）Skrinska VA，et al.：J Lab Clin Med．1986；107：187-193
3）Taylor BM，et al.：J Pharmacol Exp Ther．1980；214：24-30
4）Lucas FV，et al.：Thromb Res．1986；43：379-387
5）Taylor BM，et al.：J Pharmacol Exp Ther．1983；224：692-698
6）Brash AR，et al.：J Pharmacol Exp Ther．1983；226：78-87
7）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臨床第3相試験（2017年3月2日承認、CTD2.7.6.2）
8）国枝武義，他．臨床医薬．1998；14：1091-1119
9）国内臨床試験（静注用フローラン：2004年6月22日承認、審査報告書）
10）国枝武義，他．Prog Med．2003；23：3011-3022
11）Barst RJ，et al.：N Engl J Med．1996；334：296-301
12）海外臨床試験（静注用フローラン：2004年6月22日承認、審査報告書）
13）Macdermot J，et al.：Eur J Pharmacol．1981；75：127-130
14）Tateson JE，et al.：Prostaglandins．1977；13：389-397
15）Armstrong JM，et al.：Br J Pharmacol．1978；62：125-130
16）Whittle BJR，et al.：Prostaglandins．1978；16：373-388
17）Perlman MB，et al.：J Appl Physiol．1986；60：546-553
18）Prielipp RC，et al.：Crit Care Med．1991；19：60-67

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

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

劇薬
処方箋医薬品※

ボセンタン水和物分散錠

トラクリア®小児用分散錠32mg

Tracleer® 32mg dispersible tablets for pediatric
※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX01006000
販売開始	2016年1月

1．警告

本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。［7.2、7.3、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］

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 中等度あるいは重度の肝障害のある患者［9.3.1参照］
2.3 シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者［10.1、16.7.1参照］
2.4 グリベンクラミドを投与中の患者［10.1、16.7.2参照］
2.5 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	トラクリア小児用分散錠32mg
有効成分	（1錠中） ボセンタン32mg（ボセンタン水和物として33.045mg）
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酒石酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、プロピレングリコール、バニリン、トコフェロール

3.2 製剤の性状

色・剤形	表面に十字の割線を有する白色～淡黄色の素錠		
外形			
大きさ	長径（mm）	厚さ（mm）	質量（mg）
	約10	約3.4	約290
識別コード	32		

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 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 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、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。

6．用法及び用量

通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は1回120mg、1日240mgとする。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 1歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与中に、AST又はALT値が基準値上限の3倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。［1.、7.3、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］

AST/ALT値	投与法と肝機能検査の実施時期
＞3及び≦5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開注）する。
＞5及び≦8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開注）を考慮する。
＞8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。

ULN：基準値上限
注）再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT値は3日以内に確認し、2週間後に再度確認後、上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。

7.3 AST、ALT値の上昇が肝障害の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状（関節痛、筋痛、発熱）などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の2倍以上の場合は投与を中止すること。［1.、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］
7.4 本剤とボセンタン水和物普通錠は生物学的に同等ではなく、本剤はボセンタン水和物普通錠と比較してバイオアベイラビリティが低いため、互換使用を行わないこと（本剤64mgのボセンタン水和物普通錠62.5mgに対するC_{max}比及びAUC比の平均値はそれぞれ0.82及び0.87）。［16.1.1参照］
7.5 ボセンタン水和物普通錠から本剤への切り替えや本剤からボセンタン水和物普通錠への切り替えを行う場合、曝露量が変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

8．重要な基本的注意

8.1 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。［1.、7.2、7.3、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］
8.2 本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。［9.1.2、10.2、16.7.3、16.7.5参照］
8.3 本剤の投与を少なくとも8週間行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。
8.4 ヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるので、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。［11.1.2参照］
8.5 本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。

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 低血圧の患者
血圧を一層低下させるおそれがある。

9.1.2 ワルファリンを投与中の患者
本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ずINR値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。

適切なINR値になるまでは2週に1回の検査が望ましい。本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがある。[8.2、10.2、16.7.3参照]

9.1.3 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者

体液貯留の徴候(例えば体重の増加)に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。

9.1.4 フェニルケトン尿症の患者

症状を増悪させるおそれがある。本剤は1錠中3.7mgのアスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)を含有する。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度あるいは重度の肝障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害を増悪させるおそれがある。[1.、2.2、7.2、7.3、8.1参照]

9.3.2 投与開始前の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

肝機能障害を増悪させるおそれがある。[1.、7.2、7.3、8.1、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。[2.1、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投与しないこと。

動物実験で催奇形性が報告されている。[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。ヒトにおいて本剤が乳汁中に移行するとの報告がある。

9.7 小児等

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。

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP2C9、CYP3A4)で代謝される。一方で本剤はCYP2C9、CYP3A4の誘導物質である。また、*in vitro*試験において本剤はCYP2C19に誘導作用を示した。[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
シクロスポリン(サンディミュン、ネオーラル)、タクロリムス(プログラフ)[2.3、16.7.1参照]	(1)本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2)シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	(1)シクロスポリンのCYP3A4活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主にCYP3A4で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。
グリベンクラミド(オイグルコン、ダオニール)[2.4、16.7.2参照]	肝酵素値上昇の発現率が2倍に増加した。	胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。 一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの上昇をもたらす可能性がある。

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
ワルファリン[8.2、9.1.2、16.7.3参照]	ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール[注)]、フルコナゾール[16.7.4参照]	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。	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4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。
HMG-CoA還元酵素阻害薬(シンバスタチン等)[8.2、16.7.5参照]	シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。 また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。 そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。
リファンピシン[16.7.6参照]	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。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
Ca拮抗薬(アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム等)	(1)血圧低下を助長するおそれがある。 (2)Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬[16.7.7参照]	経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	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ので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
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	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロスタグランジン系薬物(ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム)	血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5阻害薬（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）［16.7.8参照］	(1)血圧低下を助長するおそれがある。 (2)PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3)シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3)本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬（リトナビル等）	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。	これらの薬剤のCYP3A4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。

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 重篤な肝機能障害（1.3%）

AST、ALT等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。［1.、7.2、7.3、8.1、9.3.2参照］

11.1.2 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（頻度不明）

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少）があらわれることがある。［8.4参照］

11.1.3 心不全、うっ血性心不全（頻度不明）

心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）が増悪あるいは発現した場合には、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

	10%以上[注1)]	10%未満[注1)]	頻度不明
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST上昇、ALT上昇、γ－GT（GTP）上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	ALP上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
代謝及び栄養障害			体液貯留

注1）成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を含む。

13．過量投与

13.1 症状

外国において、健康男性にボセンタン2400mgを単回経口投与した時、主な有害事象は、軽度から中等度の頭痛であった。市販後において、ボセンタン10000mgを投与された1例の男性患者では、悪心、嘔吐、低血圧、浮動性めまい、発汗、霧視が発現したが、24時間の血圧管理の下、回復した。

13.2 処置

ボセ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

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されているため、PTPシートから取り出す際には、裏面の目印箇所から保護フィルムを剥がした後、ゆっくりと指の腹で錠剤を押し出すようにして取り出すよう指導すること。

14.1.3 本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、3ヵ月以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

スプーン等に少量の水（錠剤を覆う程度の量）を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーン等に再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。本剤の分散には、水以外を使用しないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

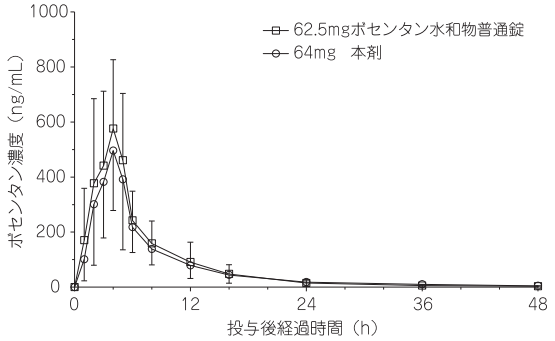
エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人16例に本剤64mg（32mg錠を2錠）又はボセンタン水和物普通錠62.5mgを空腹時に単回経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。また、本剤の薬物動態パラメータのボセンタン水和物普通錠に対する幾何平均比は、C_{max}では0.82（90%信頼区間：0.65～1.04）、$AUC_{0-\infty}$では0.87（90%信頼区間：0.78～0.97）であり、生物学的同等性の基準範囲（90%信頼区間：0.8～1.25）から外れていた[1)]（外国人データ）。［7.4参照］



健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの血漿中濃度推移（平均±SD，n＝16）

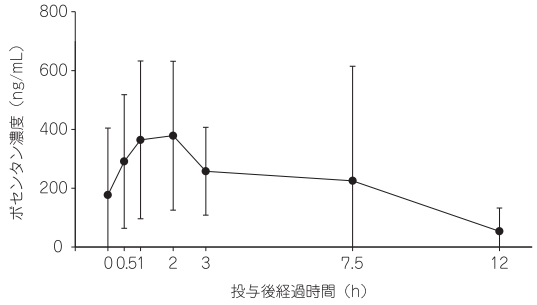
健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
64mg（本剤）	16	496（395，623）	4.0（3.0 - 5.0）	3118（2524，3852）	9.3（7.4，11.5）
62.5mg（普通錠）	16	592（453，774）	4.0（2.0 - 5.0）	3494（2809，4345）	8.3（6.5，10.4）

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

16.1.2 反復投与

小児肺動脈性肺高血圧症患者5例に本剤を1回2mg/kg、1日2回12週間反復経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[2]。



小児肺動脈性肺高血圧症患者の血漿中濃度推移
（平均±SD，n=5）

小児肺動脈性肺高血圧症患者の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng・h/mL)	t_{max} (h)
2mg/kg 1日2回	5	493.75 (187.4 - 1301.1)	2299.74 (886.9 - 5963.2)	2.00 (1.0 - 7.5)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)、t_{max}は中央値(最小値 - 最大値)
全血中のボセンタン濃度をヘマトクリット値で補正し、血漿中ボセンタン濃度を算出した。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を空腹時又は食後に単回経口投与した時、空腹時に比べ食後投与時の$AUC_{0-\infty}$、C_{max}はそれぞれ10%、22%上昇したが、臨床的影響はないと考えられた[3](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ボセンタンの平衡透析法による*in vitro*における血漿蛋白との結合率(n=8)は、0.214～21.9μg/mLの濃度範囲で約98%であった[4]。

16.4 代謝

本剤は主に肝臓で代謝され、その代謝物のほとんどが胆汁(糞)中に代謝物の形で排泄された。ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝され、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対し弱い阻害活性を示し、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4を誘導した。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人4例に^{14}C-ボセンタン経口用懸濁液500mgを単回経口投与した時、尿及び糞中の回収率は平均97%で、投与量の90%以上が糞中に排泄され、3%が尿中への排泄であった[5](外国人データ)。

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体内動態

成人肝機能障害患者(Child-Pugh分類でA)8例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を単回又は反復経口投与した時の薬物動態を健康成人と比較したが、体内動態に差はみられなかった。なお、忍容性は良好であった[6](外国人データ)。

16.6.2 腎機能障害患者における体内動態

成人重度腎機能障害患者(15<クレアチニンクリアランス≦30mL/min)8例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した。両群ともに投与後約4時間でC_{max}に達した。ボセンタンのC_{max}は、健康成人に比し重度腎機能障害患者で約37%低かったが、$AUC_{0-\infty}$は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった[7](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人にボセンタン500mg含有懸濁液を1日2回7.5日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が200～250ng/mLで安定するように1日2回7.0日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投与後のボセンタンのトラフ濃度は約30倍、定常状態では約3～4倍に上昇した(各n=8)。また、シクロスポリンのAUC_{0-12}はシクロスポリン単独投与時(n=9)と比較してボセンタン併用時(n=8)には平均49%減少した[8](外国人データ)。[2.3、10.1参照]

16.7.2 グリベンクラミド

健康成人12例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を1日2回9.5日間反復投与し、6～10日目の4.5日間についてグリベンクラミドとして2.5mgを1日2回で併用投与した時、グリベンクラミドのC_{max}及びAUC_{0-12}は単独投与時に比較してそれぞれ22%及び40%有意に減少した。また、ボセンタンのC_{max}、AUC_{0-12}は単独投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した[9](外国人データ)。[2.4、10.1参照]

16.7.3 ワルファリン

健康成人12例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして500mg)又はプラセボを1日2回10日間投与し、6日目の朝のみ、ワルファリン26mgを単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して(ボセンタン併用時は)R-ワルファリンとS-ワルファリンの$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ平均38%及び29%減少した。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用14例中1例にINR値の低下が認められ、本剤中止時にINR値の上昇が認められた[10](外国人データ)。[8.2、9.1.2、10.2参照]

