

再審査報告書

令和6年2月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	オプスミット錠 10 mg
有 効 成 分 名	マシテンタン
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	肺動脈性肺高血圧症
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 27 年 3 月 26 日
再 審 査 期 間	8 年
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。
備 考	※：承認時に付与された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」は、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たすものと判断された（令和4年3月10日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性検討事項、追加の医薬品安全性監視活動並びにリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オプスミット錠 10 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 貧血、ヘモグロビン減少 催奇形性 血圧低下 肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 血小板減少 白血球減少 月経障害（出血も含む） 卵巣嚢胞 精巣障害及び男性不妊症 	<ul style="list-style-type: none"> 長期投与における安全性 腎機能障害患者 小児等への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期投与における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期使用） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期使用） 	<ul style="list-style-type: none"> 患者向け資材の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	<ul style="list-style-type: none"> 重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報について、収集された情報を評価し、リスクの検討を行う。 安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を評価する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> <重要な特定されたリスク> <ul style="list-style-type: none"> 貧血、ヘモグロビン減少 血圧低下 肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者 <重要な潜在的リスク> <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 血小板減少 白血球減少 月経障害（出血も含む） 卵巣嚢胞 精巣障害及び男性不妊症 <重要な不足情報> <ul style="list-style-type: none"> 長期投与における安全性 腎機能障害患者 小児等への投与
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）の患者
実施期間	平成 27 年 6 月～令和 4 年 3 月
目標症例数	本剤が使用された全症例 節目となる調査予定症例数 1,100 例（安全性解析対象症例として 1,050 例）
観察期間	標準観察期間 1 年、本剤を継続投与する場合は最長 3 年間まで追跡する
実施施設数	937 施設
収集症例数	4,344 例
安全性解析対象症例数	4,100 例
有効性解析対象症例数	2,834 例 [*]
備考	[*] 安全性解析対象症例から適応外症例 637 例、有効性評価未実施症例 392 例、有効性評価判定不能症例 237 例が除外された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材（オプスミット錠 10 mg を服用される方へ（患者用指導箋））の作成と提供	
目的	本剤服用上の留意点及び服用時の副作用自覚症状等について、患者の理解のための情報を提供する
安全性検討事項	貧血、ヘモグロビン減少、肝機能障害、催奇形性、血圧低下
具体的な方法	本剤の納入に際し、医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 27 年 6 月～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

特定使用成績調査の安全性解析対象 4,100 例のうち 1,019 例に副作用が認められ、発現した主な副作用は、貧血 221 例、頭痛 118 例、肝機能異常 80 例等であった。副作用発現割合は 24.9%（1,019/4,100 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験）における副作用発現割合 80.0%（24/30 例）より高くなかった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 5 のとおり（安全性検討事項の定義は表 6 参照）であり、PVOD を有する患者、血小板減少、白血球減少及び月経障害（出血も含む）を除き、承認時までの国内臨床試験における副作用発現状況と比べて低い又は同程度であり、追加の対応が必要となる新たな問題は認められなかった。承認時までの臨床試験では除外されていた PVOD を有する患者について、その副作用発現割合 28.6%（14/49 例）は全体集団と比べて高かった。そのうち 11 例に重篤な副作用が発現し、内訳は心不全が 3 例、貧血、肺水腫及び肺静脈閉塞が各 2 例等であり、転帰は死亡 4 例、転院による転帰不明 1 例を除き軽快・回復であった。いずれの重篤な副作用症例においても、原疾患、合併症、併用薬剤等の本剤以外の要因が考えられ、本剤の直接的な関与が強く示唆される症例はなかった。添付文書の「重要な基本的注意」にて PVOD が疑われた場合には本剤の投与を中止するよう注意喚起済みである。血小板減少については添付文書の「その他の副作用」で注意喚起しており、重篤な副作用の発現割合は低く、本剤の関与が強く示唆される症例は少なかった。白血球減少については、再審査期間中の副作用集積を踏まえて添付文書の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起済みである。月経障害（出血も含む）については集積数が少ないため、現時点での対応は不要と考える。

