

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

エンドセリン受容体拮抗薬

オプスミット[®]錠10mg
Opsumit[®] 10mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中マシテンタン 10mg
一般名	和名：マシテンタン（JAN） 洋名：Macitentan（JAN）、macitentan（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2015年3月26日 薬価基準収載年月日：2015年5月20日 発売年月日：2015年6月9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 ヤンセンファーマ株式会社 販売提携先 日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 フリーダイヤル：0120-183-275 FAX：0120-275-831 （土・日・祝日・会社休日を除く） 医薬品情報サイト：www.janssenpro.jp

本IFは2020年7月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 … 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 3
2. 一般名 …………… 3
3. 構造式又は示性式 …………… 3
4. 分子式及び分子量 …………… 3
5. 化学名（命名法） …………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 … 3
7. CAS登録番号 …………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 4
2. 有効成分の各種条件下における
安定性 …………… 5
3. 有効成分の確認試験法 …………… 5
4. 有効成分の定量法 …………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 6
2. 製剤の組成 …………… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 … 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 … 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 7
6. 他剤との配合変化
（物理化学的変化） …………… 7
7. 溶出性 …………… 7
8. 生物学的試験法 …………… 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 … 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 7
11. 力価 …………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な
容器に関する情報 …………… 7
14. その他 …………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 8
2. 用法及び用量 …………… 8
3. 臨床成績 …………… 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物
又は化合物群 …………… 19
2. 薬理作用 …………… 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 22
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 28
3. 吸収 …………… 29
4. 分布 …………… 29
5. 代謝 …………… 30
6. 排泄 …………… 31
7. トランスポーターに関する情報 … 31
8. 透析等による除去率 …………… 32

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 …………… 33
2. 禁忌内容とその理由
（原則禁忌を含む） …………… 33
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由 …………… 33
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由 …………… 34
5. 慎重投与内容とその理由 …………… 34
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法 …………… 35
7. 相互作用 …………… 36
8. 副作用 …………… 38
9. 高齢者への投与 …………… 42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 … 42
11. 小児等への投与 …………… 42
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 42

目次

13. 過量投与	42	XI. 文献	
14. 適用上の注意	43	1. 引用文献	50
15. その他の注意	43	2. その他の参考文献	51
16. その他	43		
IX. 非臨床試験に関する項目		XII. 参考資料	
1. 薬理試験	44	1. 主な外国での発売状況	52
2. 毒性試験	44	2. 海外における臨床支援情報	54
X. 管理的事項に関する項目		XIII. 備考	
1. 規制区分	48	その他の関連資料	56
2. 有効期間又は使用期限	48		
3. 貯法・保存条件	48		
4. 薬剤取扱い上の注意点	48		
5. 承認条件等	48		
6. 包装	48		
7. 容器の材質	48		
8. 同一成分・同効薬	48		
9. 国際誕生年月日	48		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48		
11. 薬価基準収載年月日	48		
12. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更追加等の年月日 及びその内容	48		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	48		
14. 再審査期間	48		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	49		
16. 各種コード	49		
17. 保険給付上の注意	49		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マシテンタン（販売名：オプスミット[®]錠）は、新規のエンドセリン受容体拮抗薬であり、既存のエンドセリン受容体拮抗薬とともに、2013年に開催された第5回肺高血圧症ワールドシンポジウム¹⁾（於ニース）において、WHO機能分類Ⅱ及びⅢの肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対する初期薬物治療として、エビデンスレベルがA（複数の無作為化臨床試験またはメタ解析から得られたデータ）、推奨クラスがⅠ（推奨）に位置づけられている。

マシテンタンは、エンドセリン受容体（ET_A及びET_B）に対する結合親和性及び持続的な結合阻害作用、組織移行性、動物モデルにおける薬効等を有し、薬力学的な検討において他のエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）で認められる肝酵素上昇、浮腫、間質性肺炎などの副作用や薬物相互作用の懸念が少ないと考えられることから、PAH治療においてより高い有用性が期待できる薬剤として開発が進められた。

これまでPAH治療薬の臨床試験の多くでは、主に3～6カ月の短期投与による運動耐容能（通常、6分間歩行距離）の改善を有効性の主要評価項目としており、PAH治療の長期アウトカムを検証した比較対照試験は実施されていなかった。しかし、PAHは生命予後が極めて不良の進行性疾患であるため、患者の症状に基づいた指標ではなく疾患の状態をよりの確に表した指標を真の主要評価項目とすべきであると考えられ、2008年に開催された第4回肺高血圧症ワールドシンポジウム（於ダナポイント）において主要評価項目としてTtCW（Time to Clinical Worsening）が推奨された²⁾。

こうしたなか、シンポジウムが推奨するTtCWの考え方を取り入れ「morbidity/mortality イベント発現のリスク低下（治験薬投与開始から投与終了の7日後までの期間に、イベントが最初に発現するまでの時間）」を主要評価項目として設定した最初の臨床試験となるオプスミット[®]錠の無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（SERAPHIN試験）が欧州を中心とする39カ国で実施された。その結果、2年を超える投与期間中に、オプスミット[®]錠10mgはプラセボと比較してmorbidity/mortality イベント発現のリスクを低下させ、その他の評価項目においても臨床的な有効性及び安全性が認められたことから、2013年10月に最初に米国で承認され、2016年4月時点では欧州、カナダ、スイス、オーストラリア、メキシコ、イスラエル、韓国、クウェート及びニュージーランドでも承認されている。

本邦では、日本人と白人を比較した海外の第Ⅰ相単回投与試験及び日本人を対象として実施した国内の第Ⅰ相反復投与試験の結果から、日本人と外国人の健康成人で薬物動態及び忍容性が検討された。そして、日本人PAH患者を対象としたオプスミット[®]錠10mgのオープンラベル試験を実施し、海外のPAH患者と同様に有効性及び安全性が確認されたことから、日本人PAH患者におけるmorbidity/mortality イベント発現のリスクの低下が期待できると考え、製造販売承認申請を行い、2015年3月26日にオプスミット[®]錠10mgは「肺動脈性肺高血圧症」を適応症として製造販売承認を取得した。2020年7月に、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よりヤンセンファーマ株式会社に製造販売が承継された。

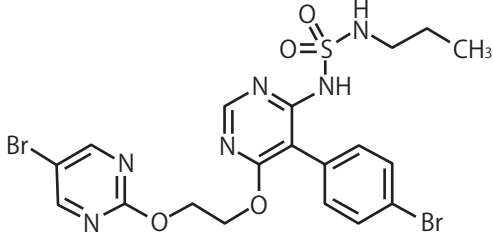
2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

- (1) エンドセリン受容体 (ET_A 及び ET_B) に親和性 (IC₅₀ 値 : ET_A = 0.49nM 及び ET_B = 391nM) を有し、組織移行性 (pK_a = 6.2) の特徴を併せ持つ新規のデュアルエンドセリン受容体拮抗薬である。(ラット、*in vitro*) (19 ~ 21、29 ~ 32 ページ)
- (2) 海外プラセボ対照比較試験において
- ① morbidity/mortality イベント発現のリスクを主要評価項目とし、イベント発現リスクの有意な減少 (45%) が確認された PAH 治療薬である。
 - ② 単剤及び他の PAH 治療薬との併用群においても有意にイベント発現リスクが減少 (それぞれ 55%、38%) した。
(海外データ) (15 ~ 18 ページ)
- (3) 10mg 錠 1 日 1 回の用法・用量を可能にした。
(22 ~ 24 ページ)
- (4) ワルファリン、シクロスポリンの薬剤との併用において、単剤での薬物動態と生物学的同等性が認められた。(外国人データ)
(27 ~ 28 ページ)
- (5) 国内臨床試験において、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ました。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 (申請時)。
海外臨床試験において、安全性解析対象症例^{注1)} 242 例中 56 例 (23.1%) に副作用が認められました。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 (申請時)。
重大な副作用として、貧血 (4.0%)^{注2)} がある。
(38 ~ 41 ページ)

注 1) 海外臨床試験成績の 10mg 投与群より算出した。

注 2) 海外及び国内臨床試験成績の 10mg 投与群より算出した。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名	オプスミット®錠 10mg
(1) 和名	Opsumit® 10mg
(2) 洋名	特になし
(3) 名称の由来	
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	マシテンタン (JAN)
(2) 洋名(命名法)	Macitentan (JAN)、macitentan (INN)
(3) ステム	-entan
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₉ H ₂₀ Br ₂ N ₆ O ₄ S 分子量：588.27
5. 化学名(命名法)	<i>N</i> -[5-(4-Bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}pyrimidin-4-yl]- <i>N'</i> -propylsulfuric diamide (INN)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号：ACT-064992
7. CAS登録番号	441798-33-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解性

溶 媒	溶解性 (mg/mL)	日本薬局方の溶解性表記
ジクロロメタン	> 1000	極めて溶けやすい
テトラヒドロフラン	> 600	溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	> 500	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	> 400	溶けやすい
アセトン	100	やや溶けやすい
酢酸エチル	50	やや溶けやすい
アセトニトリル	40	やや溶けやすい
メタノール	5	溶けにくい
エタノール	2	溶けにくい
2-プロパノール	< 1	極めて溶けにくい
水	—	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解性

条 件	日本薬局方の溶解性表記
pH 1.2 (人工胃液)	ほとんど溶けない
pH 4 (緩衝液)	ほとんど溶けない
pH 6.8 (人工腸液)	ほとんど溶けない
pH 7 (緩衝液)	ほとんど溶けない
pH 9 (緩衝液)	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 95%において、質量増加率は 0.2%以下であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

融点：135℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 6.2

(6) 分配係数

2.9 (オクタノール / pH7.4 緩衝液)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30℃、65%RH	二重の低密度ポリエチレン袋 / 乾燥剤 + スチール缶	60 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	二重の低密度ポリエチレン袋 / 乾燥剤 + スチール缶	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	100℃	ガラス瓶（開栓又は施栓）	48 時間	変化なし
	湿度	60℃、80%RH	ガラス瓶（開栓又は施栓）	7 日間	変化なし
	光	120 万 lux・hr、 200watt hr/m ²	無色透明な石英ガラス製 フラスコ（施栓）	—	変化なし

試験項目：外観、類縁物質、水分、粒度分布*、微生物限度*、含量

* 長期保存試験、加速試験のみ実施

(2) 強制分解による生成物

- 1) 各pH緩衝液に0.08%濃度に溶解し、60℃で1時間加温したところ、酸性側で加水分解により生じる分解物が生成した。また、pH1及びpH11において、未同定の分解物がそれぞれ認められた。
- 2) メタノール/30%過酸化水素の混液（24:1）を用いて0.15%濃度に溶解し、暗所と直射日光下で24時間放置したところ、過酸化水素存在下で未同定の分解物が認められた。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法
液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：錠剤（フィルムコーティング錠）

外観及び性状：

性状	白色のフィルムコーティング錠		
外形	表	裏	側面
			
大きさ(約)	直径:5.5mm、厚さ:2.6mm、重さ:72.8mg		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

10

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にマシテンタン 10mg を含有

(2) 添加物

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) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH、暗所	PTP 包装	60 ヶ月	変化なし
	30℃、75%RH、暗所			
加速試験	40℃、75%RH、暗所	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (光安定性試験)	120 万 lux・hr	無包装	—	変化なし
	室温、室内散乱光		24hr	

試験項目：外観、類縁物質、平均重量*1、溶出性*1、微生物限度*2、含量

*1 長期保存試験、加速試験のみ実施、*2 長期保存試験のみ実施

<参考：無包装時の安定性>

オプスミット錠 10mg を無包装状態で、蓋付シャーレに入れ、温度 30℃、相対湿度 75% で保存したとき、6 ヶ月間安定であった。測定項目：外観変化、主薬含有率、分解物含有率、水分含有率、溶出率

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

溶出試験法第 2 法 (パドル法)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の
確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法
液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある
夾雑物

本剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の加水分解のみである。

13. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. WHO機能分類クラスIIにおける有効性及び安全性は確立していない。
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可否を検討すること。

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内		海外	
試験区分	試験概要及び番号 [資料区分*]	試験区分	試験概要及び番号 [資料区分*]
第I相	単回投与試験 (10mg) AC-055-109 [○]	第I相	単回投与試験 (0.2、1、5、25、100、300、 600mg、プラセボ) AC-055-101 [○]
	反復投与 / Intensive QT 試験 (3、10mg、プラセボ) AC-055-116 [○]		単回投与試験 (10mg) AC-055-109 [○]
			反復投与試験 (1、3、10、30mg、プラセボ) AC-055-102 [○]
	反復投与 / TQT 試験 (10、30mg、プラセボ) AC-055-114 [○]		
	単回投与 / カプセル剤と錠剤の 生物学的同等性試験 (10mg) AC-055-108 [○]		
	食事の影響 AC-055-103 [○]		
	マスバランス、PK、 代謝及び安全性評価 AC-055-104 [○]		
	薬物間相互作用試験 AC-055-105 [○]、AC-055-106 [○]、 AC-055-107 [○]、AC-055-111 [○]		
	肝障害患者対象 PK、 安全性・忍容性試験 AC-055-110 [○]		
	腎障害患者対象 PK、 安全性・忍容性試験 AC-055-112 [○]		
第II / III相	PAH 患者対象オープンラベル試験 (10mg) AC-055-307 [○]		反復投与 / 精巣への影響 (10mg、プラセボ) AC-055-113 [○]
		韓国人対象反復投与試験 (3、10、30mg、プラセボ) AC-055-117 [○]	
第II相		本態性高血圧症患者対象二重盲検比較試験 (0.3、1、3、10 mg、 プラセボ、エナラプリル) AC-055-201 [○]	
		IPF 患者対象二重盲検比較試験 (10mg、プラセボ) AC-055B201 [○]	
第III相		PAH 患者対象二重盲検比較試験 (3、10mg、プラセボ) AC-055-302 [○]	
		PAH 患者対象オープンラベル長期継続投与試験 (10mg) AC-055-303 [○]	

*：○評価資料、○参考資料

PAH：肺動脈性肺高血圧症、IPF：特発性肺線維症

(2) 臨床効果

1) 海外における臨床試験成績^{3,4)}

肺動脈性肺高血圧症患者 742 例を対象に、プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本試験により、肺動脈性肺高血圧症の悪化及び死亡に至るリスクを低減する効果がマシテンタン 10mg の 1 日 1 回経口投与（投与期間中央値：118 週間、最長投与期間：188 週間）で示された。

主要評価項目である morbidity/mortality イベント*発現のリスクのプラセボに対するハザード比は、マシテンタン 10mg 投与で 0.547（97.5% 信頼区間：0.392～0.762、 $p < 0.0001$ 、log rank 検定）であり、プラセボと比較して morbidity/mortality イベントの発現が 45% 減少した。マシテンタン 10mg 単独投与又は他の肺動脈性肺高血圧症治療薬（PDE-5 阻害薬又はプロスタノイド製剤（経口又は吸入））にマシテンタン 10mg を追加投与したとき、morbidity/mortality イベントの発現がプラセボと比較してそれぞれ 55%（ハザード比：0.447、95% 信頼区間：0.277～0.722、 $p = 0.0007$ 、log rank 検定）及び 38%（ハザード比：0.617、95% 信頼区間：0.427～0.891、 $p = 0.0094$ 、log rank 検定）減少した。

死亡に関連した評価項目では、投与終了 7 日後までに発現した肺動脈性肺高血圧症による死亡や肺動脈性肺高血圧症による入院といったイベント発現のプラセボに対するハザード比が、マシテンタン 10mg 投与で 0.500（97.5% 信頼区間：0.335～0.747、 $p < 0.0001$ 、log rank 検定）であり、プラセボと比較してリスクが 50% 低下した。また、投与終了 7 日後までに発生した死亡（原因不問）のハザード比は、マシテンタン 10mg 投与で 0.638（97.5% 信頼区間：0.287～1.418、 $p = 0.2037$ 、log rank 検定）であり、プラセボと比較してリスクが 36% 低下した。

投与 6 ヶ月後における肺血管抵抗、6 分間歩行距離及び WHO 機能分類の評価では、プラセボに比べマシテンタン 10mg でベースラインからの改善が認められた。

※ morbidity/mortality イベントの定義：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）

投与 6 ヶ月後の肺血管抵抗、6 分間歩行距離及び WHO 機能分類のベースラインからの変化

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

* 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

* 2 治療効果：プラセボとの差

* 3 治療効果：プラセボに対するリスク比

2) 国内における臨床試験成績^{5,6)}

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 週間経口投与した結果、肺血管抵抗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 分間歩行距離及び WHO 機能分類がベースラインから改善し、投与 24 週後の評価期間に morbidity/mortality イベントが発現した症例はなかった。

投与 24 週後の肺血管抵抗、6 分間歩行距離及びWHO機能分類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* 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=28 67 ± 83
WHO機能分類 改善率	n=28 46.4% (13/28例)

* 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

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与

①日本人及び外国人健康成人データ^{7,8)}

日本人及び外国人（白人）健康成人各 10 例（男女各 5 例）を対象としたオープンラベル、並行群間比較試験において、マシテンタン 10mg を空腹時単回経口投与した。その結果、投与 9 日後までに日本人 2 件（男女各 1 件）、白人 14 件（男性 12 件、女性 2 件）の有害事象が発現した。有害事象 16 件のうち、本剤との因果関係を否定できなかったものは、日本人女性に発現した傾眠 1 件、白人男性に発現した頭痛 1 件、失神 1 件及び悪心 2 件、白人女性に発現した疲労 1 件の計 6 件であった。有害事象 16 件のうち 11 件は軽度であったが、日本人男性に発現した注射部位内出血、白人男性に発現した頭痛、失神、毛包炎及び関節腫瘍の 5 件は中等度であった。発現した有害事象は、後遺症もなく消失した。本試験において、死亡例、重篤な有害事象発現例、特筆すべきその他の重要な有害事象発現例、本剤投与中止に至った有害事象発現例は認められなかった。

また、血液学的検査、血液生化学的検査、バイタルサイン、心電図所見において臨床上問題となる変化は認められなかった。

②外国人健康成人データ⁹⁾

外国人（白人）健康成人男性 56 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験において、カプセル剤としてマシテンタン 0.2、1、5、25、100、300 及び 600mg を単回経口投与した^{註)}。その結果、薬理活性を示す ET-1 の血漿中濃度は、マシテンタン 25mg 以上の用量群で明らかな増加がみられ、600mg 群ではプラセボ群の約 2 倍であった。

有害事象は、マシテンタン 25mg 群で 3 件 (2/6 例)、100mg 群で 3 件 (3/6 例)、300mg 群で 3 件 (2/6 例)、600mg 群で 14 件 (5/6 例) 並びにプラセボ群で 5 件 (4/14 例) 発現した。最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛で、合計 13 例に認められた。本剤投与と関連性があると判定された有害事象は、頭痛、肝機能異常、悪心、鼻炎、嘔吐、腹痛、潮紅及び頸部痛であった。マシテンタン 300mg 群以下では有害事象の発現頻度及び重症度にプラセボ群と差はなく、600mg 群では有害事象の発現頻度から忍容性が低いことが確認された。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、治療薬投与により後遺症なく回復した。また、本試験において、死亡例、重篤な有害事象発現例、特筆すべきその他の重要な有害事象発現例、本剤投与中止に至った有害事象発現例は認められなかった。

マシテンタン 100mg 群で認められた白血球増加症 (1 例)、マシテンタン 600mg 群及びプラセボ群で認められた肝機能異常 (各 1 例) は、臨床的に意味のある血液学的検査値又は血液生化学的検査値異常と判断された。

尿検査値、バイタルサイン及び心電図所見において、臨床上問題となる変化は認められなかった。マシテンタン高用量群で確認された QTc の延長は、脈拍数の増加に関連するものと考えられた。

2) 反復投与

①日本人健康成人データ¹⁰⁾

日本人健康成人男性 16 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験において、マシテンタン 3mg 及び 10mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与した^{註)}。その結果、薬理活性を示す ET-1 の血漿中濃度は、プラセボ群と比較してマシテンタン 3mg 及び 10mg 群で増加し、マシテンタン 10mg 群のみ有意な差が認められた ($p = 0.0154$, ANOVA)。

有害事象は、プラセボ群で 50.0% (2/4 例)、マシテンタン 3mg 及び 10mg 群でそれぞれ 50.0% (3/6 例) 及び 16.7% (1/6 例) 発現し、いずれも軽度又は中等度であった。発現頻度が高かった有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加であり、プラセボ群、マシテンタン 3mg 及び 10mg 群の各群に 1 例ずつ認められた。発現した有害事象のうち、本剤投与と関連すると考えられたものは、ALT 増加、下痢、頭痛及び口腔咽頭痛であった。本試験において、死亡例、重篤な有害事象発現例、特筆すべきその他の重要な有害事象発現例、本剤投与中止に至った有害事象発現例は認められなかった。

マシテンタン 3mg 及び 10mg 群並びにプラセボ群の各 1 例計 3 例に血液生化学的検査値異常を認めたが、ALT 増加以外の異常は本剤投与との関連性が否定された。心電図所見において、QTc が 480ms を超えた症例はなく、ベースラインからの変化量もすべて 60ms 未満であった。血液学的検査値、尿検査値、バイタルサインにおいては臨床上問題となる変化は認められなかった。

②外国人健康成人データ（白人）¹¹⁾

外国人（白人）健康成人男性 32 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験において、マシテンタン 1、3、10 及び 30mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与した^{注)}。その結果、薬理活性を示す ET-1 の血漿中濃度は、マシテンタンを投与したすべての用量群でプラセボ群と比べ増加し、マシテンタン 10mg 及び 30mg 群のみ有意な差が認められた ($p < 0.05$ 、ANOVA)。

有害事象は、マシテンタン 1mg 群で 7 件 (6/6 例)、10mg 群で 6 件 (3/6 例)、30mg 群で 10 件 (5/6 例) 並びにプラセボ群で 4 件 (3/8 例) 発現した。最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛で、13 件認められた。本剤投与と関連性があると判定された有害事象は、頭痛、疲労、上腹部痛、消化不良、筋肉痛、口渇であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、裂傷を発現した 2 例を除いて後遺症なく回復した。本試験において、死亡例、重篤な有害事象発現例、特筆すべきその他の重要な有害事象発現例、本剤投与中止に至った有害事象発現例は認められなかった。

血液学的検査項目に本剤投与に関連した変化は認められなかった。また、血清中胆汁酸塩、ビリルビン及びアルカリホスファターゼ (ALP) に影響はなく、臨床上問題となる尿検査値異常も認められなかった。

マシテンタン 1～30mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与に対する忍容性は良好であり、バイタルサイン、心電図及び身体所見に本剤投与に関連した変化は観察されなかった。

③外国人健康成人データ（韓国人）¹²⁾

韓国人健康成人男性 30 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験において、マシテンタン 3、10 及び 30mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与した^{注)}。その結果、薬理活性を示す ET-1 の血漿中濃度並びにベースラインからの変化量は、用量依存的に増加した。

有害事象は、マシテンタン 3mg 群で 6 件 (2/8 例)、10mg 群で 13 件 (6/8 例)、30mg 群で 11 件 (5/8 例) 並びにプラセボ群で 7 件 (2/6 例) 発現し、マシテンタン投与群ではプラセボ群でみられなかった呼吸器、胸郭及び縦隔障害に属する有害事象（鼻漏、痰貯留、口腔咽頭痛、鼻閉、鼻出血、咽喉刺激感及び咳嗽）が認められた。本試験で発現した有害事象はすべて本剤投与と関連があると判断されたが、いずれの有害事象も軽度であり、後遺症を伴うことなく消失した。また、本試験において、死亡例、重篤な有害事象発現例、特筆すべきその他の重要な有害事象発現例、本剤投与中止に至った有害事象発現例は認められなかった。