16.7.4 ケトコナゾール

健康成人10例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして62.5mg)を1日2回及びケトコナゾール200mg 1日1回を5.5日間併用にて反復投与した時、ボセンタンのAUC_{0-12}及びC_{max}はボセンタン単独投与時に比較して、約2倍に増加した[11](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 シンバスタチン

健康成人9例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を1日2回5.5日間とシンバスタチンとして40mgを1日1回6日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物β-ヒドロキシ酸シンバスタチンのAUC_{0-12}をそれぞれ34%及び46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった[12](外国人データ)。[8.1、10.2参照]

16.7.6 リファンピシン

健康成人9例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして1回125mg)を1日2回6.5日間及びリファンピシンとして1回600mgを1日1回6日間併用にて反復投与した。併用開始後6日目のボセンタンの平均AUC_{τ}は、単独投与時に比較して58%低下した[13](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.7 経口避妊薬

健康成人19例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして125mg)を1日2回及び経口避妊薬(1mgノルエチステロン及び35μgエチニルエストラジオール含有)をボセンタン投与後7日目に併用にて単回投与した時、経口避妊薬単独投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ14%及び31%減少した[14](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.8 シルデナフィルクエン酸塩

健康成人19例にボセンタン水和物普通錠(ボセンタンとして1回125mg)を1日2回6日間及びシルデナフィルとして最初の3日間は1回20mgを1日3回、引き続き2日間は1回80mgを1日3回、最終日は1回80mgを計6日間併用投与した。併用開始後6日目のシルデナフィルのAUC_{τ}及びC_{max}はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC_{τ}及びC_{max}は、それぞれ50%及び42%増加した[15](外国人データ)。[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 本剤を用いた国内第Ⅲ相試験

小児肺動脈性肺高血圧症患者(0～14歳)を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回投与した際の有効性、薬物動態及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n=6)。主要評価項目とした投与12週時のベースラインからの肺血管抵抗係数の変化量(平均値±標準偏差)は、−4±258.6dyn・sec・m^2/cm^5(中央値：37.5)であり、各症例の結果は下記のとおりであった。副次評価項目とした投与12週時のベースラインからの平均肺動脈圧及び心係数の変化量は、それぞれ、−4.7±10.9mmHg及び−0.40±0.71L/min/m^2であった。また、投与12週時のWHO機能分類は全例が不変であった[2]。

小児肺動脈性肺高血圧症患者の肺血管抵抗係数

年齢(歳)	肺血管抵抗係数(dyn・sec・m^2/cm^5)	
	投与開始前	投与12週時
1	720	582
3	306	328
5	660	727
6	1200	1578
12	831	884
13	1729	1323

安全性解析対象例6例中1例(16.7%)に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加(16.7%)であった。

17.1.2 本剤を用いた海外第Ⅲ相試験

外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者(2～11歳)を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kg又は4mg/kgを1日2回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n=36)。最大で約5年間(中央値：約2.3年)投与された。投与終了時のWHO機能分類(n=28)は、39.3%が改善、53.6%が不変、7.1%が悪化であった。

安全性評価対象36例中15例(41.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛4例(11.1%)、胸痛、頭痛、鼻閉がそれぞれ3例(8.3%)であった[16)、17)]。

17.1.3 本剤を用いた海外第Ⅲ相試験

外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者(3ヵ月～11歳)を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回又は3回、24週間投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n＝64)。投与終了時のWHO機能分類は、1日2回投与群(n＝33)で21.2%が改善、75.8%が不変、3.0%が悪化であり、1日3回投与群(n＝31)で9.7%が改善、87.1%が不変、3.2%が悪化であった。

副作用は1日2回投与群で9.1%(3/33例)、1日3回投与群で16.1%(5/31例)に認められ、主な副作用は血小板減少3.1%(2/64例)であった[18]。

17.1.4 ボセンタン水和物普通錠を用いた海外第Ⅲ相試験

外国人小児肺高血圧症患者(2～17歳)を対象にボセンタン水和物普通錠を患者の体重に併せてボセンタンとして1回31.25mg、62.5mg又は125mgを1日1回又は2回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した(n＝19)。肺血行動態パラメータを測定した17例における、投与12週時のベースラインからの各肺血行動態パラメータの変化量は以下のとおりであった[19]。

肺血行動態パラメータのベースラインからの変化量

	平均変化量	95%信頼区間
肺血管抵抗係数 (dyn・sec・m^2/cm^5)	－300	－576, －24
平均肺動脈圧(mmHg)	－8.0	－12.2, －3.7
心係数(L/min/m^2)	0.50	－0.20, 1.21

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボセンタンはエンドセリンET_A及びET_Bの両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、ET-1による血管収縮、細胞増殖及び肥大、細胞外マトリックス産生等を抑制する。

18.2 血管収縮の阻害

ボセンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のET-1刺激による収縮(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刺激による収縮(ET_B受容体媒介性)を阻害し、そのpA_2はそれぞれ7.2及び6.0であった[20]。

18.3 細胞増殖の阻害

ボセンタンはET-1のET_A及びET_B両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞及び気管平滑筋細胞のET-1刺激による細胞増殖を阻害した[21、22]。

18.4 血管内皮機能の改善

ボセンタンはラット心臓において、虚血/再灌流時の冠血管におけるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩反応の低下を改善することにより内皮機能を高めた。また、ボセンタンは本モデルにおいて、左心室圧及び冠血流を改善することにより心筋機能を高めた。また別のモデルでは、ボセンタンは一酸化窒素合成酵素阻害剤により誘発した昇圧を抑制した[23、24]。

18.5 病態モデルに対する作用

18.5.1 肺動脈高血圧動物モデル

ボセンタンは低酸素曝露により誘発した肺動脈高血圧動物モデルにおいて、全身血圧に影響せず平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発した右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内壁の肥厚を抑制した[25]。

18.5.2 食塩高血圧動物モデル

ボセンタンはDOCA食塩高血圧ラットにおいて、左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲン及び血管周囲のコラーゲン量を低下させた[26]。

18.5.3 肺線維症動物モデル

ボセンタンはブレオマイシンにより誘発した肺線維症動物モデルにおいて、結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した[27]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボセンタン水和物(Bosentan Hydrate)

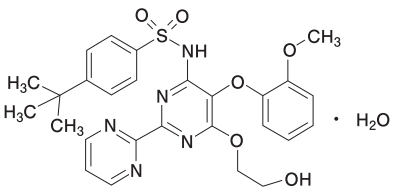
化学名：4-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide monohydrate

分子式：$C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$

分子量：569.63

性　状：ボセンタン水和物は白色～やや黄色の粉末である。アセトニトリル、ジクロロメタン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

28錠[14錠(PTP)×2]

23. 主要文献

1) Gutierrez MM, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2013；51：529-536
2) 社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験(2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
3) Dingemanse J, et al.：J Clin Pharmacol. 2002；42：283-289
4) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合率の検討(2005年4月11日承認、申請資料概要へ2.2)
5) Weber C, et al.：Drug Metab Disp. 1999；27：810-815
6) Van Giersbergen PLM, et al.：J Clin Pharmacol. 2003；43：15-22
7) Dingemanse J, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2002；40：310-316
8) Binet I, et al.：Kidney International. 2000；57：224-231
9) Van Giersbergen PLM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2002；71：253-262
10) Weber C, et al.：J Clin Pharmacol. 1999；39：847-854
11) Van Giersbergen PLM, et al.：Br J Clin Pharmacol.2002；53：589-595
12) Dingemanse J, et al.：Clin Pharmacokinet. 2003；42：293-301
13) Van Giersbergen PLM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2007；81：414-419
14) Van Giersbergen PLM, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2006；44：113-118
15) Burgess G, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2008；64：43-50
16) Beghetti M, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2009；68：948-955
17) Berger RM, et al.：Int J Cardiol. 2016；202：52-58
18) 社内資料：ボセンタン分散錠を用いた外国人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験(FUTURE 3)(2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
19) Barst RJ, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2003；73：372-382
20) Clozel M, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1994；270：228-235
21) 社内資料：ラット血管平滑筋細胞を用いた検討(2005年4月11日承認、申請資料概要ホ1.1)
22) 社内資料：ラット気管平滑筋細胞を用いた検討(2005年4月11日承認、申請資料概要ホ1.1)
23) Wang QD, et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1995；26：S445-S447
24) Richard V, et al.：Circulation. 1995；91：771-775
25) Chen SJ, et al.：J Appl Physiol. 1995；79：2122-2131
26) Karam H, et al.：Cardiovascular Research. 1996；31：287-295
27) Park SH, et al.：Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：600-608

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

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

製造販売元
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

janssen

2025年4月改訂（第8版、再審査結果）
＊2024年8月改訂（第7版）

貯　　法：室温保存
有効期間：錠5年
ODフィルム3年
ドライシロップ24ヶ月

処方箋医薬品

日本標準商品分類番号
87219

ホスホジエステラーゼ5阻害薬
シルデナフィルクエン酸塩錠
シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム
シルデナフィルクエン酸塩懸濁用ドライシロップ

レバチオ®錠20mg
Revatio® Tablets

レバチオ®ODフィルム20mg
Revatio® OD Film

レバチオ®懸濁用ドライシロップ900mg
Revatio® Dry Syrup for Suspension

	錠	ODフィルム	ドライシロップ
承認番号	22000AMX00022	22900AMX00974	22900AMX00972
販売開始	2008年4月	2018年1月	

注意－医師の処方箋により使用すること

1．警告

本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。［2.2、10.1参照］

ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

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 硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者［1.、10.1参照］

2.3 重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh Class C)［9.3.1参照］

2.4 リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、イトラコナゾール及びコビシスタット含有製剤を投与中の患者［10.1参照］

2.5 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

〈レバチオ錠〉

有効成分	1錠中 シルデナフィルクエン酸塩28.09mg （シルデナフィルとして20mg）
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン

〈レバチオ OD フィルム〉

有効成分	1フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩28.09mg （シルデナフィルとして20mg）
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、クロスポビドン、ポビドン、スクラロース、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、*l*-メントール、香料、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

有効成分	1瓶中 シルデナフィルクエン酸塩1.264g （シルデナフィルとして900mg）
添加剤	D-ソルビトール、無水クエン酸、スクラロース、クエン酸ナトリウム水和物、キサンタンガム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、香料

3.2 製剤の性状

〈レバチオ錠〉

性状	白色フィルムコート錠

外形			識別コード
上面	下面	側面	
			Pfizer RVT20
直径 6.5mm	厚さ 3.3mm	重量 124mg	

〈レバチオ OD フィルム〉

色調等	うすい赤色 フィルム状の口腔内崩壊製剤
外形	 表・裏 短辺　16mm 長辺　24mm 厚み　約0.2mm

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

性状	白色～微赤色の粉末であり、微赤色の粒子を含むこともある（懸濁して用いるシロップ剤）

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 肺動脈性肺高血圧症に関するWHO機能分類クラスⅠにおける有効性・安全性は確立されていない。

5.2 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。

5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。

5.4 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。

6．用法及び用量

〈レバチオ錠・レバチオODフィルム〉

成人
通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。
1歳以上の小児

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

成人

通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重8kg以上20kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10mgを1日3回経口投与する。

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。

8.2 めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので、自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。

8.3 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.2参照]

8.4 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.3参照]

8.5 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国市販後有害事象で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。

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 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者

これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。

9.1.2 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

ニトロプルシドナトリウム（NO供与薬）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。

9.1.3 低血圧（血圧＜90/50mmHg）、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者

本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。

9.1.4 網膜色素変性症患者

ホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。

9.1.5 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等）のある患者

本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。

9.1.6 鎌状赤血球貧血の患者

持続勃起症の素因となり得る。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において、プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。

9.1.7 多発性骨髄腫、白血病等の患者

持続勃起症の素因となり得る。

9.1.8 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。このような患者における有効性及び安全性は確立していない。肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。

9.1.9 出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者

本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まることがある。[10.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr＜30mL/min）のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.1参照]

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 Class C）

投与しないこと。シルデナフィルは主に肝臓で代謝されることから肝硬変等の重度の肝機能障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。[2.3参照]

9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。[16.6.2参照]

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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行が報告されている[1)]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体重8kg未満の幼児及び小児を対象とした臨床試験は実施していない。[15.1.4、15.1.5参照]

9.8 高齢者

本剤のクリアランスが低下する。[16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。[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
	硝酸薬及びNO供与薬 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 [1.、2.2参照]	降圧作用を増強することがある[2-5)]。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する降圧作用が増強する。
*	リトナビル含有製剤 （ノービア、カレトラ、パキロビッド） ダルナビル含有製剤 （プリジスタ、プレジコビックス） イトラコナゾール （イトリゾール） コビシスタット含有製剤 （ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） [2.4、16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した[6)]。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
	sGC刺激剤 リオシグアト（アデムパス） [2.5参照]	症候性低血圧を起こすことがある[7)]。	リオシグアト投与により細胞内cGMP濃度が増加し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの細胞内濃度が増大し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