表 5 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	4,100 例	
	重篤 発現症例数（発現割合）	非重篤 発現症例数（発現割合）
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
貧血、ヘモグロビン減少	77 (1.9%)	218 (5.3%)
血圧低下	17 (0.4%)	54 (1.3%)
肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者 ^{※1}	11 (22.5%)	5 (10.2%)
重要な潜在的リスク		
肝機能障害	14 (0.3%)	100 (2.4%)
血小板減少	17 (0.4%)	63 (1.5%)

白血球減少	13 (0.3%)	26 (0.6%)
月経障害 (出血も含む) ※2	1 (<0.1%)	2 (0.1%)
卵巣嚢胞※2	0	0
精巣障害及び男性不妊症※3	0	0

※1：母数を肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) を有する患者 (49 例) として副作用発現割合を集計した。

※2：母数は女性患者 (2,782 例) として副作用発現割合を集計した。

※3：母数は男性患者 (1,312 例) として副作用発現割合を集計した。

表 6 安全性検討事項の定義

安全性検討事項	該当する MedDRA PT
貧血、ヘモグロビン減少	「造血障害による赤血球減少症 (SMQ)」(広域) に包含される PT、又は PT 用語中に「貧血」を含む PT。
血圧低下	PT 用語中に「血圧低下」又は「低血圧」を含む PT。
肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) を有する患者	有害事象又は治療歴 (原疾患、合併症又は既往歴) に「肺静脈閉塞性疾患」、「肺静脈狭窄」、「静脈閉塞性疾患」又は「肺静脈閉塞」の PT がある症例で報告された副作用。
肝機能障害	「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (SMQ)」(広域) とその下位の SMQ (広域) (「肝臓に関連する凝固および出血障害 (SMQ)」は除く) に包含される PT。ただし、PT「腹水」、「細菌感染腹水」、「胆汁性腹水」及び「血性腹水」は除く。
血小板減少	「造血障害による血小板減少症 (SMQ)」(広域) に包含される PT、又は PT 用語中に「血小板減少症」若しくは「血小板減少性」を含む PT。
白血球減少	「造血障害による白血球減少症 (SMQ)」(広域) に包含される PT。
月経障害 (出血も含む)	HLGT「月経周期および子宮出血障害」に包含される PT、又は PT「子宮頸部出血」、「閉経後出血」、「子宮出血」、「膣出血」、「性器出血」若しくは「卵巣出血」。
卵巣嚢胞	「悪性および詳細不明の卵巣新生物 (SMQ)」(広域) に包含される PT、又は HLT「卵巣および卵管嚢胞および新生物」若しくは「卵巣治療手技」に包含される PT。
精巣障害及び男性不妊症	男性又は性別不明症例の「生殖能障害 (SMQ)」(広域) に包含される PT。

SMQ：標準検索式、PT：基本語、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語

重要な不足情報に関して、特定使用成績調査の安全性解析対象のうち、長期投与¹⁾が行われた症例は 2,716 例であり、その副作用発現割合 20.8% (564/2,716 例) は、全体集団の 24.9% (1,019/4,100 例) と比べて低く、発現した副作用の種類は全体集団と異なる傾向は認められなかった。腎機能障害患者は 632 例が収集され、その副作用発現割合は 34.8% (220/632 例) であり、腎機能が正常な患者における副作用発現割合 23.0% (799/3,468 例) と比べて高かったが、発現した副作用の種類は腎機能障害の重症度別で特定の傾向は認められなかった。本剤の添付文書において、「慎重投与」にて透析中の患者、「重要な基本的注意」の項にて重度の腎機能障害患者に対する注意喚起を行っている。15 歳未満の小児は 605 例が収集され、副作用発現割合は 12.6% (76/605 例) であり、全体集団と比べて低く、また、発現する副作用の種類に特定の傾向は認められなかった。

以上の検討結果から、特段の措置が必要な安全性上の問題はないと判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 223 例 254 件、予測できない重篤な副作用は 565 例 878 件、予測できない非重篤な副作用は 398 例 559 件であった。なお、感染症報告に該当する症例はなかった。