血液学的検査項目に本剤投与に関連した変化は認められなかった。また、本試験でみられた血液生化学的検査値及び尿検査値の変動に本剤投与との関連性はなく、臨床上問題となる異常は認められなかった。

マシテンタン 3、10 及び 30mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与に対する忍容性は良好であり、臨床上問題となるバイタルサインの変動、心電図及び身体所見は観察されなかった。

注) 本剤の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法・用量は、「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。」である。

(4) 探索的試験

1) 健康成人を対象とした国内及び海外第Ⅰ相試験

「V-3. (3) 臨床薬理試験 1) ②、2) ①②」の項参照

2) 本態性高血圧症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (外国人データ)¹³⁾

目的	軽度から中等度の本態性高血圧症患者を対象とし、マシテンタンの有効性、安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間、用量範囲探索試験
対象	軽度から中等度の本態性高血圧症患者 379 例
主な選択基準	(1) 18 歳以上の男性及び女性 (2) 女性の場合は閉経後であること (1 年以上月経がないこと) 又は外科的不妊処置を受けていること (3) 現在高血圧症の治療を受けているか否かに関わらず、軽度から中等度の本態性高血圧症 (WHO/ISH 高血圧治療ガイドライン 1999 分類 1 及び 2 の病歴を有する者) (4) 高血圧症の治療を中止することを禁忌としない者 (5) 座位拡張期血圧が 95mmHg 以上 110mmHg 未満の者 (6) プラセボ投与単盲検観察期間中の平均座位拡張期血圧の差が 7mmHg を超えていない者 (7) プラセボ投与単盲検観察期の服薬コンプライアンス (錠剤数をもとに算出) が 80% 以上の者
試験方法	<p>プラセボ投与単盲検観察期終了後、対象症例をマシテンタン (0.3mg、1mg、3mg、10mg) 又はエナラプリル (20mg) 又はプラセボの 6 群に無作為に割り付け、二重盲検投与期における 1 日 1 回経口投与を開始した^{注)}。8 週間の二重盲検投与期を完了した後、追跡調査を最終投与の 2 週間後に行った。</p> <p>The diagram illustrates the study timeline. It starts with a 'Placebo treatment period' from -2 to -4 weeks. This is followed by a 'Double-blind treatment period' from 0 to 8 weeks. Above this period, six treatment groups are listed: Masintan 0.3mg, Masintan 1mg, Masintan 3mg, Masintan 10mg, Placebo, and Enalapril 20mg. Key events are marked: 'Start of double-blind treatment' at 0 weeks, 'End of double-blind treatment' at 8 weeks, and 'Follow-up' at 2 weeks after the final treatment. The 'Final treatment' itself is indicated at the end of the 8-week period.</p>
主要評価項目	二重盲検終了時のトラフ (投与 24 時間後) 平均座位拡張期血圧のベースラインからの変化量
副次評価項目	二重盲検終了時のトラフ平均座位拡張期血圧が 90mmHg 未満となった患者の割合 (制御率)、二重盲検終了時のトラフ平均座位拡張期血圧のベースラインからの変化量が 10mmHg 以上であった患者の割合 (奏効率) 等
薬力学的評価項目	二重盲検開始 4 週間後及び終了時の ET-1 のトラフ血漿中濃度

結果	<p>主要評価</p>	<p>トラフ座位拡張期血圧はマシテンタンの用量増加に依存して低下し、マシテンタン10mg群ではプラセボ群と比較して有意な低下が認められた (p = 0.0089、Mann-Whitney の U 検定)。</p> <p style="text-align: center;">二重盲検投与期終了時のトラフ座位拡張期血圧のプラセボ補正したベースラインからの変化量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>座位拡張期血圧 (mmHg)</th> <th>n_a</th> <th>n_b</th> <th>平均値</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マシテンタン0.3mg</td> <td>53</td> <td>54</td> <td>-0.9</td> <td>-4.6, 2.8</td> </tr> <tr> <td>マシテンタン1mg</td> <td>60</td> <td>54</td> <td>-2.1</td> <td>-5.7, 1.5</td> </tr> <tr> <td>マシテンタン3mg</td> <td>57</td> <td>54</td> <td>-2.9</td> <td>-6.5, 0.7</td> </tr> <tr> <td>マシテンタン10mg</td> <td>56</td> <td>54</td> <td>-3.9</td> <td>-7.5, -0.2</td> </tr> <tr> <td>エナラプリル20mg</td> <td>56</td> <td>54</td> <td>-1.0</td> <td>-4.6, 2.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>n_a=マシテンタン群又はエナラプリル群の患者数 n_b=プラセボ群の患者数</p>	座位拡張期血圧 (mmHg)	n _a	n _b	平均値	95%信頼区間	マシテンタン0.3mg	53	54	-0.9	-4.6, 2.8	マシテンタン1mg	60	54	-2.1	-5.7, 1.5	マシテンタン3mg	57	54	-2.9	-6.5, 0.7	マシテンタン10mg	56	54	-3.9	-7.5, -0.2	エナラプリル20mg	56	54	-1.0	-4.6, 2.7
座位拡張期血圧 (mmHg)	n _a	n _b	平均値	95%信頼区間																												
マシテンタン0.3mg	53	54	-0.9	-4.6, 2.8																												
マシテンタン1mg	60	54	-2.1	-5.7, 1.5																												
マシテンタン3mg	57	54	-2.9	-6.5, 0.7																												
マシテンタン10mg	56	54	-3.9	-7.5, -0.2																												
エナラプリル20mg	56	54	-1.0	-4.6, 2.7																												
	副次評価	<ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期終了時にトラフ平均座位拡張期血圧が90mmHg未満であった患者の割合は、いずれの投与群でも50%以上を占め、マシテンタン10mg群では73.2% (41/56例)に達し、プラセボ群の53.7% (29/54例)と比較して有意に高かった (p = 0.0471、Fisherの正確検定)。 二重盲検投与期終了時のトラフ平均座位拡張期血圧のベースラインからの変化量が10mmHg以上であった患者の割合は、プラセボ群で42.6% (23/54例)であったのに対し、マシテンタン投与群では45.3% (24/53例)～58.9% (33/56例)と用量に依存して増加する傾向がみられた。 																														
	薬力学的評価	<p>ET-1の血漿中濃度は、いずれの投与群においても投与4週後と投与終了時で類似していた。また、マシテンタン3mg及び10mg群の血漿中ET-1濃度は増加したが、マシテンタン0.3mg及び1mg群の濃度変化はわずかであった。一方、エナラプリルは血漿中ET-1濃度に影響を及ぼさなかった。</p>																														
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> マシテンタンに対する忍容性は、4投与群を通して良好であった。 二重盲検投与期間中及び投与終了14日後までにみられた有害事象全体の発現率は、プラセボ群30.6% (19/62例)、並びにマシテンタン0.3mg群で34.9% (22/63例)、1mg群で28.8% (19/66例)、3mg群で21.3% (13/61例)及び、10mg群で29.0% (18/62例)、エナラプリル群で20.0% (13/65例)であった。最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛であった。 マシテンタン投与に関連すると判断された有害事象は、頭痛及び貧血の各2例、無力症、ALT増加、AST増加、咽喉乾燥、熱感、過敏症、白血球減少症、鼻乾燥、悪心、眼窩周囲浮腫、そう痒症、頻脈、トランスアミナーゼ上昇及び蕁麻疹の各1例であった。 																														

ET-1：エンドセリン-1、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

注) 本剤の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法・用量は、「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。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

次項「V-3. (5) 検証的試験 2)」の項参照

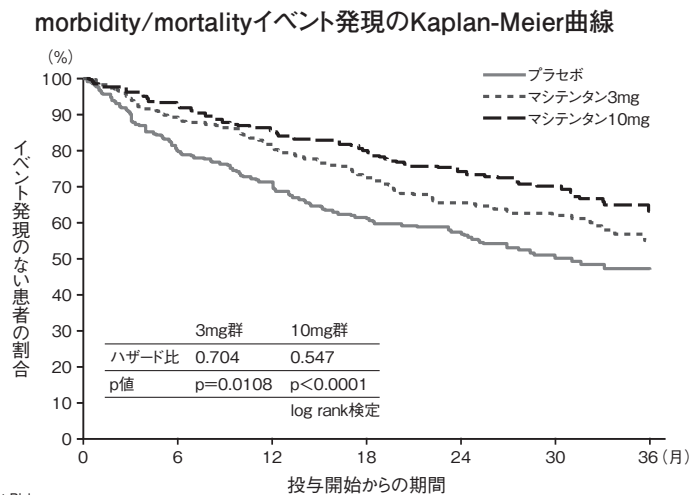
2) 比較試験

① 海外第Ⅲ相試験 (外国人データ)^{3, 4)}

目的	肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者を対象とし、マシテンタン 3mg 又は 10mg の morbidity/mortality イベント*の発現低下をはじめとした有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、イベント駆動型試験
対象	PAH 患者 742 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 以下のいずれかに該当する PAH 特発性 PAH、家族性 PAH、結合組織病に伴う PAH、単純先天性体循環-肺循環短絡に伴う PAH (ただし、外科的修復後 1 年以上経過していること)、HIV 感染症に伴う PAH、薬物及び毒物に伴う PAH WHO 機能分類：クラス II～IV 6 分間歩行距離 (6MWD) \geq 50m 安静時平均肺動脈圧 (mPAP) $>$ 25mmHg、肺毛細血管楔入圧 (PCWP) \leq 15mmHg、肺血管抵抗 (PVR) \geq 320dyn\cdotsec/cm⁵ 12 歳以上
試験方法	<p>28 日間のスクリーニング期間後、プラセボ又はマシテンタン 3mg、10mg の 3 群に 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付け、1 日 1 回経口投与を開始した。285 件の morbidity/mortality イベント*を確認した日を試験終了日とし、その後、試験終了時の生存確認を経て試験完了とした。</p>
主要評価項目	<p>morbidity/mortality イベント*発現のリスク低下 (試験薬投与開始から投与終了の 7 日後までの期間に、イベントが最初に発現するまでの時間)</p> <p>* morbidity/mortality イベントの定義： 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)</p>
副次評価項目	6 分間歩行距離 (6MWD) のベースラインから 6 カ月までの変化、WHO 機能分類のベースラインから 6 カ月までに改善した患者の割合、試験薬投与終了までに PAH により死亡するまでの時間または PAH により入院するまでの時間 等
薬力学的評価項目	投与 6 カ月後の安静時における肺血管抵抗 (PVR)、平均右房圧 (mRAP)、平均肺動脈圧 (mPAP)、心係数 (CI) のベースラインからの変化 等

結果 主要評価

・マシテンタンはプラセボと比較して、morbidty/mortality イベントの発現までの期間を延長することが示された。プラセボ群に対するハザード比は、マシテンタン 3mg 群で 0.704(97.5% 信頼区間:0.516 ~ 0.960、p = 0.0108、log rank 検定)、マシテンタン 10mg 群では 0.547 (97.5% 信頼区間:0.392 ~ 0.762、p < 0.0001、log rank 検定) であった。マシテンタン 3mg 及び 10mg 群はプラセボ群と比較して、morbidty/mortality イベントの発現の相対リスクを 30%及び 45%有意に低下させた。



Number at Risk	投与開始からの期間						
	0	6	12	18	24	30	36
プラセボ	250	188	160	135	122	64	23
マシテンタン3mg	250	213	188	166	147	80	32
マシテンタン10mg	242	208	187	171	155	91	41