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
CYP3A4阻害薬 （エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、クラリスロマイシン、エンシトレルビル　フマル酸等） [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する。 エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、Cmaxはそれぞれ2.6倍及び1.5倍に増加し、AUCはそれぞれ2.8倍及び1.6倍に増加した[8,9)]。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
CYP3A4誘導薬 （デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）	本剤の血漿中濃度が低下する。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
ボセンタン （トラクリア） [16.7.3参照]	(1)血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2)本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax及びAUCがそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した[10)]。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある[4,11]。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
α遮断薬	ドキサゾシン等のα遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある[12]。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
カルペリチド	降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）［9.1.9参照］	出血（鼻出血等）の危険性が高まることがある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。
アミオダロン塩酸塩	アミオダロン塩酸塩によるQTc延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある[13]。

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

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛（30.6%）、めまい	錯感覚	片頭痛、感覚鈍麻、失神
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり	血管障害
胃腸障害	消化不良、腹痛、悪心、下痢	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛、顎痛	頚部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻漏、気管支炎、上気道感染
眼障害		色視症（青視症、黄視症など）、霧視、結膜充血、眼充血、視覚障害、白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、不整脈、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液及びリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT増加、AST増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康被験者に800mgまで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200mg投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈レバチオ錠〉

14.1.1 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。

〈レバチオODフィルム〉

14.1.2 アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導すること。

14.1.3 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.1.4 ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.2.1 調製方法

本剤の容器に水60mLを加えて振り混ぜた後、さらに水30mLを加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1瓶について90mLの水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして10mg/mLの溶液112mLとなる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。

14.2.2 投与時

調製後のシロップ剤を約10秒間振とう後、正確に1回量を量りとること。

14.2.3 保存時

調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から30日以内に使用し、残液及び容器は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。

15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬に関する市販後調査では、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子［年齢（50歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等］を有していた。

外国において、NAIONを発現した45歳以上の男性（肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く）を対象として実施された自己対照研究では、PDE5阻害薬の投与から半減期（$t_{1/2}$）の5倍の期間内（シルデナフィルの場合約1日以内に相当）は、NAION発現リスクが約2倍になることが報告されている[14]。［8.3参照］

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含むPDE5阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。[8.4参照]

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。[9.7参照]

15.1.5 小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。[9.7、17.1.5参照]

15.1.6 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの経口1ヵ月毒性試験では45及び200mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験（6ヵ月、12ヵ月）の最高用量50mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

15.2.2 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

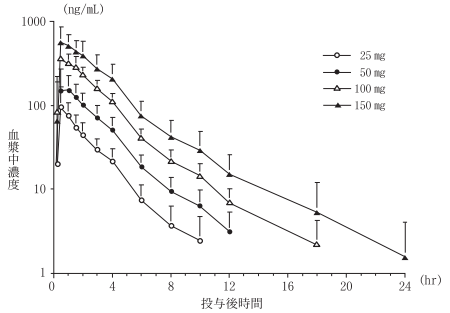
健康成人20名にシルデナフィル25、50、100及び150mg[注)]を単回経口投与した時のC_{max}はそれぞれ105、192、425及び674ng/mLであった。0時間から最終濃度測定時間（t）までのAUC（AUC_t）はそれぞれ231、504、1148及び1977ng・hr/mLであり、投与量に比例して増加した。血漿中のシルデナフィルは終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）3.23～3.31時間で速やかに消失した[15]（表1及び図1）。

表1　シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	Tmax（hr）	Cmax（ng/mL）	AUC_t（ng・hr/mL）	AUC_∞（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
25	0.8±0.6	105± 62	231±103	−	−
50	0.9±0.4	192±102	504±202	−	−
100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

算術平均値±標準偏差（n＝20）
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_t：0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_∞：0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$t_{1/2}$：消失半減期

図1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



16.1.2 反復投与

健康成人9又は10名にシルデナフィル25、50及び75mg[注)]を1日3回10日間反復経口投与したところ、投与後1.3時間付近でC_{max}に到達した。10日目における25、50及び75mg投与量群のC_{max}はそれぞれ155、327及び535ng/mL、0時間から8時間までのAUC（AUC_8）はそれぞれ438、1032及び1837ng・hr/mLであった。シルデナフィルは反復投与後3日以内に定常状態に達した[16]（外国人データ）。

成人肺動脈性肺高血圧症患者9名にシルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、T_{max}、AUC_8、定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）及びトラフ濃度の平均値はそれぞれ164.9ng/mL、1.1時間、545.1ng・hr/mL、68.1ng/mL及び19.6ng/mLであった[17]。

体重20kg以下の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル10mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、AUC_8、$C_{ss,av}$及びトラフ濃度の平均値は、219.0ng/mL、395.3ng・hr/mL、49.4ng/mL及び8.0ng/mLであり、T_{max}の中央値は1.0時間であった[18]。また、体重20kg超の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、AUC_8、$C_{ss,av}$及びトラフ濃度の平均値は、114.3ng/mL、357.3ng・hr/mL、44.6ng/mL及び18.6ng/mLであり、T_{max}の中央値は1.0時間であった[18]。

16.1.3 生物学的同等性

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人42名に、クロスオーバー法によりドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mg及びレバチオ錠20mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。本試験の結果から、ドライシロップ剤（シルデナフィルとして20mg）はレバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された[19]（外国人データ）。

図2　レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

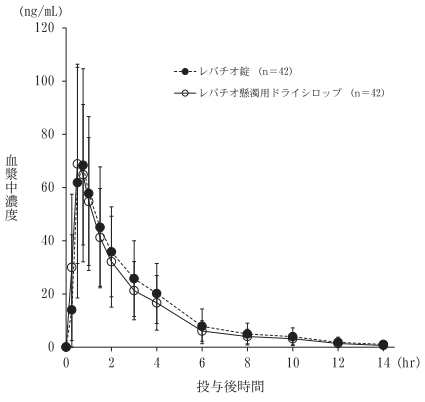


表2　レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax（ng/mL）	AUC_t（ng・hr/mL）	Tmax[a)]（hr）	$t_{1/2}$（hr）
レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）	78.9±35.1	178±86	0.50（0.25-1.50）	2.46±0.41
レバチオ錠20mg	82.3±35.9	197±91	0.75（0.25-6.03）	2.51±0.46

a）Tmaxは中央値（範囲）、その他のパラメータは算術平均値±標準偏差（n＝42）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_t：0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$：消失半減期

〈レバチオODフィルム〉

健康成人男性40又は93名に、クロスオーバー法によりレバチオODフィルム20mg（水なし又は水で服用）及びレバチオ錠20mg（水で服用）をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。レバチオODフィルム20mgは、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、レバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された[20]。

(1) 水なしで服用

図3　レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

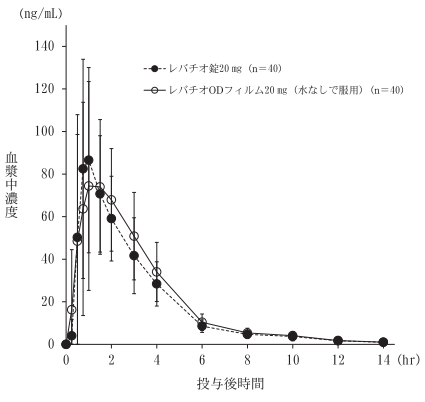


表3　レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ODフィルム20mg（水なしで服用）	103±40	294±91	1.5±0.9	2.24±0.43
レバチオ錠20mg（水で服用）	106±47	269±83	1.3±0.8	2.33±0.59

算術平均値±標準偏差（n＝40）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_{14}：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$　：消失半減期

(2) 水で服用

図4　レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

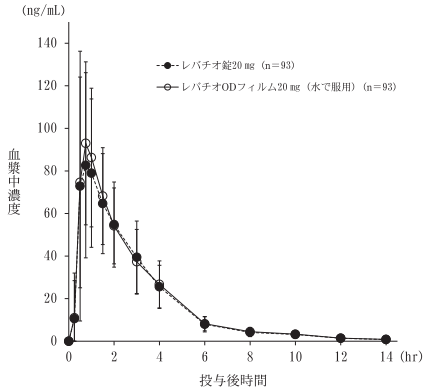


表4　レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ODフィルム20mg（水で服用）	106±41	265±83	0.9±0.5	2.22±0.57
レバチオ錠20mg（水で服用）	104±49	256±83	1.0±0.7	2.14±0.47

算術平均値±標準偏差（n＝93）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_{14}：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$　：消失半減期

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人12名にシルデナフィル50mg[注]を単回経口又は静脈内投与したところ、経口投与後のシルデナフィルのバイオアベイラビリティは41%であった[21]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

〈レバチオ錠〉

健康成人16名にシルデナフィル50mg[注]を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}の平均値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び1.2時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少し、T_{max}が1.8時間延長することが認められた。C_{max}の平均値は食後投与で149ng/mL、空腹時投与で255ng/mLであり、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ697.5及び806.2ng・hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_{∞}は空腹時に比べてそれぞれ42%及び14%有意に減少した[22]。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人12名にドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mgを食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}の中央値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び0.5時間であり、食後投与により吸収速度が減少し、T_{max}が2.5時間延長した。C_{max}の平均値は食後投与で48.0ng/mL、空腹時投与で103.8ng/mLであり、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ282.2及び254.6ng・hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_{∞}は空腹時に比べてそれぞれ53%減少及び11%増加した[23]（外国人データ）。

16.3 分布

平衡透析法による*in vitro*試験において、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は、0.01～10.0μg/mLの濃度範囲で96.2～96.5%であり、濃度によらず一定値を示した[24]。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した[25]。

16.4 代謝

シルデナフィルは主として肝臓で代謝され、その主要代謝物N-脱メチル体の生成速度はCYP3A4が最も速く、次いでCYP2C9であった[26]。［10.参照］

16.5 排泄

16.5.1 健康成人6名にシルデナフィル10、25、50、75、100及び150mg[注]を単回経口投与した時の投与後48時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、0.3～0.6%とわずかであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した[27]。

16.5.2 健康成人6名にシルデナフィル50又は100mg[注]を1日1回7日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体の24時間毎の尿中排泄率は0.2～0.9%の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった[28]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者8名及び腎機能障害患者16名にシルデナフィル50mg[注]を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度（クレアチニンクリアランス：C_{cr}＝50～80mL/min）及び中等度（C_{cr}＝30～49mL/min）の腎機能障害患者では血漿中シルデナフィルのC_{max}及びAUC_{∞}は健康被験者における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者（C_{cr}＜30mL/min）ではC_{max}及びAUC_{∞}ともに健康被験者に比べて約2倍高い値を示した[29]（外国人データ）。［9.2.1参照］

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者12名及び肝機能障害患者12名にシルデナフィル50mg[注]を単回経口投与した時のシルデナフィルのC_{max}及びAUC_{∞}の平均値は健康被験者と比較して、それぞれ約47%及び85%増加し、シルデナフィルの経口クリアランスは46%低下した[29]（外国人データ）。［9.3.2参照］

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65歳以上）15名及び健康若年者（18～45歳）15名にシルデナフィル50mg[注]を単回経口投与した時のT_{max}は、高齢者及び若年者でそれぞれ1.2及び1.1時間となりほぼ同様であった。C_{max}は高齢者で302.5ng/mL、若年者で178.2ng/mLであり、高齢者は若年者より60～70%高い値を示した。AUC_{∞}は高齢者及び若年者でそれぞれ1077.0及び586.0ng・hr/mLとなり、高齢者が若年者の約2倍高い値を示した。$t_{1/2}$は高齢者で3.8時間、若年者で2.6時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが48%低下した[29]（外国人データ）。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル（強力なCYP3A4阻害薬）

健康成人において、リトナビル500mg（1日2回）の反復投与時に、シルデナフィル100mg[注]を単回併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した[6]（外国人データ）。［10.1参照］

16.7.2 エリスロマイシン及びシメチジン（CYP3A4阻害薬）

健康成人において、エリスロマイシン500mg（1日2回）の反復投与時にシルデナフィル100mg[注]を、またシメチジン800mg（1日1回）の反復投与時にシルデナフィル50mg[注]を単回併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}は、単独投与時と比較してそれぞれ2.6倍、1.5倍に増加し、AUCはそれぞれ2.8倍、1.6倍に増加した[8,9]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ボセンタン（CYP3A4及びCYP2C9誘導薬）

(1) 健康成人において、シルデナフィル80mg（1日3回）[注]及びボセンタン125mg（1日2回）を反復併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した。また、ボセンタンのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ1.4倍及び1.5倍に増加した[10]（外国人データ）。［10.2参照］