¹⁾ 本剤の投与期間が 1 年以上と定義された。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用²⁾は表7のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患、合併症、併用薬等の要因が考えられる症例、又は情報不足により評価が困難な症例であり、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数 [※]	症例数	件数 [※]	症例数	件数 [※]
合計	894	1,437	565	878	398	559
感染症および寄生虫症	93	109	70	77	28	32
肺炎	20	20	20	20	0	0
血液およびリンパ系障害	31	31	24	24	7	7
汎血球減少症	14	14	13	13	1	1
心臓障害	177	191	137	149	41	42
心不全	65	65	65	65	0	0
うっ血性心不全	13	13	13	13	0	0
左室不全	12	12	10	10	2	2
動悸	20	20	1	1	19	19
心嚢液貯留	15	15	10	10	5	5
右室不全	26	26	25	25	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	255	318	202	252	59	66
低酸素症	28	28	21	21	7	7
間質性肺疾患	37	37	37	37	0	0
胸水	20	20	10	10	10	10
肺胞出血	10	10	10	10	0	0
肺うっ血	20	20	17	17	3	3
肺高血圧症	34	34	29	29	5	5
肺水腫	19	19	19	19	0	0
呼吸不全	13	13	13	13	0	0
肺動脈性肺高血圧症	26	26	25	25	1	1
胃腸障害	84	99	47	54	41	45
腹水	21	21	18	18	3	3
腎および尿路障害	40	42	28	30	12	12
腎機能障害	24	24	17	17	7	7
一般・全身障害および投与部位の状態	145	158	75	77	70	81
死亡	45	45	45	45	0	0
倦怠感	33	33	3	3	30	30
臨床検査	117	127	36	38	83	89
酸素飽和度低下	22	22	10	10	12	12
外科および内科処置	19	20	18	19	1	1
入院	10	10	10	10	0	0

MedDRA/J version 25.1

※同一症例において、PTが同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は1件と計算した。

²⁾ 総数20件以上又は重篤な副作用10件以上

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例 2,834 例の WHO 機能分類の変化³⁾推移は表 8 のとおりであった。また、安全性解析対象症例のうち、投与前後の検査値が利用可能な症例における肺血管抵抗 (以下、「PVR」) 値の推移は表 9 のとおりであった。承認時の臨床試験 (国内第 II / III 相試験) では PVR 値の変化率⁴⁾を主要評価項目としており、特定使用成績調査における変化率は臨床試験の変化率 (64.1%⁵⁾) と大きく異ならず、また、ベースラインからの PVR 値の変化量についても臨床試験の $-250 \pm 230 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ と比べて大きく異ならなかった。

以上のことから、使用実態下での有効性に特段の問題はないと考えた。

表 8 WHO 機能分類の推移 (6 カ月後、1 年後、2 年後及び 3 年後)

投与開始時\6 カ月後	I	II	III	IV	死亡	総計	改善率	不変率	悪化率
I	151	9	0	0	0	160	—	94.4%	5.6%
II	98	849	44	5	12	1,008	9.7%	84.2%	6.1%
III	23	261	381	15	47	727	39.1%	52.4%	8.5%
IV	6	38	39	30	58	171	48.5%	17.5%	33.9%
総計	278	1,157	464	50	117	2,066	22.5%	68.3%	9.2%

投与開始時\1 年後	I	II	III	IV	死亡	総計	改善率	不変率	悪化率
I	136	8	1	0	0	145	—	93.8%	6.2%
II	99	801	44	3	18	965	10.3%	83.0%	6.7%
III	30	253	341	7	71	702	40.3%	48.6%	11.1%
IV	6	35	37	17	72	167	46.7%	10.2%	43.1%
総計	271	1,097	423	27	161	1,979	23.2%	65.4%	11.3%

投与開始時\2 年後	I	II	III	IV	死亡	総計	改善率	不変率	悪化率
I	95	7	0	0	0	102	—	93.1%	6.9%
II	68	576	41	3	35	723	9.4%	79.7%	10.9%
III	29	198	213	7	118	565	40.2%	37.7%	22.1%
IV	5	25	23	8	83	144	36.8%	5.6%	57.6%
総計	197	806	277	18	236	1,534	22.7%	58.1%	19.2%