・ベースライン時の他のPAH治療薬 [PDE-5 阻害薬又はプロスタノイド製剤(経口又は吸入)] 投与の有無でサブ解析を行った結果、マシテンタン 3mg 及び 10mg 群のプラセボ群に対するハザード比は、PAH 治療薬を投与されていた患者(併用患者)でそれぞれ 0.826(95% 信頼区間:0.588 ~ 1.159)及び 0.617 (95% 信頼区間:0.427 ~ 0.891) であり、PAH 治療薬を投与されていなかった単剤投与患者でそれぞれ 0.534(95% 信頼区間:0.336 ~ 0.847)及び 0.447 (95% 信頼区間:0.277 ~ 0.722) であった。マシテンタン 3mg 及び 10mg 群はプラセボ群と比較して、morbidty/mortality イベント発現の相対リスクを併用患者で 17%及び 38%、PAH 治療薬を投与されていなかった患者(単剤投与患者)で 47%及び 55%低下させた。

・ベースライン時のWHO機能分類でサブ解析を行った結果、マシテンタン 3mg 及び 10mg 群のプラセボ群に対するハザード比は、I/II の患者ではそれぞれ 0.988 (95% 信頼区間:0.648 ~ 1.505) 及び 0.576 (95% 信頼区間:0.350 ~ 0.948) であり、III/IV の患者ではハザード比が 0.546 (95% 信頼区間:0.380 ~ 0.783) 及び 0.493 (95% 信頼区間:0.345 ~ 0.705) であった。マシテンタン 3mg 及び 10mg 群はプラセボ群と比較して、morbidty/mortality イベント発現の相対リスクを I/II の患者で 1%及び 42%、III/IV の患者で 45%及び 51%低下させた。

副次評価

・マシテンタンはプラセボと比較して、死亡に関連したイベントの発現リスクを下げることを示された。投与終了 7 日後までに発生した PAH による死亡や PAH による入院のプラセボ群に対するハザード比は、マシテンタン 3mg 及び 10mg 群で 0.669 (97.5% 信頼区間:0.462 ~ 0.970、p = 0.0146、log rank 検定) 及び 0.500 (97.5% 信頼区間:0.335 ~ 0.747、p < 0.0001、log rank 検定) であり、プラセボ群と比較してそれぞれ 33%及び 50%リスクが低下した。

・マシテンタンはプラセボと比較して、投与 6 カ月後の 6MWD を延長した。投与 6 カ月後の 6MWD のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、マシテンタン 3mg 及び 10mg 群で 7.4 ± 93.15m 及び 12.5 ± 83.54m であった。治療効果の平均値 ± 標準偏差は、マシテンタン 3mg 及び 10mg 群で 16.8 ± 96.95m (97.5% 信頼区間: -2.7 ~ 36.4、p = 0.0122、Wilcoxon の順位和検定) 及び 22.0 ± 92.58m (97.5% 信頼区間: 3.2 ~ 40.8、p = 0.0078、Wilcoxon の順位和検定) であり、プラセボ群より有意に延長した。

結果	副次評価	<ul style="list-style-type: none"> マシテンタンはプラセボと比較して、投与6ヵ月後のWHO機能分類を改善した。投与6ヵ月後のWHO機能分類が改善した患者の割合は、プラセボ群で12.9% (32/249例)であったのに対し、マシテンタン3mg及び10mg群では19.8% (49/248例)及び22.3% (54/242例)であった。WHO機能分類が改善する可能性は、プラセボを投与された患者に比べマシテンタン3mgを投与された患者では54%高く (97.5% 信頼区間: 0.96 ~ 2.46, p=0.0395、Fisherの正確検定)、マシテンタン10mgを投与された患者では74%高いことが示された (97.5% 信頼区間: 1.10 ~ 2.74, p=0.0063、Fisherの正確検定)。 																																																																																																																																										
	薬力学的評価	<p style="text-align: center;">投与6ヵ月後の肺血行動態パラメータの ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>マシテンタン 3mg (n=47)</th> <th>マシテンタン 10mg (n=49)</th> <th>プラセボ (n=50)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肺血管抵抗 (dyn·sec/cm⁵)</td> <td>-209 ± 287</td> <td>-226 ± 395*</td> <td>156 ± 353</td> </tr> <tr> <td>平均右房圧 (mmHg)</td> <td>-0.3 ± 5.47</td> <td>-0.6 ± 4.82</td> <td>0.2 ± 4.46</td> </tr> <tr> <td>平均肺動脈圧 (mmHg)</td> <td>-3.4 ± 7.86</td> <td>-5.3 ± 11.44</td> <td>1.0 ± 7.43</td> </tr> <tr> <td>心係数 (L/min/m²)</td> <td>0.36 ± 0.571</td> <td>0.30 ± 0.845*</td> <td>-0.33 ± 0.649</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">* n = 48</p>		マシテンタン 3mg (n=47)	マシテンタン 10mg (n=49)	プラセボ (n=50)	肺血管抵抗 (dyn·sec/cm ⁵)	-209 ± 287	-226 ± 395*	156 ± 353	平均右房圧 (mmHg)	-0.3 ± 5.47	-0.6 ± 4.82	0.2 ± 4.46	平均肺動脈圧 (mmHg)	-3.4 ± 7.86	-5.3 ± 11.44	1.0 ± 7.43	心係数 (L/min/m ²)	0.36 ± 0.571	0.30 ± 0.845*	-0.33 ± 0.649																																																																																																																						
	マシテンタン 3mg (n=47)	マシテンタン 10mg (n=49)	プラセボ (n=50)																																																																																																																																									
肺血管抵抗 (dyn·sec/cm ⁵)	-209 ± 287	-226 ± 395*	156 ± 353																																																																																																																																									
平均右房圧 (mmHg)	-0.3 ± 5.47	-0.6 ± 4.82	0.2 ± 4.46																																																																																																																																									
平均肺動脈圧 (mmHg)	-3.4 ± 7.86	-5.3 ± 11.44	1.0 ± 7.43																																																																																																																																									
心係数 (L/min/m ²)	0.36 ± 0.571	0.30 ± 0.845*	-0.33 ± 0.649																																																																																																																																									
安全性	<ul style="list-style-type: none"> マシテンタンに対する忍容性は良好であった。 安全性解析対象例^{注1)} 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。重篤な副作用はマシテンタン3mg群で3.2% (8/250例)、マシテンタン10mg群で4.1% (10/242例)に認められ、マシテンタン3mg群では、右室不全が2例、胆管炎、貧血、黄疸、医薬品副作用、肝損傷、肝酵素上昇、妊娠、肺動脈性肺高血圧症、トランスアミナーゼ上昇がそれぞれ1例、マシテンタン10mg群では貧血、ALT・AST増加、肝機能検査値異常がそれぞれ2例、心房粗動、呼吸不全、心原性ショック、低血圧、急性腎不全、肝炎、月経過多、急性膵炎、再発性膵炎がそれぞれ1例であった。治験薬と関連のある死亡は認められなかった。 <p>注1) 10mg投与群より算出した。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現状況一覧</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">マシテンタン 3mg</th> <th colspan="2">マシテンタン 10mg群</th> <th colspan="2">合計</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>発現率</th> <th>例数</th> <th>発現率</th> <th>例数</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全性解析症例数</td> <td colspan="2">250例</td> <td colspan="2">242例</td> <td colspan="2">492例</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数 / 発現率</td> <td>50例</td> <td>20.0%</td> <td>56例</td> <td>23.1%</td> <td>106例</td> <td>21.5%</td> </tr> <tr> <td>副作用発現件数</td> <td colspan="2">93件</td> <td colspan="2">122件</td> <td colspan="2">215件</td> </tr> <tr> <td>主な副作用 (各群 0.5% 以上)</td> <td>例数</td> <td>発現率</td> <td>例数</td> <td>発現率</td> <td>例数</td> <td>発現率</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">神経系障害</td> <td>頭痛</td> <td>10 4.0%</td> <td>12 5.0%</td> <td>22 4.5%</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>7 2.8%</td> <td>6 2.5%</td> <td>13 2.6%</td> </tr> <tr> <td>片頭痛</td> <td>0</td> <td>2 0.8%</td> <td>2 0.4%</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">臨床検査</td> <td>肝機能検査異常</td> <td>2 0.8%</td> <td>5 2.1%</td> <td>7 1.4%</td> </tr> <tr> <td>ALT 増加</td> <td>1 0.4%</td> <td>3 1.2%</td> <td>4 0.8%</td> </tr> <tr> <td>AST 増加</td> <td>2 0.8%</td> <td>2 0.8%</td> <td>4 0.8%</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット減少</td> <td>1 0.4%</td> <td>2 0.8%</td> <td>3 0.6%</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>0</td> <td>2 0.8%</td> <td>2 0.4%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">血液及びリンパ系障害</td> <td>貧血</td> <td>4 1.6%</td> <td>9 3.7%</td> <td>13 2.6%</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>1 0.4%</td> <td>5 2.1%</td> <td>6 1.2%</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>末梢性浮腫</td> <td>6 2.4%</td> <td>6 2.5%</td> <td>12 2.4%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td> <td>医薬品副作用</td> <td>2 0.8%</td> <td>0</td> <td>2 0.4%</td> </tr> <tr> <td>鼻閉</td> <td>4 1.6%</td> <td>2 0.8%</td> <td>6 1.2%</td> </tr> <tr> <td>呼吸困難</td> <td>1 0.4%</td> <td>2 0.8%</td> <td>3 0.6%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">胃腸障害</td> <td>鼻出血</td> <td>3 1.2%</td> <td>0</td> <td>3 0.6%</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>1 0.4%</td> <td>2 0.8%</td> <td>3 0.6%</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>0</td> <td>2 0.8%</td> <td>2 0.4%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">血管障害</td> <td>消化不良</td> <td>2 0.8%</td> <td>0</td> <td>2 0.4%</td> </tr> <tr> <td>低血圧</td> <td>4 1.6%</td> <td>4 1.7%</td> <td>8 1.6%</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td>発疹</td> <td>2 0.8%</td> <td>1 0.4%</td> <td>3 0.6%</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td>右室不全</td> <td>2 0.8%</td> <td>0</td> <td>2 0.4%</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td>黄疸</td> <td>2 0.8%</td> <td>0</td> <td>2 0.4%</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	マシテンタン 3mg		マシテンタン 10mg群		合計		例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	安全性解析症例数	250例		242例		492例		副作用発現例数 / 発現率	50例	20.0%	56例	23.1%	106例	21.5%	副作用発現件数	93件		122件		215件		主な副作用 (各群 0.5% 以上)	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	神経系障害	頭痛	10 4.0%	12 5.0%	22 4.5%	浮動性めまい	7 2.8%	6 2.5%	13 2.6%	片頭痛	0	2 0.8%	2 0.4%	臨床検査	肝機能検査異常	2 0.8%	5 2.1%	7 1.4%	ALT 増加	1 0.4%	3 1.2%	4 0.8%	AST 増加	2 0.8%	2 0.8%	4 0.8%	ヘマトクリット減少	1 0.4%	2 0.8%	3 0.6%	ヘモグロビン減少	0	2 0.8%	2 0.4%	血液及びリンパ系障害	貧血	4 1.6%	9 3.7%	13 2.6%	血小板減少症	1 0.4%	5 2.1%	6 1.2%	一般・全身障害及び投与部位の状態	末梢性浮腫	6 2.4%	6 2.5%	12 2.4%	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	医薬品副作用	2 0.8%	0	2 0.4%	鼻閉	4 1.6%	2 0.8%	6 1.2%	呼吸困難	1 0.4%	2 0.8%	3 0.6%	胃腸障害	鼻出血	3 1.2%	0	3 0.6%	悪心	1 0.4%	2 0.8%	3 0.6%	腹痛	0	2 0.8%	2 0.4%	血管障害	消化不良	2 0.8%	0	2 0.4%	低血圧	4 1.6%	4 1.7%	8 1.6%	皮膚及び皮下組織障害	発疹	2 0.8%	1 0.4%	3 0.6%	心臓障害	右室不全	2 0.8%	0	2 0.4%	肝胆道系障害	黄疸	2 0.8%	0	2 0.4%
投与群	マシテンタン 3mg		マシテンタン 10mg群		合計																																																																																																																																							
	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率																																																																																																																																						
安全性解析症例数	250例		242例		492例																																																																																																																																							
副作用発現例数 / 発現率	50例	20.0%	56例	23.1%	106例	21.5%																																																																																																																																						
副作用発現件数	93件		122件		215件																																																																																																																																							
主な副作用 (各群 0.5% 以上)	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率																																																																																																																																						
神経系障害	頭痛	10 4.0%	12 5.0%	22 4.5%																																																																																																																																								
	浮動性めまい	7 2.8%	6 2.5%	13 2.6%																																																																																																																																								
	片頭痛	0	2 0.8%	2 0.4%																																																																																																																																								
臨床検査	肝機能検査異常	2 0.8%	5 2.1%	7 1.4%																																																																																																																																								
	ALT 増加	1 0.4%	3 1.2%	4 0.8%																																																																																																																																								
	AST 増加	2 0.8%	2 0.8%	4 0.8%																																																																																																																																								
	ヘマトクリット減少	1 0.4%	2 0.8%	3 0.6%																																																																																																																																								
	ヘモグロビン減少	0	2 0.8%	2 0.4%																																																																																																																																								
血液及びリンパ系障害	貧血	4 1.6%	9 3.7%	13 2.6%																																																																																																																																								
	血小板減少症	1 0.4%	5 2.1%	6 1.2%																																																																																																																																								
一般・全身障害及び投与部位の状態	末梢性浮腫	6 2.4%	6 2.5%	12 2.4%																																																																																																																																								
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	医薬品副作用	2 0.8%	0	2 0.4%																																																																																																																																								
	鼻閉	4 1.6%	2 0.8%	6 1.2%																																																																																																																																								
	呼吸困難	1 0.4%	2 0.8%	3 0.6%																																																																																																																																								
胃腸障害	鼻出血	3 1.2%	0	3 0.6%																																																																																																																																								
	悪心	1 0.4%	2 0.8%	3 0.6%																																																																																																																																								
	腹痛	0	2 0.8%	2 0.4%																																																																																																																																								
血管障害	消化不良	2 0.8%	0	2 0.4%																																																																																																																																								
	低血圧	4 1.6%	4 1.7%	8 1.6%																																																																																																																																								
皮膚及び皮下組織障害	発疹	2 0.8%	1 0.4%	3 0.6%																																																																																																																																								
心臓障害	右室不全	2 0.8%	0	2 0.4%																																																																																																																																								
肝胆道系障害	黄疸	2 0.8%	0	2 0.4%																																																																																																																																								