(2) 成人肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィル20mg（1日3回）とボセンタン62.5～125mg（1日2回）を併用投与した時、ポピュレーションPK解析から得られたボセンタン併用投与時のシルデナフィルの$C_{ss,av}$は、シルデナフィル単独投与時と比較して0.27倍に減少した。一方、シルデナフィル20mg（1日3回）との併用投与時のボセンタンの$C_{ss,av}$は、ボセンタン単独投与時と比較して1.2倍に増加した[30]（外国人データ）。［10.2参照］

注）本剤の承認用法用量は、成人には1回20mgを1日3回経口投与、1歳以上の小児には、体重8kg以上20kg以下の場合：1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である。

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Ⅲ相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤20mgを1日3回、12週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝21）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが7例、クラスⅢが14例であった。また、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6例、家族性肺動脈性肺高血圧症が5例、各種基礎疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が10例であった。運動耐容能の評価項目である6分間歩行距離は、投与12週後において投与開始前より平均で84.2m延長した（n＝20）。なお、投与8週後においても6分間歩行距離は、投与12週後と同程度の改善に達していた（n＝19）。また、平均肺動脈圧は、投与12週後において投与開始前より平均で4.7mmHg低下した（n＝20）。その他の血行動態パラメータも以下のとおりであった[17]（表1）。

表1　投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値	（95%信頼区間）
6分間歩行距離（m）	84.2	（49.1,119.2）
平均肺動脈圧（mmHg）	−4.7	（−8.5,−0.8）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	−382.00	（−612.17,−151.83）
心拍出量（L/min）	0.556	（0.088,1.024）
平均全身動脈圧（mmHg）	−0.9	（−6.9,5.2）
心拍数（beats/min）	−4.14	（−7.62,−0.65）

本剤を投与された患者44例のうち25例に副作用が発現し、発現率は56.8%であった。主な副作用は頭痛（22.7%）、潮紅（18.2%）、鼻出血（6.8%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の修復術後の肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤20（n＝69）、40（n＝67）及び80mg（n＝71）1日3回投与における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（プラセボ群；n＝70）。運動耐容能の指標である6分間歩行距離での投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n＝67）で41.3mの増加、プラセボ投与群（n＝66）で3.7mの減少であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した（p＜0.0001）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n＝65）で2.1mmHgの低下、プラセボ投与群（n＝65）で0.6mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p＝0.021）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった[31,32]（表2）。

表2　投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル20mgTID群
6分間歩行距離（m）	−3.7（−16.7,9.3）	41.3（27.9,54.6）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.6（−0.8,2.0）	−2.1（−4.3,0.0）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	113.2（−99.9,326.2）	−220.4（−381.5,−59.2）
心拍出量（L/min）	−0.08（−0.37,0.21）	0.39（0.09,0.68）
平均全身動脈圧（mmHg）	−3.1（−6.2,−0.1）	−2.6（−5.1,−0.1）
心拍数（beats/min）	−1.3（−4.1,1.4）	−3.7（−5.9,−1.4）

本剤投与群の安全性評価対象207例のうち、123例（59.4%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛73例（35.3%）、潮紅22例（10.6%）、消化不良17例（8.2%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（エポプロステノールとの併用投与）

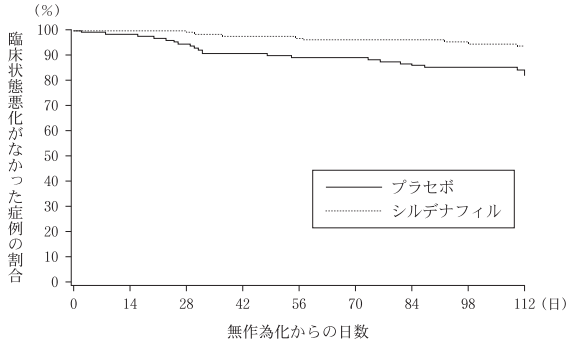
エポプロステノールによる治療が行われている肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、シルデナフィル群の患者は、シルデナフィル20mg 1日3回投与で4週間、その後40mgに増量して4週間、さらに80mgに増量して8週間の投与を行った。忍容性に問題があった場合には、試験中に1回のみ減量できることとした。投与開始16週後におけるシルデナフィルの用量は、20（n＝12）、40（n＝21）及び80mg（n＝101）1日3回投与であった（プラセボ群；n＝131）。投与前から投与16週後までの6分間歩行距離の平均変化は、シルデナフィル群（n＝131）で30.1m増加、プラセボ群（n＝119）で4.1m増加であり、シルデナフィル群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に増加した（p＝0.0009）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後の平均変化は、シルデナフィル群（n＝117）で3.6mmHgの低下、プラセボ群（n＝102）で0.2mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p＝0.00003）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった（表3）。臨床状態の悪化（死亡、肺移植、肺高血圧による入院、エポプロステノールの用量変更及びボセンタン療法の導入）までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意（p＝0.0074）に長かった[33]（図1）。

表3　投与開始前から投与16週後の変化（運動耐容能及び血行動態）[a)]

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル群[a)]
6分間歩行距離（m）	4.1（−6.5,14.7）	30.1（19.2,41.0）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.2（−1.0,1.3）	−3.6（−5.0,−2.3）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	7.9（−61.4,77.2）	−296.0（−390.8,−201.3）
心拍出量（L/min）	−0.12（−0.33,0.09）	0.75（0.48,1.02）
平均全身動脈圧（mmHg）	−1.5（−3.7,0.7）	−4.0（−5.9,−2.1）
心拍数（beats/min）	0.8（−1.1,2.7）	−2.8（−4.7,−0.8）

a）シルデナフィル群（20、40及び80mg 1日3回投与）による結果であり、未承認の用法・用量を含む

図1　臨床状態悪化までの期間のKaplan−Meier曲線



本剤投与群の安全性評価対象134例のうち、92例（68.7%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛64例（47.8%）、潮紅23例（17.2%）、悪心18例（13.4%）等であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤10mg（体重20kg以下）／20mg（体重20kg超）を1日3回、16週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝6）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅠが2例、クラスⅡが3例、クラスⅢが1例であった。また、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5例、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が1例であった。有効性の評価項目である肺血管抵抗係数の各症例の成績は表4のとおりであり、投与開始前から投与16週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、−145.76±602.56dyne・sec/cm^5/m^{2}であった（n＝5）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、−0.6±18.61mmHgであった（n＝5）。その他の血行動態パラメータは表5のとおりであった[18]。

表4　投与開始前から投与16週後／中止時までの肺血管抵抗係数の変化

投与量	年齢（歳）	肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）		
		投与開始前	16週後／中止時	変化量
10mg 1日3回（体重20kg以下）	4	336.8	585.6	248.8
	1.6	871.2	204.8	−666.4
	1.7	1456.8	−	−
20mg 1日3回（体重20kg超）	14	2681.6	3268.8	587.2
	10	1033.6	974.4	−59.2
	10	2532	1692.8	−839.2

−：評価せず

表5　投与開始前から投与16週後／中止時までの変化（血行動態及びBNP、NT pro-BNP）

	平均値±標準偏差
BNP（pg/mL）	40.93±247.711（n＝6）
NT pro-BNP（pg/mL）	−73.07±1398.397（n＝6）
心拍出量（L/min）	0.348±0.8023（n＝5）
平均全身動脈圧（mmHg）	−2.6±15.69（n＝5）
心拍数（beats/min）	8.0±16.17（n＝5）

本剤を投与された患者6例のうち3例に副作用が発現し、主な副作用は頭痛2例、鼻出血2例であった。

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、先天性心疾患もしくは結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤の低用量（n＝42）、中用量（n＝56）及び高用量（n＝77）1日3回投与（表6）における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（本剤の投与量は体重により決定、プラセボ群；n＝60）。心肺運動負荷試験の指標である最大酸素摂取量での投与開始前から投与16週後までの変化率の平均値±標準偏差は、本剤の全用量併合群（n＝77）で10.24±18.39%、プラセボ投与群（n＝29）で0.53±15.91%であり、本剤の全用量併合群とプラセボ投与群との間に有意差は認められなかった〔p＝0.056、投与群を因子とし、臨床分類（原発性PAH、続発性PAH）、体重（8kg以上45kg以下、45kg超）、ベースラインの最大酸素摂取量を共変量とした共分散分析モデルにおいて対比（低用量群、中用量群、高用量群、プラセボ群について、1/3、1/3、1/3、−1）を用いた検定〕。また、本剤中用量群（n＝26）では13.40±19.50%であった。平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後までの変化量の平均値±標準偏差は、本剤中用量群（n＝55）で−3.9±12.0mmHg、プラセボ投与群（n＝56）で−0.4±15.9mmHgであった。その他の血行動態パラメータは表7のとおりであった[34]。

表6　国際共同試験における各投与群の本剤の1回投与量[b)]

体重	低用量	中用量	高用量
8kg以上20kg以下	該当なし	10mg	20mg
20kg超45kg以下	10mg	20mg	40mg
45kg超	10mg	40mg	80mg

b）承認された小児に対する用法･用量は､1歳以上の小児には､体重8kg以上20kg以下の場合:1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である

表7　投与開始前から投与16週後までの変化（血行動態）

	平均値±標準偏差（例数）	
	プラセボ群	シルデナフィル中用量群
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	72±512（n=52）	−264±960（n=51）
心拍出量（L/min）	−0.42±1.82（n=55）	0.16±1.32（n=51）
平均全身動脈圧（mmHg）	1.30±12.13（n=55）	0.08±10.75（n=54）
心拍数（beats/min）	0.82±16.00（n=56）	1.95±18.48（n=55）

プラセボ対照二重盲検比較試験（先行試験）で本剤又はプラセボが投与された234例のうち220例が長期継続試験に参加した。先行試験でプラセボが投与された患者は､先行試験と同一の用量規定に従い（表6)､本剤の低用量、中用量又は高用量のいずれかに割り付けられた。先行試験及び長期継続試験（投与期間：先行試験開始時から約4.7年（中央値））を通して、42例で死亡が認められた。独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35例〔低用量群5/55例（9%)、中用量群10/74例（14%)、高用量群20/100例（20%)〕に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量（体重20kg超の患者には20mg 1日3回、体重20kg以下の患者には10mg 1日3回）まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された[35)]。[15.1.5参照]

本剤投与群のうち、主な副作用は、頭痛36/229例（15.7%)、嘔吐15/229例（6.6%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

肺血管平滑筋においてcGMP分解酵素であるPDE5を選択的に阻害することで、cGMP量を増加させ血管弛緩作用を発現する[36,37)]。

18.2 ホスホジエステラーゼ5（PDE5）に対する作用

ヒト伏在静脈のPDE5に対して選択的阻害作用を示した（IC_{50}値：4.0nmol/L）[38)]。

18.3 肺高血圧症モデルに対する作用

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧の上昇を抑制した。このとき全身血圧はほとんど変化しなかった[39)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シルデナフィルクエン酸塩（Sildenafil Citrate）

化学名：1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate

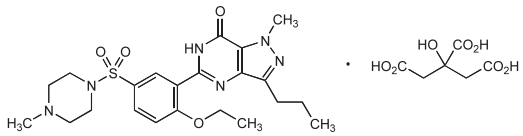
分子式：$C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

分子量：666.70

性状：白色の結晶性の粉末である。

N,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリル､エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



22．包装

〈レバチオ錠20mg〉

90錠［15錠（PTP）×6］

〈レバチオODフィルム20mg〉

30枚（1枚×30）

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg〉

1瓶

23．主要文献

1） Wollein U,et al.：J Pharm Biomed Anal. 2016；120：100-105
2） 社内資料：トリニトログリセリンとの薬物相互作用の検討
3） 社内資料：一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用の検討
4） Webb DJ,et al.：Am J Cardiol. 1999；83（5A）：21-28
5） Webb DJ,et al.：J Am Coll Cardiol. 2000；36（1）：25-31
6） Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2000；50（2）：99-107
7） Galie N,et al.：Eur Respir J. 2015；45（5）：1314-1322
8） Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：37S-43S
9） Wilner K,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：31S-36S
10） Burgess G,et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2008；64（1）：43-50
11） 社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用の検討
12） 社内資料：ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1.3）
13） Morganroth J,et al.：Am J Cardiol. 2004；93（11）：1378-1383
14） Campbell UB,et al.：J Sex Med. 2015；12（1）：139-151
15） 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験―用量相関性に関する検討
16） 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
17） 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Ⅲ相試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.6）
18） 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（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.8）
19） 社内資料：生物学的同等性試験（ドライシロップ）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
20） 社内資料：生物学的同等性試験（ODフィルム）（2017年9月27日承認、CTD2.7.1.2.2）
21） Nichols DJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：5S-12S
22） 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験―食事の影響に関する検討
23） 社内資料：外国人健康成人を対象とした単回投与試験―食事の影響に関する検討（ドライシロップ）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
24） 社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
25） 社内資料：シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及びα1-酸性糖蛋白への結合（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
26） Hyland R,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2001；51（3）：239-248
27） 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
28） 社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
29） Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：21S-30S
30） 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンとの薬物相互作用の検討
31） Galiè N,et al.：N Engl J Med. 2005；353（20）：2148-2157
32） 社内資料:外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.3.3.2.2）
33） 社内資料：外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたエポプロステノールとの併用投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.3.3.2.3）
34） 社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（第Ⅲ相試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.6）
35） 社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（長期継続試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.7）
36） Ballard SA,et al.：J Urol. 1998；159（6）：2164-2171
37） 社内資料：ヒトPDEアイソザイム選択性（2008年1月25日承認、CTD2.4.2.1、2.4.2.2）
38） 社内資料：ヒト血管組織から分離したPDEに対する阻害作用（2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2.1）
39） 社内資料:麻酔イヌ肺高血圧症モデルに対する作用（2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル　0120-419-043