投与開始時\3 年後	I	II	III	IV	死亡	総計	改善率	不変率	悪化率
I	54	13	0	0	0	67	—	80.6%	19.4%
II	59	406	35	3	56	559	10.6%	72.6%	16.8%
III	21	138	124	4	148	435	36.6%	28.5%	34.9%
IV	6	14	11	4	90	125	24.8%	3.2%	72.0%
総計	140	571	170	11	294	1,186	21.0%	49.6%	29.4%

³⁾ 本剤投与開始時の WHO 機能分類から 1 段階以上改善した症例を「改善」、変化がない症例を「不変」、1 段階以上悪化した症例及び死亡した症例を「悪化」とし、それぞれの割合を改善率、不変率、悪化率とした。

⁴⁾ 投与後の PVR 値 / 投与開始時の PVR 値 × 100 (%)

⁵⁾ 算術平均値。幾何平均値は 60.5%

表9 PVR 値 (dyn・sec/cm⁵) の推移 (算術平均値±標準偏差)

	12 週後	6 カ月後	12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後	30 カ月後	36 カ月後
投与前	830.6 ±652.8	746.0 ±531.3	763.1 ±617.1	773.0 ±587.3	765.7 ±583.5	749.5 ±510.0	704.9 ±449.9
投与後	414.7 ±297.1	401.1 ±302.4	429.4 ±317.0	415.4 ±255.2	429.2 ±305.3	476.6 ±398.1	386.4 ±231.1
変化量	-415.9 ±548.2	-344.8 ±464.8	-333.7 ±594.3	-357.6 ±582.1	-336.5 ±572.0	-272.9 ±572.9	-318.5 ±437.2
変化率	58.9 ±35.9	68.0 ±49.7	71.8 ±45.4	74.5 ±53.0	73.2 ±49.9	78.8 ±50.2	74.8 ±55.0
症例数	173	202 [*]	197 [*]	102 [*]	117	71	62

※：PVR 値が得られたが、単位の誤りによって著しく突出した値になったと考えられる 2 例 3 件の結果 (6 カ月後 15,040、12 カ月後 21,120、18 カ月後 23,840 dyn・sec/cm⁵) は除外した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 5 件、研究報告はなかった（表 10）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。なお、③の CCDS の改訂を踏まえ、2022 年 8 月に添付文書の「相互作用」及び「薬物動態」の項に情報を追記する改訂を行い、フルコナゾール等との併用について注意喚起を行った。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>① 申請者の海外本社から、ベルギーで実施していた健常人を対象としたマシテンタン 75 mg の第 I 相試験（薬物相互作用試験）が、安全性・忍容性の懸念から治験責任医師により中断されたとの報告（令和 2 年 2 月）</p> <p>② 申請者の海外本社から、マシテンタンとフルコナゾール（中等度の CYP2C9/CYP3A4 二重阻害剤）の薬物相互作用が特定されたため、治験実施施設への「Dear Investigator letter」を作成すること、また、企業中核データシート（CCDS）を改訂予定であるとの報告（令和 2 年 7 月）</p> <p>③ マシテンタンの CCDS、欧州製品概要、米国添付文書が改訂され、以下の内容が追記された（3 件）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・相互作用関連項目：生理学的薬物速度論モデルによるとフルコナゾール 400 mg/日の存在下ではマシテンタンの曝露量が約 3.8 倍（米国添付文書では約 4 倍）に増加する可能性があるが、マシテンタンの活性代謝物には臨床的に意味のある曝露量の変化は認められなかったこと。また、CYP3A4/CYP2C9 二重阻害薬との併用には注意が必要であること。 ・代謝関連項目：薬理活性がない代謝物の生成経路では CYP2C9 が主な役割を担い、CYP2C8、CYP2C19 及び CYP3A4 の寄与はわずかである。
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性検討事項、追加の医薬品安全性監視活動並びにリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上