MedDRA/J ver.16.0

(6) 治療的使用

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に定め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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

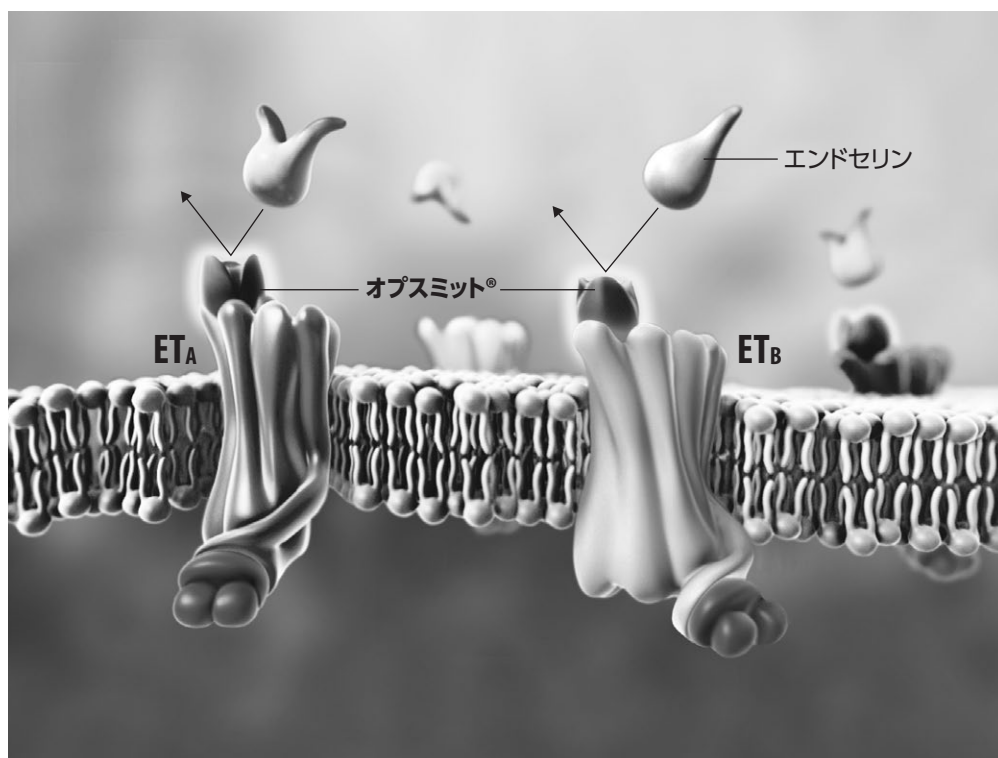
エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン水和物、アンプリセンタン
ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬：シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル
プロスタグランジン I₂ 製剤：エポプロステノールナトリウム
プロスタグランジン I₂ 誘導体制剤：ベラプロストナトリウム、トレプロスチニル
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤：リオシグアト

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エンドセリン (ET-1) 及びその受容体 (ET_A 及び ET_B) は、血管収縮、細胞増殖及び肥大、炎症、線維化など様々な作用を誘発する。肺動脈性肺高血圧症のような病態下では、局所の ET 系がアップレギュレーションされ、血管肥大及び臓器傷害などの病態形成に関与すると考えられている。マシテンタンは、経口投与で有効なエンドセリン受容体に対するデュアルアンタゴニストであり、ET-1 の受容体への結合を阻害する作用を有する。

マシテンタンの作用機序



(2) 薬効を裏付ける 試験成績

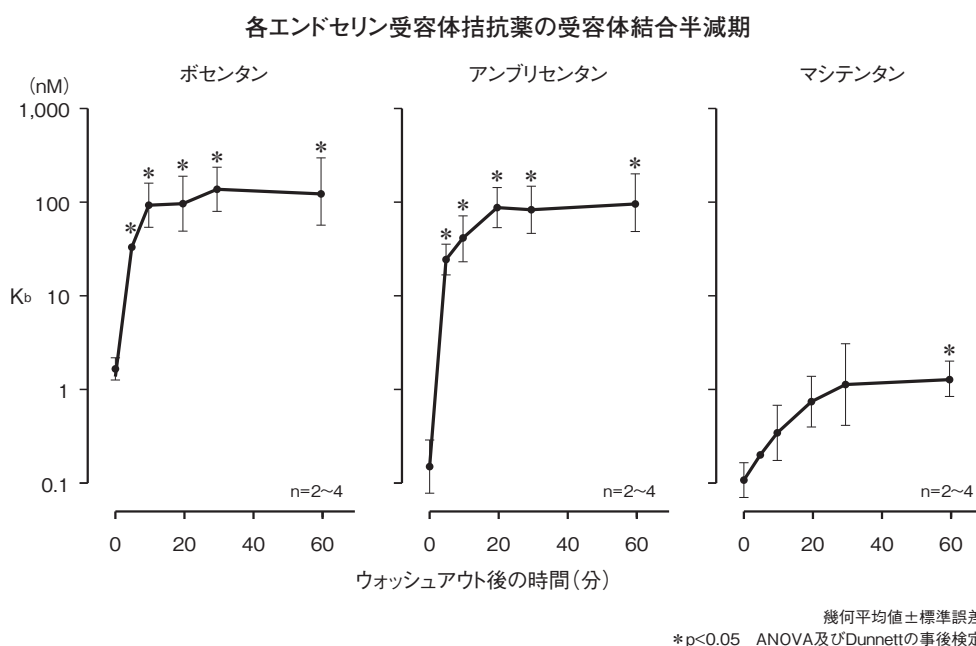
1) ET_A 及び ET_B 受容体への ET-1 結合の阻害 (*in vitro*)^{14, 15)}

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて、ヒト ET_A 及び ET_B 受容体の安定発現細胞を作製し、これらの発現細胞のマイクロソーム膜画分を用いて、放射性ヨウ素標識ヒト ET-1 (¹²⁵I-ET-1) による結合試験を実施した。その結果、マシテンタンは ET_A 及び ET_B 受容体への ¹²⁵I-ET-1 の結合を阻害し、その IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 0.49 ± 0.07nM (n=13) 及び 391 ± 49nM (n=14) を示した。また、同様の方法で活性代謝物の ET_A 及び ET_B 受容体に対する IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) を測定したところ、それぞれ 3.4 ± 0.20nM (n=4) 及び 987 ± 92nM (n=4) であった。

2) ヒト肺動脈平滑筋細胞における受容体解離動態 (*in vitro*)¹⁶⁾

ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞を用いて、 Ca^{2+} 遊離を指標にマシテンタンの阻害能及び受容体解離動態について、他のエンドセリン受容体拮抗薬であるアンプリセンタン及びボセンタンと比較検討した結果、 K_b 幾何平均値 (IC_{50} 値から算出) は、マシテンタンで 0.14nM (n=6)、アンプリセンタンで 0.12nM (n=6)、ボセンタンで 1.1nM (n=6) であった。また、受容体結合の半減期は、ボセンタンで 70 秒、アンプリセンタンで 40 秒であったのに対し、マシテンタンの半減期は 17 分であった。

K_b : 機能試験により算出したリガンドの平衡解離定数



3) 細胞内カルシウム濃度上昇の阻害 (*in vitro*)¹⁷⁾

ヒト ET_A 又は ET_B 受容体を発現する組換え CHO-K1 細胞を用いて、 ET_1 誘発細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に対する、マシテンタンの阻害能を検討した結果、マシテンタンの K_b 幾何平均値 (IC_{50} 値から算出) は ET_A 受容体で 0.81nM (n=8)、 ET_B 受容体で 128nM (n=5) でした。また、活性代謝物では、 K_b 値は ET_A 受容体で 5.5nM (n=5)、 ET_B 受容体で 319nM (n=4) でした。

4) 血管収縮の阻害 (*in vitro*)¹⁴⁾

マシテ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 (ET_A 受容体, n = 3) 及び 5.9 (ET_B 受容体, n = 3) であった。活性代謝物でも同様に試験したところ、 pA_2 の値は、6.7 (ET_A 受容体, n=3) 及び 5.5 (ET_B 受容体, n=3) であった。

pA_2 : アゴニスト濃度-反応曲線を 2 倍高濃度側に平行移動させるのに必要なアンタゴニストのモル濃度の負の対数値

5) 病態モデルに対する作用 (*in vivo*)

①肺高血圧モデル (ラット)^{14,18)}

モノクロタリン投与によって肺高血圧を誘発したラットにマシテンタン (0.3 ~ 30mg/kg) を単回経口投与すると、心拍数に影響することなく、用量依存的に平均肺動脈圧が低下した。最大有効量 10mg/kg のマシテンタンの投与により、溶媒投与群と比べて平均肺動脈圧は最大で 10mmHg 低下し、その効果は 48 時間持続した。また、モノクロタリンにより誘発した肺動脈肥大 (肺動脈外径と比較した内壁厚の増加) 及び右室肥大 (RV/LV+S 比の上昇) は、マシテンタンの反復経口投与により、それぞれ 3mg/kg/ 日以上で用量依存的に抑制された。さらに、生存率に対するマシテンタンの影響を検討するため、ラットにモノクロタリンの単回皮下投与後、マシテンタン (30mg/kg/ 日) を 42 日間経口投与したところ、マシテンタン投与群の生存率は 83% であり、溶媒投与群に比べ有意な改善が認められた ($p=0.002$, log rank 検定)。