25．保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。

25.2 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号

Ⓡ登録商標

AN
202x年xx月作成（第1版）

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：室温保存
有効期間：36カ月

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

マシテンタン分散錠

劇薬
処方箋医薬品※

オプスミット®小児用分散錠 1mg
オプスミット®小児用分散錠 2.5mg

Opsumit® 1mg/2.5mg dispersible tablets for pediatric

※注意－医師等の処方箋により使用すること

	1mg	2.5mg
承認番号		
販売開始	－	－

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

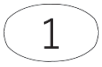
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5参照］
2.2 重度の肝障害のある患者［9.3.1、16.6.1参照］
2.3 強いCYP3A4誘導剤（リファンピシン、セイヨウオトギリソウ含有食品、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファブチン）を投与中の患者［10.1、16.7.5参照］
2.4 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オプスミット小児用分散錠1mg	オプスミット小児用分散錠2.5mg
有効成分	（1錠中） マシテンタン1mg	（1錠中） マシテンタン2.5mg
添加剤	D-マンニトール、イソマルト水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール、イソマルト水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名		オプスミット小児用分散錠1mg	オプスミット小児用分散錠2.5mg
色・剤形		白色の楕円形の錠剤	白色の円形の錠剤
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	長径、直径(mm)	8（長径）	9（直径）
	短径(mm)	5（短径）	－
	厚さ(mm)	2.9	3.6
	重量(g)	0.1	0.25
識別コード		Mn 1	Mn 2.5

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

通常、3カ月以上の小児には、マシテンタンとして以下に示す用量を1日1回、用時、少量の水に分散させ経口投与する。

年齢	体重	用量
3カ月以上、6カ月未満	－	1.0 mg
6カ月以上、2歳未満	－	2.5 mg
2歳以上	15kg未満	3.5 mg
	15kg以上、25kg未満	5.0 mg
	25kg以上、50kg未満	7.5 mg
	50kg以上	10 mg

7. 用法及び用量に関連する注意

1歳未満の患者に対する承認用法・用量における有効性及び安全性は臨床試験において確認されていない。当該用法・用量は、PAH患者を対象とした臨床試験の1歳以上の患者の薬物動態データを用いたシミュレーション結果に基づき設定された。

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。［16.6.2参照］

9.3 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。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、16.6.1参照]

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

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、16.6.1参照]

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

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。

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（フェノバール）、リファブチン（ミコブティン） [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）
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

ブ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。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤はスプーン又は小さなコップを用いて少量の水に分散してから服用すること。さらに、使用したスプーン又は小さなコップに少量の水を再度加え、全量を確実に服用すること。調製後、直ちに服用しなかった場合は新たな薬剤を準備すること。

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 反復投与

2歳以上の日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者に、体重に応じた量の本剤を1日1回少なくとも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[1]。

2歳以上の日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者に体重に応じた量の本剤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

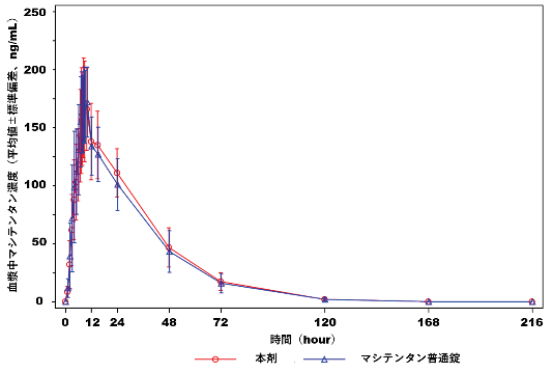
	Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
マシテンタン				
15kg未満	3.5	230，352	4.33，7.48	3151，5714
15kg以上25kg未満	5	184	3.80	2855
25kg以上50kg未満	7.5	250	4.02	2886
50kg以上	10	193	3.80	2897
活性代謝物				
15kg未満	3.5	1170，1340	0.00，23.33	23246，28313
15kg以上25kg未満	5	1000	0.00	14768
25kg以上50kg未満	7.5	929	24.12	18521
50kg以上	10	764	23.50	15288

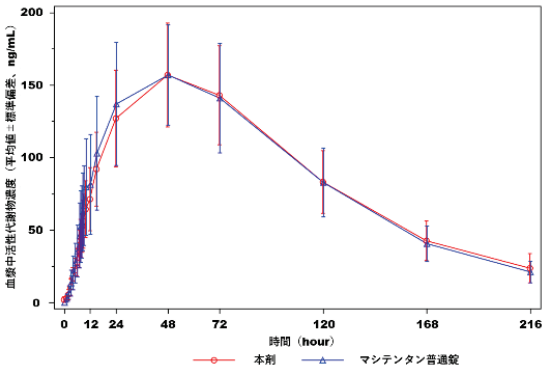
個別値（15kg未満はn=2）

2歳以上の日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者に、体重に応じた量の本剤を1日1回12週間以上反復経口投与したとき、マシテンタン及び活性代謝物のトラフ時血漿中濃度（n＝4、平均値±標準偏差）は85.6±37.3ng/mL及び917±266ng/mLであった。6カ月以上2歳未満の日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者（n＝2）に本剤2.5mgを1日1回8週間以上反復経口投与したとき、マシテンタンのトラフ時血漿中濃度は59.4ng/mL及び83.5ng/mLであった。活性代謝物のトラフ時血漿中濃度は982ng/mL及び648ng/mLであった[1]。

16.1.2 生物学的同等性

健康成人に、本剤2.5mgを4錠又はマシテンタン普通錠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[2]（外国人データ）。





健康成人に本剤2.5mgを4錠又はマシテンタン普通錠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

健康成人に本剤2.5mgを4錠又はマシテンタン普通錠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)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本剤 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）
マシテンタン普通錠				
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 $AUC_{0-\infty}$
b：n=25 for $t_{1/2}$；n=24 for $AUC_{0-\infty}$

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製剤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$AUC_{0-\infty}$、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[3]（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[4]。

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^{14}C-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[5]（外国人データ）。

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$AUC_{0-\infty}$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[6]（外国人データ）。［2.2、9.3.1、9.3.2参照］

16.6.2 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（CLcr＝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$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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[6]（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[7]（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[8]（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、$AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加した。活性代謝物のC_{max}は51%、$AUC_{0-\infty}$は26%減少し、t_{max}は48時間から72時間に延長した[9]（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[10]（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[10]（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Ⅲ相試験

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、本剤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1]、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[11]。

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2)]	-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）4歳超の患者3例でのみ評価された。
注2）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。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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、本剤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。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（全例本剤群）、2歳以上の患者148例（本剤群73例、SoC群75例）が組み入れられた[12]。

注1）マシテンタン及びプロスタグランジンI_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。

安全性解析対象症例のうち本剤群の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、^{125}I-ET-1結合に対するIC_{50}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IC_{50}値はそれぞれ3.4±0.20nM及び987±92nMであった[13)、14)]。

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[13)]。

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[13)、15)]。

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[13)、16)]。

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[17)]。

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）

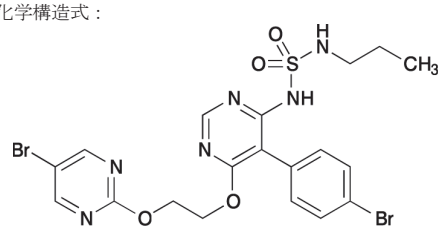
化学名：*N*-［5-（4-Bromophenyl）-6-｛2-［(5-bromopyrimidin-2-yl）oxy］ethoxy｝pyrimidin-4-yl］-*N*′-propylsulfuric diamide

分子式：$C_{19}H_{20}Br_2N_6O_4S$

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：



20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するためブリスター包装のまま保存すること。

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

＜オプスミット小児用分散錠 1mg＞
30 錠［10 錠（ブリスター）×3］
＜オプスミット小児用分散錠 2.5mg＞
30 錠［10 錠（ブリスター）×3］

23. 主要文献

1）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）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2.1）
2）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）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.1.2.1）
3）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）
4）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）
5）Bruderer S, et al.：Xenobiotica. 2012；42：901-910
6）Sidharta PN, et al.：J Clin Pharmacol. 2014；54（3）：291-300
7）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）
8）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）
9）Atsmon J, et al.：Clin Pharmacokinet. 2013；52（8）：685-692
10）Bruderer S, et al.：AAPS J. 2012；14：68-78
11）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）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.3.2.1）
12）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）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.3.2.2）
13）Iglarz M, et al.：JPET. 2008；327：736-745
14）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）
15）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）
16）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）

17）社内資料：ブ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

目次

1.8.1 オプスミット®小児用分散錠添付文書（案） 2
1.8.1.1 効能又は効果（案），用法及び用量（案）並びにその設定根拠 2
1.8.1.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 4

1.8.1 オプスミット®小児用分散錠添付文書（案）

1.8.1.1 効能又は効果（案），用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.1.1.1 効能又は効果（案），並びに用法及び用量（案）

(1) 効能又は効果（案）

肺動脈性肺高血圧症

(2) 用法及び用量（案）

通常，3 カ月以上の小児には，マシテンタンとして以下に示す用量を 1 日 1 回，用時，少量の水に分散させ経口投与する。

年齢	体重	用量
3 カ月以上，6 カ月未満	－	1.0 mg
6 カ月以上，2 歳未満	－	2.5 mg
2 歳以上	15 kg 未満	3.5 mg
	15 kg 以上，25 kg 未満	5.0 mg
	25 kg 以上，50 kg 未満	7.5 mg
	50 kg 以上	10 mg

1.8.1.1.2 設定根拠

オプスミット®小児用分散錠 1 mg 及びオプスミット®小児用分散錠 2.5 mg の小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対する用法及び用量（案）は，外国人健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（67896062PAH1010 試験），日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 3 相試験（67896062PAH3001 試験，以下，PAH3001 試験），及び外国人小児 PAH 患者を対象とした海外第 3 相試験（AC-055-312 試験，以下，TOMORROW 試験）の結果に基づき設定した。

また，小児 PAH 患者と成人 PAH 患者での有効性，安全性及び薬物動態（PK）を比較する際に，日本人 PAH 患者を対象とした国内第 2/3 相試験（AC-055-307 試験）及び外国人 PAH 患者を対象とした海外第 3 相試験（AC-055-302 試験，以下，SERAPHIN 試験）を参照した。

1.8.1.1.2.1 生物学的同等性

【2.7.1.3.1】

67896062PAH1010 試験では，マシテンタン 10 mg をオプスミット®錠 10 mg 又は小児用分散錠（2.5 mg 錠を 4 錠）として経口単回投与したときの生物学的同等性を評価した。その結果，両製剤間の生物学的同等性が示された。

1.8.1.1.2.2 食事の影響

【2.7.1.3.2】

オプスミット®錠 10 mg は食事の制限なく投与可能である。67896062PAH1010 試験でオプスミット®錠 10 mg と小児用分散錠の生物学的同等性が示されたことから，小児用分散錠に対する食

事の影響を検討する新たな試験は実施しなかった。TOMORROW 試験及び PAH3001 試験では，食事の摂取に関する条件を設けなかった。

1.8.1.1.2.3 有効性，安全性及び薬物動態の結果

【2.7.3.5】

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験では，それぞれ日本人及び外国人の小児 PAH 患者に対し，小児用分散錠を被験者の年齢又は体重に基づき 1 日用量を調整して投与した【表 2.7.3.1-2】。その結果，両試験で認められた有効性及び安全性は，成人 PAH 患者にオプスミット®錠 10 mg を投与した試験（AC-055-307 試験及び SERAPHIN 試験）での結果とおおむね同様であった。PAH3001 試験及び TOMORROW 試験の両試験の有効性及び安全性にも明確な差は認められなかった。