RV: 右室重量、LV+S: 左室重量 + 心室中隔重量

②高血圧モデル (ラット)^{14,19)}

1% 食塩水を与えて飼育した Dahl 食塩感受性 (Dahl-S) 高血圧ラット (n=6) 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 (n = 7) にマシテンタンをそれぞれ 0.1、0.3、1、3、10mg/kg 及び 1、3、10mg/kg の用量で単回経口投与した後、平均動脈圧及び心拍数を経時的に測定した。その結果、Dahl-S 高血圧ラットでは用量依存的に平均動脈圧が低下し、1、3 及び 10mg/kg で最大 20 ~ 25mmHg の低下が認められ、DOCA 食塩高血圧ラットでは全ての用量で最大 25mmHg の平均動脈圧の低下が認められた。なお、Dahl-S 高血圧ラット及び DOCA 食塩高血圧ラットのいずれにおいても、心拍数に対する影響は認められなかった。

③肺線維症モデル (ラット)²⁰⁾

プレオマイシン誘発肺高血圧 / 肺線維症ラットに対するマシテンタン (0.3、3、30 及び 100 mg/kg/ 日、n=8 ~ 12) の作用を検討したところ、プレオマイシン投与の前日から 19 日間マシテンタンを経口投与すると、用量依存的に右室肥大 (RV/LV+S) が抑制された。また、マシテンタン 30 及び 100mg/kg/ 日群では、コラーゲン沈着のマーカである肺ヒドロキシプロリン含量の抑制も認められた。

6) 組織への移行性²¹⁾

マシテンタンは分配係数 (logD) から組織移行性に優れ、解離定数 (pKa) から細胞膜を通過する非イオン型の割合が高いことが示されている。マシテンタンの pKa は 6.2 であり、生理的 pH の水性環境においては 6% が非イオン型で存在する。マシテンタンはオクタノール：水分配率 800 : 1 であった。

7) 肺組織への分布 (ラット)²²⁾

マイクロオートラジオグラフィ試験において、プレオマイシンを投与して肺高血圧症及び肺線維症を誘発したラット及び正常ラットに ¹⁴C- マシテンタン (400 μ Ci/kg)、¹⁴C- ボセンタン (572 μ Ci/kg) を投与したところ、¹⁴C- マシテンタン投与後の放射能分布量は、正常肺に比べて病態肺の方が多く、¹⁴C- マシテンタン投与後の肺組織全体における放射能分布量は、¹⁴C- ボセンタンに比べて多いことが示された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法
 - (1) 治療上有効な血中濃度
 - (2) 最高血中濃度到達時間
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

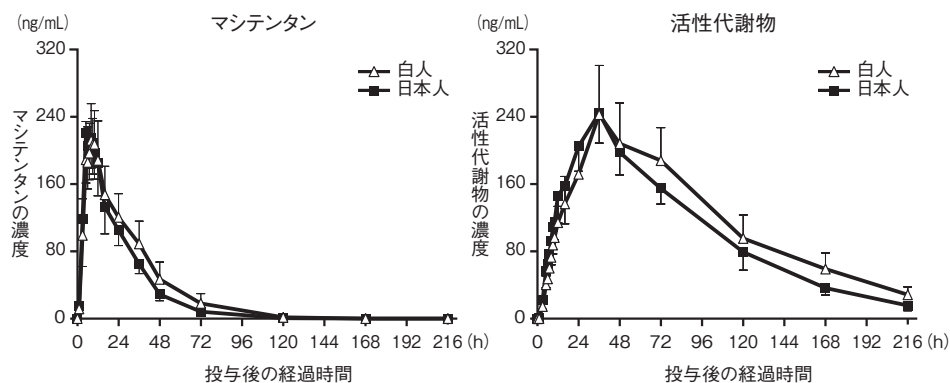
「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

1) 健康成人

① 単回投与（日本人及び外国人データ）^{7,8)}

日本人と白人の健康成人各 10 例にマシテンタン 10mg を空腹時単回経口投与したとき、日本人では、 t_{max} は 5.0 時間、 $t_{1/2}$ は 12.4 時間であった。また、活性代謝物は 36.0 時間で t_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は 41.4 時間であった。単回経口投与時の日本人におけるマシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度推移は、白人における値と大きく異なるものではなかった。

健康成人にマシテンタン 10mg を単回経口投与した時の
血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ



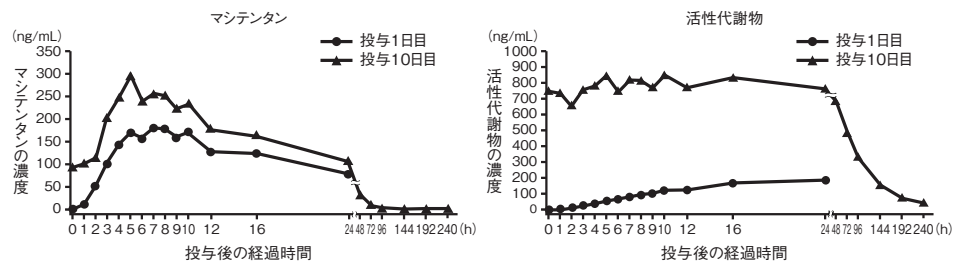
	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
マシテンタン						
日本人	10	239 (210, 272)	5.0 (5.0 - 10.0)	5557 (5120, 6033)	5664 (5232, 6132)	12.4 (10.5, 14.7)
白人	10	224 (193, 260)	8.5 (5.3 - 12.0)	6556 (5234, 8211)	6665 (5326, 8340)	13.8 (11.3, 17.0)
活性代謝物						
日本人	10	242 (218, 270)	36.0 (36.0 - 36.0)	22002 (20089, 24098)	22936 (20828, 25257)	41.4 (38.5, 44.5)
白人	10	237 (197, 284)	36.0 (36.0 - 48.0)	24811 (20937, 29401)	26934 (22513, 32224)	52.6 (47.8, 57.9)

数値は幾何平均値（95% 信頼区間）、 t_{max} は中央値（範囲）

②反復投与（日本人データ）¹⁰

日本人健康成人男性 6 例にマシテンタン 10mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき、マシテンタンの t_{max} は投与 1 日目で 6 時間、10 日目で 5 時間であり、10 日目の AUC_{0-24} は 1 日目の 1.5 倍であった。また、活性代謝物の t_{max} は、1 日目で 24 時間、10 日目で 8.5 時間であり、10 日目の AUC_{0-24} は 1 日目の 7.3 倍であった。なお、マシテンタンの平均血漿中トラフ濃度は 4 日目までに、活性代謝物の平均血漿中トラフ濃度は 7 日目までに定常状態に達した。

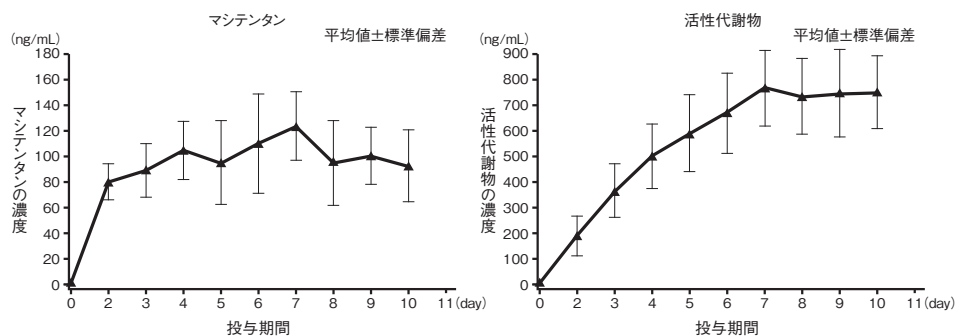
日本人健康成人男性にマシテンタン 10mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ



	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
マシテンタン						
投与1日目	6	193.4 (141.0, 265.3)	6.00 (5.00 - 8.00)	2802.4 (2195.1, 3577.7)	—	—
投与10日目	6	291.2 (220.1, 385.3)	5.00 (5.00 - 10.00)	4190.1 (3426.2, 5124.5)	6359.8 (4943.8, 8181.4)	11.1 (8.8, 13.9)
活性代謝物						
投与1日目	6	173.4 (109.7, 273.9)	24.00 (16.00 - 24.00)	2562.1 (1619.3, 4054.0)	—	—
投与10日目	6	879.2 (780.5, 990.3)	8.50 (4.00 - 16.00)	18684.1 (15971.9, 21856.9)	81684.6 (67156.0, 99356.4)	46.6 (41.7, 52.1)

幾何平均値（95%信頼区間）、 t_{max} は中央値（範囲）

日本人健康成人男性にマシテンタン 10mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際のマシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度推移（トラフ値）

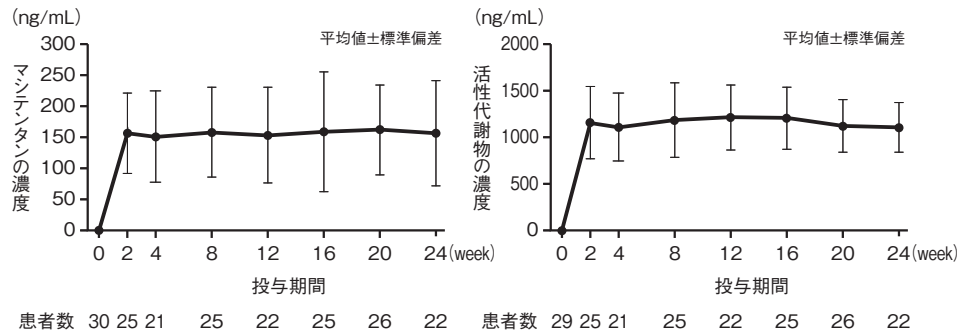


2) 肺動脈性肺高血圧症患者

①日本人データ^{5,6)}

日本人肺動脈性肺高血圧症患者 30 例を対象とした国内第Ⅱ / Ⅲ相オープンラベル試験において、マシテンタン 10mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の 24 週後のマシテンタン及び代謝活性物の血漿中濃度のトラフ値の平均値は、それぞれ 156 ± 85.0 及び 1100 ± 265ng/mL であり、投与開始 24 週までのマシテンタン及び代謝活性物の血漿中濃度のトラフ値に大きな変化は認められなかった。

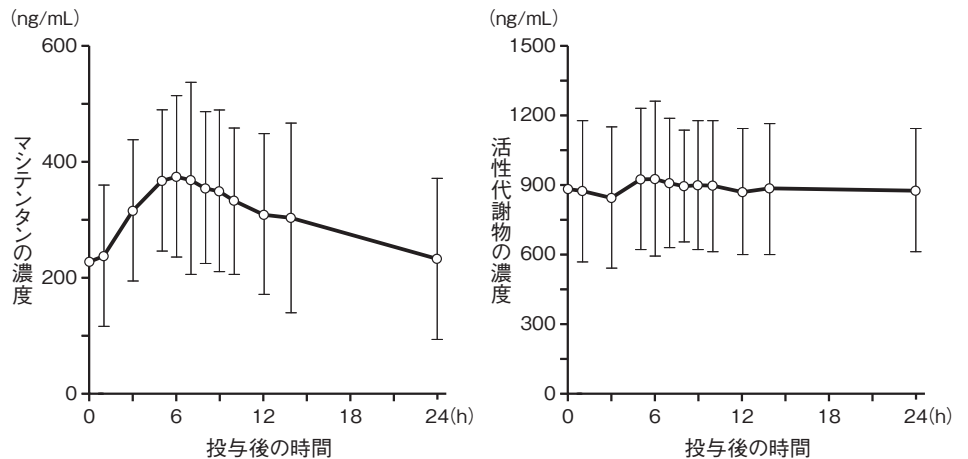
マシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度の推移 (トラフ値)



②外国人データ²³⁾

外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験の継続投与試験に参加した患者 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った。

4 週間以上投与した時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



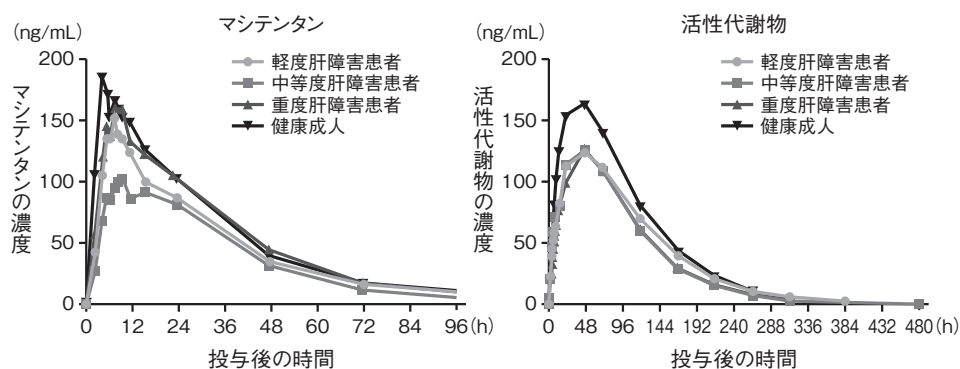
	例数	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)
マシテンタン	20	6613.3 (5440.4, 8038.9)	402.4 (337.7, 479.4)	6.5 (5.0 - 14.0)
活性代謝物	20	20367.4 (17734.8, 23390.8)	998.6 (877.6, 1136.4)	6.5 (5.0 - 24.0)

数値は幾何平均値 (95%信頼区間)、t_{max} は中央値 (範囲)

3) 肝機能障害患者（外国人データ）^{24, 25)}

外国人の軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝障害患者及び健康成人計 31 例にマシテンタン 10mg を単回経口投与し、マシテンタン及び血中代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、肝障害患者におけるマシテンタン及び活性代謝物の AUC_{0-∞} は、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。

肝機能障害患者における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



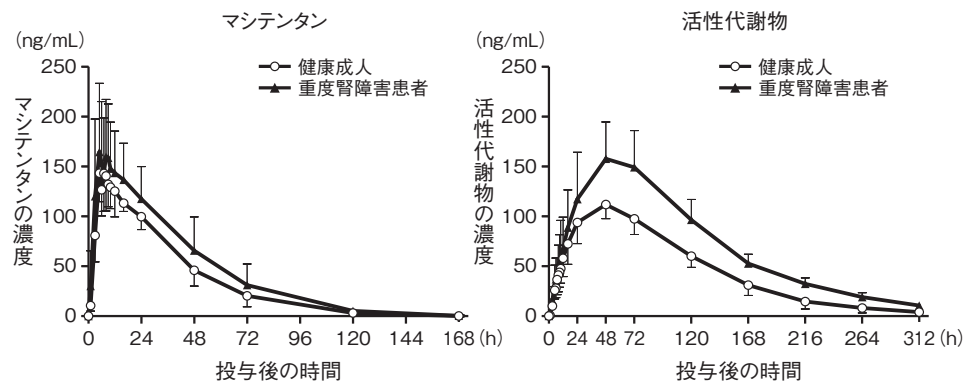
	例数	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
マシテンタン					
軽度肝障害患者	7	4647.85 (3443.92, 6272.64)	151.77 (115.82, 198.86)	17.21 (13.85, 21.39)	8.00 (6.00 - 10.00)
中等度肝障害患者	8	3882.42 (3229.65, 4667.13)	103.53 (86.85, 123.42)	16.61 (15.71, 17.57)	10.00 (6.00 - 16.00)
重度肝障害患者	8	5514.77 (4166.16, 7299.92)	160.86 (119.76, 216.07)	20.72 (14.98, 28.67)	9.00 (6.00 - 10.00)
健康成人	8	5889.85 (4840.58, 7166.57)	197.46 (165.11, 236.16)	19.61 (15.46, 24.86)	5.50 (5.00 - 12.00)
活性代謝物					
軽度肝障害患者	7	16175.05 (11310.43, 23131.93)	117.14 (83.28, 164.78)	53.03 (45.41, 61.94)	48.00 (24.00 - 72.00)
中等度肝障害患者	8	14950.63 (12730.69, 17557.68)	124.20 (106.31, 145.10)	46.93 (42.86, 51.39)	48.00 (24.00 - 48.00)
重度肝障害患者	8	14816.07 (10888.87, 20159.65)	120.12 (90.84, 158.83)	54.44 (41.96, 70.64)	48.00 (48.00 - 72.00)
健康成人	8	20014.00 (15844.86, 25280.14)	157.73 (121.77, 204.32)	52.01 (46.21, 58.55)	48.00 (24.00 - 72.00)

幾何平均値（95% 信頼区間）、t_{max} は中央値（範囲）

4) 腎機能障害患者（外国人データ）^{25, 26)}

外国人の重度腎障害患者（CL_r = 15 ~ 29mL/分）及び健康成人の各 8 例にマシテンタン 10mg を単回経口投与したとき、マシテンタンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は健康成人よりも重度腎障害患者でそれぞれ 11% 及び 24% 高く、活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は健康成人よりも重度腎障害患者でそれぞれ 39% 及び 58% 高いことが示された。また、マシテンタンの t_{1/2} は重度腎障害患者で 10% 未満の延長でほとんど変化しなかったのに対し、活性代謝物の t_{1/2} は重度腎障害患者で約 32% の延長が認められた。

腎機能障害患者における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



	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
マシテンタン						
健康成人	8	157.3 (130.1, 190.1)	7.0 (5.0 - 12.0)	5626.0 (4923.1, 6429.3)	5711.3 (5031.2, 6483.3)	17.7 (16.1, 19.6)
重度腎障害患者	8	174.7 (127.6, 239.0)	6.5 (3.0 - 16.0)	6950.7 (5066.3, 9535.8)	7058.1 (5135.5, 9700.6)	19.1 (17.1, 21.4)
活性代謝物						
健康成人	8	112.9 (101.2, 125.9)	48 (24 - 72)	13959.0 (12123.4, 16072.6)	14237.1 (12248.3, 16548.9)	46.4 (39.9, 54.0)
重度腎障害患者	8	157.2 (124.3, 198.7)	48 (24 - 72)	21517.2 (17693.5, 26167.3)	22512.2 (18800.5, 26956.6)	61.4 (55.5, 67.9)

幾何平均値 (95% 信頼区間)、t_{max} は中央値 (範囲)

(4) 中毒域

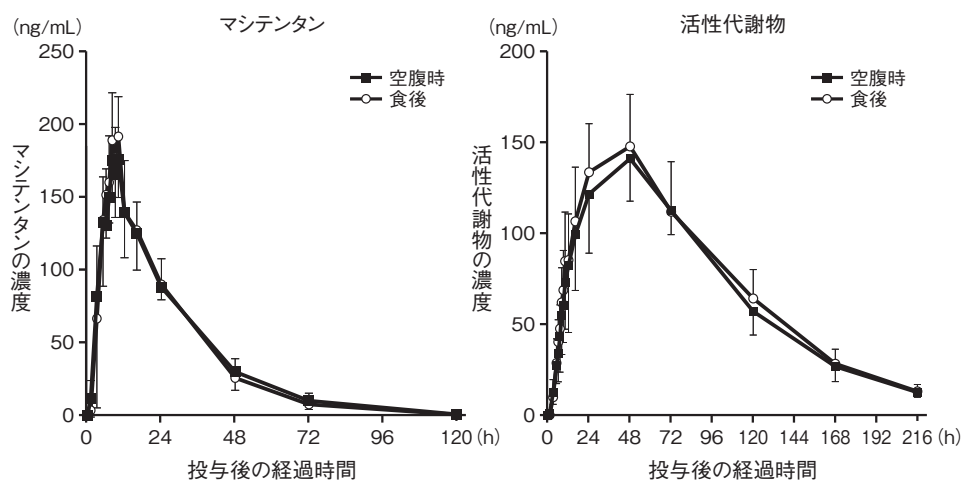
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)²⁷⁾

外国人健康成人男性 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とき、空腹時投与では、マシテンタン及び活性代謝物の濃度はそれぞれ投与後 10 及び 48 時間で C_{max} に到達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ約 14 及び 44 時間であった。食後投与においても、マシテンタン及び活性代謝物の薬物動態パラメータ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。

食後又は空腹時に単回経口投与した時の
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



	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
マシテンタン						
空腹時	10	182 (153, 216)	10.0 (8.0 - 12.0)	4740 (4152, 5412)	4873 (4259, 5575)	14.0 (12.7, 15.6)
食後	10	196 (169, 226)	8.5 (5.0 - 10.6)	4644 (4203, 5132)	4737 (4294, 5227)	12.8 (11.6, 14.1)
活性代謝物						
空腹時	10	143 (129, 159)	48.0 (24.0 - 72.0)	14771 (13355, 16337)	15569 (14064, 17235)	44.3 (40.8, 48.2)
食後	10	149 (132, 168)	48.0 (24.0 - 48.0)	15490 (13558, 17698)	16273 (14239, 18598)	41.6 (37.7, 45.8)

数値は幾何平均値(95%信頼区間、 t_{max} は中央値(範囲))

2) 併用薬の影響

①ワルファリン(外国人データ)²⁸⁾

外国人健康成人男性 14 例を対象に、マシテンタン 10mg とワルファリン 25mg の併用投与を行った。マシテンタン及び活性代謝物の血漿中トラフ濃度は、ワルファリンの影響を受けることなく安定していた。また、R-/S-ワルファリンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比(併用/単独)は、S-ワルファリンが 0.94 (90%信頼区間: 0.85 ~ 1.04) 及び 1.01 (90%信頼区間: 0.96 ~ 1.05)、R-ワルファリンが 0.97 (90%信頼区間: 0.92 ~ 1.03) 及び 1.00 (90%信頼区間: 0.94 ~ 1.05) であり、生物学的同等性の範囲内 (90%信頼区間: 0.80 ~ 1.25) であった。以上の結果から、マシテンタン及びワルファリンは、それぞれの薬物動態に影響を与えないことが示された。

②シルデナフィル (外国人データ)²⁹⁾

外国人健康成人男性 12 例を対象に、マシテンタン 10mg とシルデナフィル 20mg の併用投与を行った。マシテンタンの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均比 (併用/単独) は、0.99 (90%信頼区間: 0.92 ~ 1.06) 及び 1.06 (90%信頼区間: 1.01 ~ 1.12) であり、生物学的同等性の範囲内 (90%信頼区間: 0.80 ~ 1.25) であった。一方、マシテンタンの活性代謝物の C_{max} はシルデナフィルとの併用により減少したが (幾何平均比 0.82、90%信頼区間: 0.76 ~ 0.89)、 AUC_{0-24} は生物学的同等性の範囲内であった (幾何平均比 0.85、90%信頼区間: 0.80 ~ 0.91)。また、マシテンタン併用下のシルデナフィルの C_{max} 及び AUC_{0-24} は単独投与時に比べ高値であったが (幾何平均比 1.26 及び 1.15、90%信頼区間: 1.07 ~ 1.48 及び 0.94 ~ 1.41)、代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24} は生物学的同等性の範囲内であった (幾何平均比 1.10 及び 1.08、90%信頼区間: 0.99 ~ 1.22 及び 0.96 ~ 1.22)。以上の結果から、マシテンタン及びシルデナフィルは、それぞれの薬物動態に影響を与えないことが示された。

③ケトコナゾール (外国人データ)^{30, 31)}

「VIII-7. 相互作用」の項参照

④シクロスポリン (外国人データ)^{32, 33)}

外国人健康成人男性 10 例を対象に、マシテンタン 10mg 反復投与時にシクロスポリン 100mg の併用投与を行った。マシテンタンの AUC_{0-24} 及び C_{trough} は単独投与時に比べ増加したが (幾何平均比 1.10 及び 1.38、90%信頼区間: 0.91 ~ 1.33 及び 1.06 ~ 1.81)、活性代謝物の AUC_{0-24} 及び C_{trough} は生物学的同等性の範囲内 (90%信頼区間: 0.80 ~ 1.25) であった (幾何平均比 0.97 及び 1.02、90%信頼区間: 0.85 ~ 1.11 及び 0.87 ~ 1.19)。