日本人小児 PAH 患者（PAH3001 試験）及び外国人小児 PAH 患者（TOMORROW 試験）にマシテンタンを投与したときの PK に大きな違いはなく，日本人小児 PAH 患者及び日本人成人 PAH 患者（AC-055-307 試験）のマシテンタンのトラフ時血漿中濃度にも大きな違いはなかった。また，利用可能な小児 PAH 患者のデータを用いた母集団薬物動態（PPK）解析により，生後 6 カ月以上 2 歳未満の年齢区分を除き，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験での小児 PAH 患者の曝露量（$AUC_{u,combo,ss}$）は成人 PAH 患者の曝露量と同程度になると推定された。生後 6 カ月以上 2 歳未満の年齢区分（用量 2.5 mg）の被験者の曝露量の推定値は成人と比較して低かったが，当該年齢区分の被験者の個別の曝露量推定値は，2 歳以上の被験者の曝露量推定値の範囲内であり，大きく異ならなかった。なお，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で生後 6 カ月以上 2 歳未満の被験者に小児用分散錠 2.5 mg を 1 日 1 回投与したとき，PAH3001 試験では主要有効性評価項目である肺血管抵抗係数（PVRI）のベースラインからの改善が認められ，TOMORROW 試験でも有効性評価項目の改善傾向が認められた。いずれの試験からも，新たな安全性シグナルは示唆されなかった。PAH3001 試験及び TOMORROW 試験では生後 1 カ月以上 6 カ月未満の小児 PAH 患者を組み入れなかったが，仮想小児集団を用いたシミュレーションから，他の用量区分と比べて曝露量は大きく異ならないことが示された。

1.8.1.1.2.4 結論

1.8.1.1.2.3 項で示したとおり，日本人小児 PAH 患者にマシテンタンを投与したときの有効性及び安全性は，外国人小児 PAH 患者又は成人 PAH 患者にマシテンタンを投与した場合とおおむね同様で良好であった。日本人小児 PAH 患者のマシテンタンの曝露量は外国人小児 PAH 患者又は成人 PAH 患者の曝露量とおおむね同程度になると推定された。1 カ月以上 6 カ月未満の小児 PAH 患者の曝露量も他の用量区分と比べて大きく異ならないと推定された。

以上より，日本人小児 PAH 患者に対するオプスミット®小児用分散錠 1 mg 及びオプスミット®小児用分散錠 2.5 mg の用法及び用量は 1.8.1.1.1(2)項に示した PAH3001 試験と同一の用法及び用量とすることは適切であると考える。

1.8.1.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.1-1 に示す。

表 1.8.1-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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、16.6.1 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	オプスミット錠 10 mg の添付文書に基づいて設定した。
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。	5.1 本剤の臨床試験では WHO 機能分類クラスⅠの患者に対する有効性及び安全性評価が可能な成績が限られていること，マシテンタンの成人に対する臨床試験成績と概ね同様の有効性及び安全性が認められたことから成人と同様に設定した。 5.2 小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に精通した医師が処方する必要があるため設定した。 5.3 臨床試験に組み入れられた患者は限られていることから，適応患者の選択において臨床試験の内容を熟知している必要があること，PAH 治療に関する一般的な注意事項として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必要があることから設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 1 歳未満の患者に対する承認用法・用量における有効性及び安全性は臨床試験において確認されていない。当該用法・用量は、PAH 患者を対象とした臨床試験の 1 歳以上の患者の薬物動態データを用いたシミュレーション結果に基づき設定された。	1 歳未満の患者に対する承認用法・用量はシミュレーション結果に基づき設定されたことを情報提供するために設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	オプスミット錠 10 mg の添付文書に基づいて設定した。
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］	オプスミット錠 10 mg の添付文書に基づいて設定した。
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。［16.6.2 参照］	オプスミット錠 10 mg の添付文書に基づいて設定した。
9.3 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。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、16.6.1 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** 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、16.6.1 参照］	マシテンタン分散錠の小児を対象とした臨床試験における除外基準に基づいて設定した。
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	オプスミット錠 10 mg の添付文書に基づいて設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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］

</td><td>オプスミット錠 10 mg の添付文書に基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>

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。

</td><td>オプスミット錠 10 mg の添付文書に基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>

9.7 小児等

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。

</td><td>マシテンタン分散錠の小児を対象とした臨床試験に基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>

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（フェノバール）、リファブチン（ミコブティン） ［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

</td><td>オプスミット錠 10 mg の添付文書に基づいて設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.5%以上 5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td></td><td>上気道感染注)、鼻炎注)、胃腸炎注)</td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>血小板減少</td><td></td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>過敏症（皮疹、蕁麻疹、血管浮腫）</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>片頭痛、浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>潮紅、低血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>鼻閉、呼吸困難</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心/嘔吐、腹痛、下痢</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>そう痒症/発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>生殖系および乳房障害</td><td></td><td></td><td>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）</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害</td><td></td><td>浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、胸痛</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>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</td><td>白血球数減少</td></tr>
</table>

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。

</td><td>マシテンタン 10 mg 錠における成人を対象とした臨床試験（AC-055-302 試験，AC-055-307 試験）及び市販の発現状況から特定された副作用に加え，マシテンタン分散錠における小児を対象とした臨床試験（AC-055-312 試験，67896062PAH3001 試験）において新たに特定された副作用を記載した。発現頻度は以下の試験における治験薬と関連ありの有害事象併合解析結果を元に算出した。

・ AC-055-302 試験
・ AC-055-307 試験
・ AC-055-312 試験
・ 67896062PAH3001 試験</td></tr>
<tr><td>

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。

</td><td>オプスミット錠 10 mg の添付文書に基づいて設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** ブ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。 **14.2 薬剤投与時の注意** 本剤はスプーン又は小さなコップを用いて少量の水に分散してから服用すること。さらに、使用したスプーン又は小さなコップに少量の水を再度加え、全量を確実に服用すること。調製後、直ちに服用しなかった場合は新たな薬剤を準備すること。	14.1 平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」及び平成 31 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」に基づいて設定した。 14.2 本剤は分散錠であることから，分散の手順について投与時の注意として設定した。
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。	オプスミット錠 10 mg の添付文書において設定されている内容及び小児を対象とした臨床試験における有害事象に基づいて設定した。

参考文献

なし

最新の添付文書を参照すること

＊＊2025年xx月改訂（第4版、用法及び用量変更）
＊2025年8月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

劇薬
処方箋医薬品※

マシテンタン錠

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
			
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］

＊＊9.3 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（フェノバール）、リファブチン（ミコブティン） ［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）
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	
＊ 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
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	

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

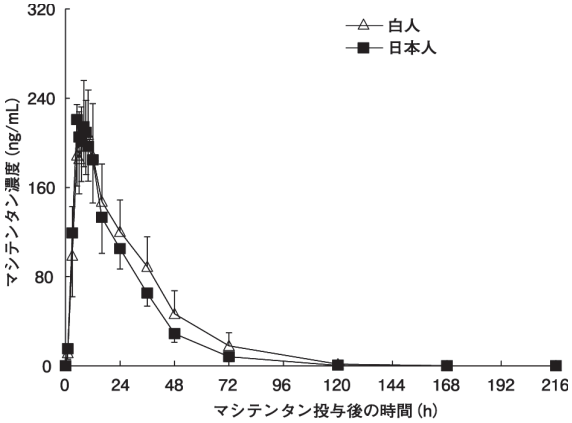
ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、精細管萎縮又は拡張が認められた。ラットの反復投与毒性試験において、可逆的な異常精子の割合の増加が認められた。イヌの反復投与毒性試験において、精子形成の低下が認められた。

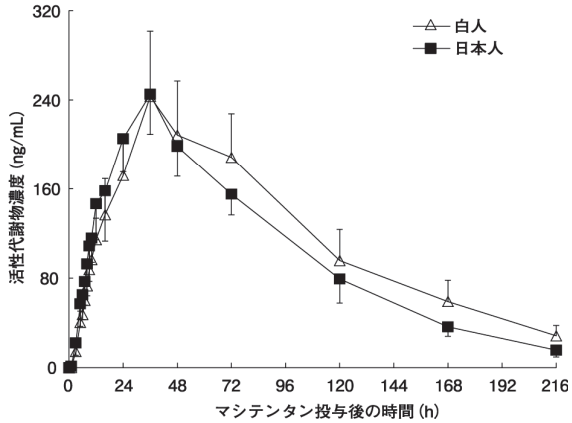
16. 薬物動態

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

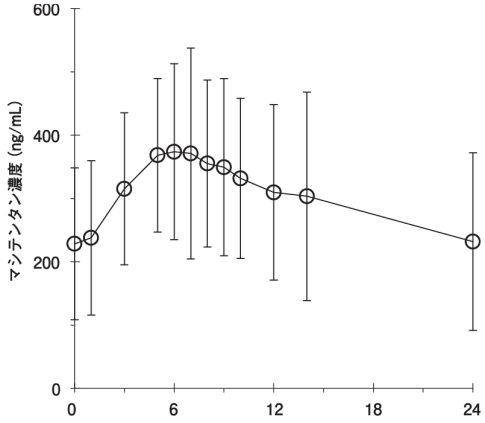
健康成人にマシテンタン10mgを10日間反復経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりである[2)]。

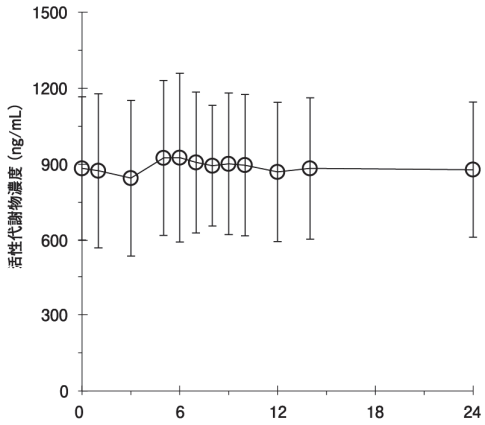
健康成人にマシテンタン10mgを反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

	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)]。

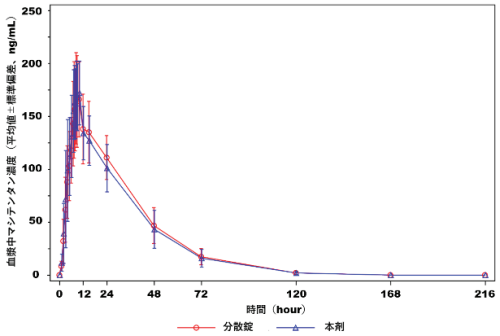
2歳以上で体重50kg以上の日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン分散錠2.5mg 4錠を反復経口投与したときのマシテンタン及び活性代謝物の薬物動態パラメータ

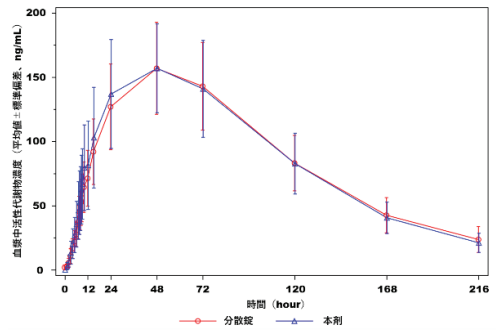
	Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
マシテンタン				
50kg 以上	10	193	3.80	2897
活性代謝物				
50kg 以上	10	764	23.50	15288

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)	$AUC_{0-\infty}$ (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 $AUC_{0-\infty}$
b：n=25 for $t_{1/2}$；n=24 for $AUC_{0-\infty}$

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$AUC_{0-\infty}$、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^{14}C-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$AUC_{0-\infty}$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（CLcr＝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$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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、$AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加した。活性代謝物のC_{max}は51%、$AUC_{0-\infty}$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。

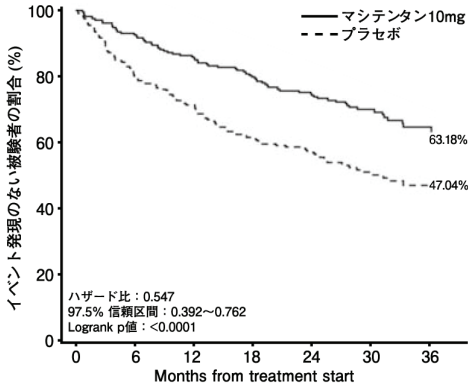
投与24週後のベースラインからの変化

	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[注] 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[注]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。



Number at risk

マシテンタン 10mg	242	208	187	171	155	91	41
プラセボ	250	188	160	135	122	64	23

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） 変化率[注1)] 幾何平均値（95%信頼区間）（%）	n＝50 156±353 115.8 （104.7, 128.1）	n＝48 －226±395 71.3 （62.4, 81.4）
6分間歩行距離 平均値±標準偏差（m） 治療効果[注2)]	n＝249 －9.4±100.59 －	n＝242 12.5±83.54 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I_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、^{125}I-ET-1結合に対するIC_{50}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IC_{50}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pA_2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

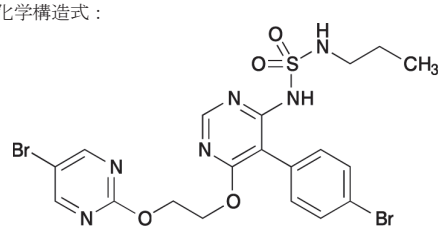
マシテンタンはDahl食塩感受性（Dahl-S）高血圧ラット及び酢酸デオキシコルチコステロン（DOCA）食塩高血圧ラットにおいて、心拍数に影響することなく平均動脈圧を低下させた[21),24)]。

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-｛2-［(5-bromopyrimidin-2-yl）oxy］ethoxy｝pyrimidin-4-yl］-*N*′-propylsulfuric diamide
分子式：$C_{19}H_{20}Br_2N_6O_4S$
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

1）Bruderer S, et al.：Pharmacology. 2013；91（5-6）：331-338
2）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）
3）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）
＊＊4）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）
5）Tahara N, et al.：Circ J. 2016；80：1478-1483
＊＊6）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）（20XX年X月X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）（20XX年X月X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）（20XX年X月X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）（20XX年X月X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：ブ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

目次

1.8.2 オプスミット®錠 10 mg 添付文書（案） 2
1.8.2.1 効能又は効果（案），用法及び用量（案），並びにその設定根拠 2
1.8.2.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 3

1.8.2 オプスミット®錠 10 mg 添付文書（案）

1.8.2.1 効能又は効果（案），用法及び用量（案），並びにその設定根拠

1.8.2.1.1 効能又は効果（案），並びに用法及び用量（案）

(1) 効能又は効果（案）

肺動脈性肺高血圧症

(2) 用法及び用量（案）

小児

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

1.8.2.1.2 設定根拠

オプスミット®錠 10 mg の小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対する用法及び用量（案）は，外国人健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（67896062PAH1010 試験），日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 3 相試験（67896062PAH3001 試験，以下，PAH3001 試験），及び外国人小児 PAH 患者を対象とした海外第 3 相試験（AC-055-312 試験，以下，TOMORROW 試験）の結果に基づき設定した。

また，小児 PAH 患者と成人 PAH 患者での有効性，安全性及び薬物動態（PK）を比較する際に，日本人 PAH 患者を対象とした国内第 2/3 相試験（AC-055-307 試験）及び外国人 PAH 患者を対象とした海外第 3 相試験（AC-055-302 試験，以下，SERAPHIN 試験）を参照した。

1.8.2.1.2.1 生物学的同等性

【2.7.1.3.1】

67896062PAH1010 試験では，マシテンタン 10 mg をオプスミット®錠 10 mg 又は小児用分散錠（2.5 mg 錠を 4 錠）として経口単回投与したときの生物学的同等性を評価した。その結果，両製剤間の生物学的同等性が示された。

1.8.2.1.2.2 食事の影響

【2.7.1.3.2】

オプスミット®錠 10 mg は食事の制限なく投与可能である。TOMORROW 試験及び PAH3001 試験では，食事の摂取に関する条件を設けなかった。

1.8.2.1.2.3 有効性，安全性及び薬物動態の結果

【2.7.3.5】

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験では，それぞれ日本人及び外国人の小児 PAH 患者に対し，小児用分散錠を被験者の年齢又は体重に基づき 1 日用量を調整して投与した【表 2.7.3.1-2】。その結果，両試験で認められた有効性及び安全性は，成人 PAH 患者にオプス

ミット®錠 10 mg を投与した試験（AC-055-307 試験及び SERAPHIN 試験）での結果とおおむね同様であった。PAH3001 試験及び TOMORROW 試験の両試験の有効性及び安全性にも明確な差は認められなかった。

日本人小児 PAH 患者（PAH3001 試験）及び外国人小児 PAH 患者（TOMORROW 試験）にマシテンタンを投与したときの PK に大きな違いはなく，日本人小児 PAH 患者及び日本人成人 PAH 患者（AC-055-307 試験）のマシテンタンのトラフ時血漿中濃度にも大きな違いはなかった。また，利用可能な小児 PAH 患者のデータを用いた母集団薬物動態（PPK）解析により，2 歳以上の年齢区分で PAH3001 試験及び TOMORROW 試験での小児 PAH 患者の曝露量（$AUC_{u,combo,ss}$）は成人 PAH 患者の曝露量と同程度になると推定された。

1.8.2.1.2.4 結論

1.8.2.1.2.3 項で示したとおり，日本人小児 PAH 患者にマシテンタンを投与したときの有効性及び安全性は，外国人小児 PAH 患者又は成人 PAH 患者にマシテンタンを投与した場合とおおむね同様で良好であった。日本人小児 PAH 患者のマシテンタンの曝露量は外国人小児 PAH 患者又は成人 PAH 患者の曝露量とおおむね同程度になると推定された。

さらに，1.8.2.1.2.1 項で示したとおり，マシテンタン 10 mg を小児用分散錠又はオプスミット®錠 10 mg として投与した際の両製剤の生物学的同等性が確認されている。

以上より，2 歳以上で体重 50 kg 以上の日本人小児 PAH 患者に対するオプスミット®錠 10 mg の用法及び用量は 1.8.2.1.1(2)に示した PAH3001 試験の 2 歳以上体重 50 kg 以上の日本人小児 PAH 患者に対するマシテンタンの用法及び用量と同一とすることは適切であると考える。

1.8.2.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案） 2025 年 8 月改訂（第 3 版）からの変更箇所（下線：追記箇所，取消線：削除箇所）	設定根拠
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~~5.2~~ 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。	5.1 記載整備を行った。 5.2 小児の肺動脈性肺高血圧症に対してその治療に精通した医師が処方する必要があるため設定した。 5.3 臨床試験に組み入れられた患者は限られていることから，適応患者の選択において臨床試験の内容を熟知している必要がある旨を追記した。

使用上の注意（案） 2025 年 8 月改訂（第 3 版）からの変更箇所（下線：追記箇所，取消線：削除箇所）	設定根拠
9.3 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]	9.3.1, 9.3.2 小児を対象とした試験に関する情報を追記し，既存の記載が成人を対象とした試験であることが明確になるように記載整備を行った。
9.7 小児等 9.7.1 ~~小児等を対象とした臨床試験は実施していない。~~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。	9.7.1 小児を対象とした臨床試験に基づいて設定した。 9.7.2 小児等にマシテンタンを投与するにあたり，マシテンタン分散錠の投与も検討が必要であることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）
2025 年 8 月改訂（第 3 版）からの変更箇所（下線：追記箇所，取消線：削除箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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（~~4.0~~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

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.5%以上 5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td></td><td>上気道感染注)、鼻炎注)、胃腸炎注)</td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>血小板減少</td><td></td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>過敏症（皮疹、蕁麻疹、血管浮腫）</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>片頭痛、浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>潮紅、低血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>鼻閉、呼吸困難</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心/嘔吐、腹痛、下痢</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>そう痒症/発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>生殖系および乳房障害</td><td></td><td></td><td>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）</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害</td><td></td><td>浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、胸痛</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>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</td><td>白血球数減少</td></tr>
</table>

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。

</td><td>

マシテンタン 10 mg 錠における成人を対象とした臨床試験（AC-055-302 試験，AC-055-307 試験）及び市販の発現状況から特定された副作用に加え，マシテンタン分散錠における小児を対象とした臨床試験（AC-055-312 試験，67896062PAH3001 試験）において新たに特定された副作用を記載した。発現頻度は以下の試験における治験薬と関連ありの有害事象併合解析結果を元に算出した。

- AC-055-302 試験
- AC-055-307 試験
- AC-055-312 試験
- 67896062PAH3001 試験

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案） 2025 年 8 月改訂（第 3 版）からの変更箇所（下線：追記箇所，取消線：削除箇所）	設定根拠
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。	15.1.1 既存の記載が成人を対象とした臨床試験の結果であることが明確になるように記載整備を行うとともに小児を対象とした臨床試験における有害事象に基づいて設定した。
上記以外の項目	使用上の注意に変更なし。

参考文献

なし

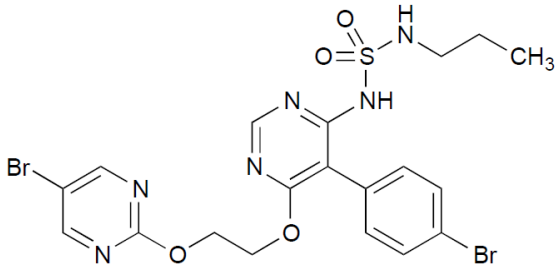
1.9 一般的名称に係る文書

平成 27 年 3 月 26 日承認時資料第 1 部 1.9 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，【現行】の内容と合わせて，本申請に係る【変更】の内容を次ページより示す。

【現行】

化学名・別名	*N*-[5-(4-ブロモフェニル)-6-{2-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ]エトキシ}ピリミジン-4-イル]-*N'*-プロピル硫酸ジアミド *N*-[5-(4-Bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}pyrimidin-4-yl]-*N'*-propylsulfuric diamide
構造式	
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	オプスミット®錠 10 mg（1 錠中にマシテンタン 10 mg を含有）
毒性	「急性毒性試験」

動物種		投与経路	投与量（mg/kg）	Lethal Dose（mg/kg）	所見
マウス（OF-1）	♂	経口	1000, 2000	算出せず	眼瞼下垂、軽度行動抑制（2000）
	♀	経口	1000, 2000	算出せず	眼瞼下垂、軽度行動抑制（2000）
ラット（Wistar）	♂	経口	1000, 2000	算出せず	変化なし
	♀	経口	1000, 2000	算出せず	変化なし

「亜急性・慢性毒性試験」

動物種	投与期間（週）	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量 NOAEL（mg/kg/日）	主な所見
マウス（CD-1）	2	経口	150, 450, 1500	算出できず	肝臓巣状壊死（150mg/kg 以上） 肝酵素値上昇（1500mg/kg）
マウス（B6C3F1）	2	経口	5, 35, 230, 1500	1500	コレステロール値軽度減少（1500mg/kg）
イヌ（Beagle）	2	経口	30, 100, 300, 600	30	精細管拡張（100mg/kg） ヘモグロビン量減少（300mg/kg 以上）
ラット（Sprague Dawley）	4	経口	50, 150, 450, 1500	1500	血液生化学値軽度変化（50mg/kg 以上）
イヌ（Beagle）	4	経口	5, 50, 500/250	5	心臓病理組織変化（50mg/kg 以上） 精細管萎縮（50mg/kg）
マウス（CD-1）	13	経口	75, 300, 900	算出できず	肝酵素値上昇（75mg/kg 以上）

						肝臓巣状壊死（75mg/kg 以上）
	マウス（CD-1）	13	経口	5, 20, 75	算出できず	ヘモグロビン量減少（20mg/kg 以上） 肝臓巣状壊死（5mg/kg 以上）
	マウス（B6C3F1）	13	経口	10, 50, 400, 1500	10	肝臓巣状壊死（50mg/kg 以上）
	ラット（Wistar）	13	経口	10, 50, 250, 1500	10	腎重量増加（50, 250mg/kg） 肝細胞空胞化（50, 250mg/kg）
	イヌ（Beagle）	13	経口	2, 5, 30, 100	5	精細管拡張（30mg/kg 以上） 心内膜肥厚（30mg/kg 以上）
	ラット（Wistar）	26	経口	10, 50, 250	10	異常精子（50mg/kg 以上） 肝/心/前立腺重量増加（50mg/kg 以上）
	イヌ（Beagle）	39	経口	5, 30, 100/75	5	精子形成低下（100/75mg/kg） 精細管拡張（30mg/kg 以上）

副作用	副作用発現率 77/272 = 28.3%		臨床検査異常発現率 17/272 = 6.3%	
	主な副作用の種類	件数	主な臨床検査異常の種類	件数
	頭痛	21	肝機能検査異常	6
	貧血	11	ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	3
	末梢性浮腫	8	ヘモグロビン減少	3
	潮紅	8	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	2
	浮動性めまい	6	ヘマトクリット減少	2
	肝機能検査異常	6		
	低血圧	4		
	ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	3		
	鼻閉	3		
会社	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 製剤：輸入			

【変更】（二重下線部：追加，変更）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>オプスミット®錠 10 mg：
成人
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。
小児
通常、体重 50 kg 以上の小児には、マシテンタンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

オプスミット®小児用分散錠 1 mg，オプスミット®小児用分散錠 2.5 mg：
通常、3 カ月以上の小児には、マシテンタンとして以下に示す用量を 1 日 1 回、用時、少量の水に分散させ経口投与する。

<table>
<tr><th>年齢</th><th>体重</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>3 カ月以上、6 カ月未満</td><td>－</td><td>1.0 mg</td></tr>
<tr><td>6 カ月以上、2 歳未満</td><td>－</td><td>2.5 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="4">2 歳以上</td><td>15 kg 未満</td><td>3.5 mg</td></tr>
<tr><td>15 kg 以上、25 kg 未満</td><td>5.0 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上、50 kg 未満</td><td>7.5 mg</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>10 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：マシテンタン
製剤：
オプスミット®錠 10 mg（1 錠中にマシテンタン 10 mg を含有）
オプスミット®小児用分散錠 1 mg（1 錠中にマシテンタン 1 mg を含有）
オプスミット®小児用分散錠 2.5 mg（1 錠中にマシテンタン 2.5 mg を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>成人
副作用発現率 80/272 = 29.4%
[海外第 III 相試験（AC-055-302 試験）及び国内第 II/III 相試験（AC-055-307 試験）]

<table>
<tr><th>主な副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>22</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>12</td></tr>
<tr><td>潮紅</td><td>9</td></tr>
<tr><td>末梢性浮腫</td><td>8</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>6</td></tr>
<tr><td>肝機能検査異常</td><td>6</td></tr>
<tr><td>血小板減少症</td><td>5</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン減少</td><td>4</td></tr>
<tr><td>低血圧</td><td>4</td></tr>
<tr><td>ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加</td><td>3</td></tr>
<tr><td>鼻閉</td><td>3</td></tr>
</table>

小児
副作用発現率 15/88 = 17.0%</td><td>成人
臨床検査異常発現率 20/272 = 7.4%
[海外第 III 相試験（AC-055-302 試験）及び国内第 II/III 相試験（AC-055-307 試験）]

<table>
<tr><th>主な臨床検査異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>肝機能検査異常</td><td>6</td></tr>
<tr><td>ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加</td><td>3</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン減少</td><td>4</td></tr>
<tr><td>ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加</td><td>2</td></tr>
<tr><td>ヘマトクリット減少</td><td>2</td></tr>
</table>

小児
臨床検査異常発現率 6/88 = 6.8%
[海外第 III 相試験（AC-055-312 試験）及び国内第 III 相試験（67896062PAH3001 試験）]

<table>
<tr><th>主な臨床検査異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>ヘモグロビン減少</td><td>3</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	[海外第 III 相試験（AC-055-312 試験）及び国内第 III 相試験（67896062PAH3001 試験）] 主な副作用の種類　件数 ヘモグロビン減少　3 頭痛　2 貧血　2 不眠症　2	
会社	ヤンセンファーマ株式会社 製剤：輸入	

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.S 原薬			
3.2.S.1 一般情報			
	該当資料なし		
3.2.S.1.1 名称			
	該当資料なし		
3.2.S.1.2 構造			
	該当資料なし		
3.2.S.1.3 一般特性			
	該当資料なし		
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1 製造業者			
	該当資料なし		
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール			
	該当資料なし		
3.2.S.2.3 原材料の管理			
	該当資料なし		
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理			
	該当資料なし		
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価			
	該当資料なし		
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯			
	該当資料なし		
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明			
	該当資料なし		
3.2.S.3.2 不純物			
	該当資料なし		
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法			
	該当資料なし		
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）			
	該当資料なし		
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	該当資料なし		
3.2.S.4.4 ロット分析			
	該当資料なし		
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性			
	該当資料なし		
3.2.S.5 標準品又は標準物質			
	該当資料なし		
3.2.S.6 容器及び施栓系			
	該当資料なし		
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論			
	該当資料なし		
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
	該当資料なし		
3.2.S.7.3 安定性データ			
	該当資料なし		
2.3.P 製剤			
2.3.P.1 製剤及び処方			
	Description and Composition of the Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1 製剤成分			
	3.2.P.2.1.1 Drug Substance	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	3.2.P.2.1.2 Excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2 製剤			
	3.2.P.2.2.1 Formulation Development	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.2.2 Overages	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties	社内資料	評価資料
	[redacted]- Development Report of the Dissolution Method for JNJ-67896062-AAA 1mg and 2.5mg Dispersible Tablets	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯			
	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4 容器及び施栓系			
	3.2.P.2.4 Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴			
	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性			
	3.2.P.2.6 Compatibility	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1 製造者			
	Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2 製造処方			
	Batch Formula	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール			
	Flowchart	社内資料	評価資料
	Description of Manufacturing Process and Process Controls	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理			
	Controls of Critical Steps and Intermediates	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価			
	Process Validation	社内資料	評価資料
	Process Validation - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法			
	Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）			
	該当資料なし		
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	該当資料なし		
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性			
	該当資料なし		
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤			
	Excipients of Human or Animal Origin	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6 新規添加剤			
	該当資料なし		
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法			
	Specification(s) - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）			
	[redacted]- Identification, Second Identification, content Uniformity and Assay of JNJ-67896062-AAA in JNJ-67896062-AAA 1.0 mg and 2.5 mg tablets by [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]- Chromatographic Purity of JNJ-67896062-AAA in JNJ-67896062-AAA 1.0 mg and 2.5 mg Tablets by [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted]- Dissolution Method for JNJ-67896062-AAA 1mg and 2.5mg Dispersible Tablets (G018 and G019)	社内資料	評価資料
	[redacted]- Coulometric Karl Fischer Water Determination in JNJ-67896062-AAA 1.0 mg and 2.5 mg Tablets	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	[redacted]- Identification, Second Identification, Content Uniformity and Assay of JNJ-67896062-AAA in JNJ-67896062-AAA 1.0 mg and 2.5 mg Tablets by UHPLC	社内資料	評価資料
	[redacted]- Chromatographic Purity of JNJ-67896062-AAA in JNJ-67896062-AAA 1.0 mg (G018) and 2.5 mg (G019) Dispersible Tablets by UHPLC	社内資料	評価資料
	[redacted]- Validation Report for the Dissolution Method of JNJ-67896062-AAA 1mg and 2.5mg Tablets (G018 and G019)	社内資料	評価資料
	[redacted]- [redacted]Water Determination in JNJ-67896062-AAA 1.0mg and 2.5 mg Tablets	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4 ロット分析			
	Batch Analyses	社内資料	評価資料
	Batch Analyses - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5 不純物の特性			
	Characterisation of Impurities	社内資料	評価資料
	[redacted]- ICH Q3D Elemental Impurity Risk Assessment Summary for Opsumit (macitentan) Dispersible Tablets from [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]- Nitrosamine Risk Evaluation Report for Macitentan Pediatric JNJ-67896062-AAA 1 mg (G018) and 2.5 mg (G019)	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性			
	Justification of Specification(s) - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質			
	Reference Standards or Materials	社内資料	評価資料
	COA Reference Standard Macitentan	社内資料	評価資料
	COA Reference Standard Macitentan Impurity	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系			
	Container Closure System	社内資料	評価資料
	COA - Macitentan Ped Packaging Aluminum Push-Through Lidding Foil	社内資料	評価資料
	COA - Macitentan Ped Packaging - Aluminum Cold Form Film [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論			
	Stability Summary and Conclusion	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3 安定性データ			
	Registration stability report of JNJ-67896062-AAA Macitentan pediatric, in JNJ-67896062-AAA G018 and G019 eq. 1 mg and 2.5 mg uncoated tablets packed in blister	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted]- Forced Degradation Study of JNJ-68150420-AAA GO18 and GO19 Drug Product - Tabulated Data and Overlaid Chromatograms	社内資料	評価資料
3.2.A その他			
3.2.A.1 製造施設及び設備			
	3.2.A.1 Facilities and Equipment	社内資料	評価資料
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価			
	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation	社内資料	評価資料
	TSE-BSE	社内資料	評価資料
3.2.A.3 添加剤			
	3.2.A.3 Excipients	社内資料	評価資料
3.2.R 各極の要求資料			
	該当資料なし		
3.3 参考文献			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
5.2 全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
5.3.1.2.1	A Single-center, Open-label, Single-dose, Randomized, 2-way Crossover Phase 1 Study in Healthy Adult Participants to Assess the Bioequivalence of the Dispersible Final Market Image (FMI) Macitentan Tablet (4 x 2.5 mg) and the Opsumit Tablet (10 mg) in Fasted Conditions	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1010	評価資料	有
5.3.1.2.2	A Single-center, Open-label, Single-dose, Randomized, 2-way Crossover Phase 1 Study in Healthy Adult Participants to Assess the Relative Oral Bioavailability of Two Macitentan Pediatric Formulations	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1008	参考資料	無
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	BA-13.225-Validation of an Analytical Method for the Determination of ACT-064992 and its Metabolite ACT-132577 in Human Plasma Samples by LC-MS/MS	ヤンセンファーマ 社内資料： BA-13.225	参考資料	無
5.3.1.4.2	BA13063-Amendment No.01 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Macitentan and ACT-132577 in Human EDTA Plasma Samples by LC MS/MS by LC-MS/MS ([redacted])	ヤンセンファーマ 社内資料： BA13063	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
	該当資料なし			
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5.1	Macitentan Population Pharmacokinetics Model and Exposure Assessment in Pulmonary Arterial Hypertension in Pediatric Patients	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料	有
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic Model -Interim Analysis Protocol AC-055-312; Phase 3	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：AC-055-312	参考資料	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1-1	A multicenter, open-label, randomized study with single-arm extension period to assess the pharmacokinetics, safety, and efficacy of macitentan versus standard of care in children with pulmonary arterial hypertension_CC01	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：AC-055-312	評価資料	無
5.3.5.1.1-2	A multicenter, open-label, randomized study with single-arm extension period to assess the pharmacokinetics, safety, and efficacy of macitentan versus standard of care in children with pulmonary arterial hypertension_CC05_End of core period (EOCP)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：AC-055-312	評価資料	有
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1-1	A Multicenter, Open-label, Phase III Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Macitentan in Japanese Pediatric Patients (≥3 months to <15 years) with Pulmonary Arterial Hypertension_Synoptic Interim Clinical Study Report: Children from ≥1 Month to Less Than <2 Years of Age	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH3001	評価資料	無
5.3.5.2.1-2	A Multicenter, Open-label, Phase III Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Macitentan in Japanese Pediatric Patients (≥3 months to <15 years) with Pulmonary Arterial Hypertension_Interim Clinical Study Report (Up to the Week 24 Evaluation Cutoff)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH3001	評価資料	有
5.3.5.2.1-3	A Multicenter, Open-label, Phase III Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Macitentan in Japanese Pediatric Patients (≥3 months to <15 years) with Pulmonary Arterial Hypertension_Abbreviated Final Clinical Study Report	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH3001	評価資料	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
	該当資料なし			
5.3.5.4 その他の試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report(PBRER)_06 December 2024	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料	無
5.3.6.2	Description of Cumulative Post-marketing Cases Reporting Off Label Macitentan Use in Paediatric Patients_20 September 2023	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料	無
5.3.6.3	Description of Post-marketing Cases Reporting Off Label Macitentan Use in Paediatric Patients Covering Interval From 18 October 2022 Through 17 October 2023	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
5.3.7.1.1	症例一覧表（試験番号：67896062PAH1010）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1010	評価資料	無
5.3.7.1.2	症例一覧表（試験番号：67896062PAH1008）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1008	参考資料	無
5.3.7.1.3	症例一覧表（試験番号：AC-055-312）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：AC-055-312	評価資料	無
5.3.7.1.4	症例一覧表（試験番号：67896062PAH3001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH3001	評価資料	無
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表				
5.3.7.2.1	副作用一覧表（試験番号：67896062PAH1010）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1010	評価資料	無
5.3.7.2.2	副作用一覧表（試験番号：67896062PAH1008）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1008	参考資料	無
5.3.7.2.3	副作用一覧表（試験番号：AC-055-312）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：AC-055-312	評価資料	無
5.3.7.2.4	副作用一覧表（試験番号：67896062PAH3001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH3001	評価資料	無
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				
5.3.7.3.1	重篤な有害事象一覧表（試験番号：67896062PAH1010）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1010	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象一覧表（試験番号：67896062PAH1008）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1008	参考資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象一覧表（試験番号：AC-055-312）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：AC-055- 312	評価資料	無
5.3.7.3.4	重篤な有害事象一覧表（試験番号：67896062PAH3001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH3001	評価資料	無
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表				
5.3.7.4.1	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 67896062PAH1010）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1010	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 67896062PAH1008）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1008	参考資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：AC-055-312）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：AC-055- 312	評価資料	無
5.3.7.4.4	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 67896062PAH3001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH3001	評価資料	無
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				
5.3.7.5.1	臨床検査値の変動図（試験番号：67896062PAH1008）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 67896062PAH1008	参考資料	無
5.4 参考文献				
5.4.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料	無