⑤リファンピシン (外国人データ)^{32, 33)}

「VIII-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション)
解析により判明した薬物
体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人を対象としたマシテンタン経口投与時のマシテンタン及び活性代謝物の定常状態での血漿中濃度推移は、ラグタイム、一次吸収及び一次消失過程を含む 1-コンパートメントモデルにより適切に表すことができた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

薬理的薬物動態コンピュータモデルを用いてシミュレーションした結果、マシテンタンの経口バイオアベイラビリティは幾何平均で 74% (95%信頼区間: 72 ~ 77%) と推定された。

<参考: イヌにおける経口バイオアベイラビリティ>³⁴⁾

ビーグル犬にマシテンタンを 0.3 ~ 30mg/kg 単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは、全用量で約 80% であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

〈参考:ラット及びイヌにおける全身血漿クリアランス〉^{34,35)}

Wistarラット及びビーグル犬にマシテンタン0.1～3mg/kgを静脈内投与し、算出した血漿クリアランスは、ラットで6.5～8.2mL/min・kg、イヌで4.6～5.7mL/min・kgであり、全身血漿クリアランスはいずれの動物種においても肝血流量の約20%であった。

(6) 分布容積(外国人データ)³⁶⁾

マシテンタン経口投与時の外国人健康成人におけるマシテンタン及び活性代謝物の定常状態での見かけ上の分布容積(V_{ss}/F)は、それぞれ約50及び40Lであった。V_{ss}/Fが総体水分量を上回った。

(7) 血漿蛋白結合率(in vitro)³⁷⁾

In vitro試験において、血漿タンパク結合率はマシテンタンで99%以上、活性代謝物で99.5%であった。また、マシテンタンとヒト血清アルブミン及びα1-酸性糖タンパク質との結合試験では、両血漿タンパクへの平均結合率はそれぞれ98.9%及び91.6%であった。

3. 吸収(外国人データ)³⁸⁾

外国人健康成人男性に¹⁴C-マシテンタン10mgを単回経口投与したとき、血漿中及び全血中総放射能濃度は、それぞれ約12時間後(C_{max}の幾何平均値:235ng Eq/mL)及び14時間後(C_{max}の幾何平均値:131ng Eq/mL)に最高値に達した。血漿中総放射能のC_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-∞}は、全血中総放射能に比べそれぞれ約80%、96%及び105%高かった。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考:ラットにおける脳への移行性〉³⁹⁾

白色及び有色の雄ラットに¹⁴C-マシテンタン3mgを単回経口投与したとき、投与後2時間、8時間及び1日目におけるマシテンタンの脳中放射能濃度は血漿中濃度より低かった。

ラットにおけるマシテンタンの脳及び血漿中放射能濃度(μg eq./g)

組織・臓器	2時間	8時間	1日	3日	7日	14日	28日
脳	0.054	0.083	0.022	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
血漿	2.86	4.00	0.351	0.025	0.007	ND	ND

ND: 検出せず、BLQ: 定量下限未満

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

〈参考:ラットにおける乳汁への移行性〉⁴⁰⁾

分娩後約10日目の雌Wistarラットに¹⁴C-マシテンタン3mg/kgを単回経口投与したとき、試料採取期間を通して乳汁及び血漿のいずれにおいても放射能が検出された。乳汁及び血漿中の総放射能濃度は投与後4時間に最高値に達し、ラットにおけるマシテンタンの薬物動態プロファイルと一致していた。投与後24時間までにおける乳汁中の総放射能濃度は血漿中濃度を下回り、乳汁中/血漿中濃度比は0.32～0.57の範囲であったが、その後上昇し、投与後96時間で最高値2.0に達した。

授乳中ラットにおけるマシテンタンの乳汁及び血漿中総放射能濃度と比率

	1時間	4時間	8時間	24時間	48時間	96時間*2
総放射能濃度*1						
乳汁	530 ± 362	1300 ± 17	1230 ± 162	273 ± 100	71.8 ± 22.5	10.3
血漿	1490 ± 597	2810 ± 227	2230 ± 497	598 ± 106	78.4 ± 32.9	5.10
乳汁/血漿比	0.32 ± 0.14	0.47 ± 0.04	0.57 ± 0.17	0.46 ± 0.14	0.95 ± 0.13	2.0

*1 n=3、平均値±標準偏差 (ng eq./g)

*2 n=2

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考:ラットにおけるその他の組織への移行性〉⁴¹⁾

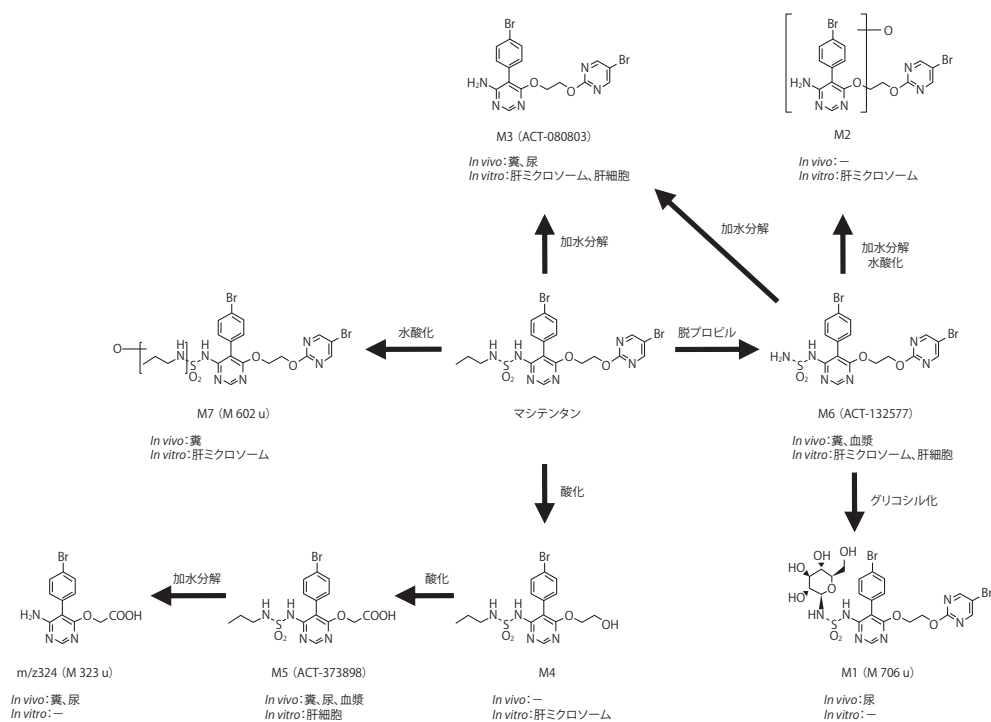
白色及び有色の雄ラットに¹⁴C-マシテンタンを3mg/kgの用量で単回経口投与後、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて各種臓器における放射能の経時的推移をモニターしたところ、放射能は速やかに吸収され、広範囲に分布がみられた。ほとんどの試料採取時点において、放射能濃度が高かった組織は肝臓、腎皮質、血漿、血液及び肺で、放射能濃度が低かった組織は水晶体本体、脊髄、白色脂肪、精巣及び精嚢であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ)⁴²⁾

マシテンタンは、CYPによる2つの代謝経路によって代謝される。1つは、スルファミドプロピル鎖が異なる炭素原子で水酸化され、薬理活性を有するM6 (ACT-132577)及びM7が生成する経路であり、もう1つは、エチレングリコールリンカーが酸化的に開裂してカルボン酸体M5 (ACT-373898)が生成する経路である。M6はグルコース抱合を受けてM1を生成し、M5は加水分解されてm/z 324を生成する。マシテンタン及びM6はいずれも非酵素的に加水分解され、アミノピリジン体であるM3 (ACT-080803)を生成する。

マシテンタンの推定代謝経路 (ヒト)



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

〈参考:in vitroのデータ〉⁴³⁾

遺伝子組換えヒトCYP酵素を用いたin vitro試験により、CYP3A4及びCYP2C19がマシテンタンからM6への変換過程を触媒することが明らかとなり、マシテンタンの代謝にはCYP3A4が大きく関与していることが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	<p>〈参考: <i>in vitro</i> のデータ⁴⁴⁾</p> <p>ヒト血液中で特定されている2種類の代謝物 (M6及びM5) のうち、M6はET_A及びET_Bの両受容体に拮抗作用を示すのに対し、M5はET受容体に拮抗作用を示さないことが<i>in vitro</i>試験により明らかになった。</p> <p>M6のET_A及びET_B受容体拮抗作用のIC₅₀値(平均値±標準誤差)は、それぞれ3.4±0.20及び987±92nMであり、マシテンタンに比べET_A受容体で約8分の1、ET_B受容体で約2分の1の活性を示した。</p>
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	尿中及び糞中に排泄される。
(2) 排泄率(外国人データ) ⁴⁵⁾	<p>外国人健康成人6例に¹⁴C-マシテンタン10mgを単回経口投与したとき、試験終了時まで尿中に排泄された放射能は投与量の49.7±3.9%、糞中に排泄された放射能は23.9±4.8%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。</p>
(3) 排泄速度(外国人データ) ^{38), 45)}	<p>外国人健康成人6例に¹⁴C-マシテンタン10mgを単回経口投与したとき、放射能の尿中排泄のほとんどは1日目から5日目(0～120時間)までに、糞中排泄は1日目から7日目(0～168時間)までに認められた。13日目(288～312時間)に排泄された放射能は尿中及び糞中のいずれでも、すべての被験者で投与量の0.1～0.2%であった。</p>
7. トランスポーターに関する情報(<i>in vitro</i> 、外国人データ) ⁴⁶⁾	<p>マシテンタン及び活性代謝物の肝臓及び腎臓の細胞の取込みに関与する輸送タンパク(OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2及びNTCP)、並びに、排出に関与する輸送タンパク(P-gp/MDR-1、BSEP、BCRP、MATE1及びMATE2-K)に対する<i>in vitro</i>試験における阻害作用を表に示す。</p> <p>CHO細胞を用いた細胞内取込み試験の結果、主に受動拡散によるものであり、マシテンタン及びM6の血漿中非結合型薬物濃度と細胞内非結合型薬物濃度はほぼ同等であると考えられる。健康成人にマシテンタン30mgを経口投与したときのマシテンタン及びM6の血漿中非結合型薬物濃度は5.36nM及び17.6nMであり、<i>in vitro</i>試験で得られたIC₅₀値よりも非常に低い値であった。したがって、マシテンタン30mgまでの経口投与においては、これらの輸送タンパクに依存する薬物との併用において薬物間相互作用が発現する可能性は低いと考えられるが、その経口吸収が消化管に局在するBCRPに依存する薬物との薬物間相互作用については発現の可能性を否定できない。また、OATP 過剰発現細胞を用いた試験において、マシテンタン及びM6の肝臓における取込みはOATPに依存しないことが明らかとなり、OATP阻害剤との併用において薬物間相互作用は発現しないと考えられる。</p>

ヒト輸送タンパクに対するマシテンタン及び活性代謝物の IC₅₀ 値 (μM)

輸送タンパク	基質	マシテンタン	M6
P-gp/MDR-1	digoxin	> 100	ca. 100
OATP1B1	atorvastatin	6.9	21
OATP1B3	estrone-3-sulfate	14	56
OAT1	p-aminohippurate	3.7	4.7
OAT3	furosemide	0.7	1.5
OCT1	MPP+	> 100	> 100
OCT2	MPP+	> 100	> 100
MATE1	metformin	30	> 100
MATE2K	ASP	> 100	> 100
BCRP	cladribine	1.0	5.7
BSEP	taurocholic acid	18	50
NTCP	taurocholic acid	19	14

P-gp/MDR-1: P-糖タンパク/多剤耐性タンパク-1、OATP: 有機アニオン輸送ポリペプチド、OAT: 有機アニオン輸送体、OCT: 有機カチオン輸送体、MATE: 多剤排出輸送体、BCRP: 乳ガン耐性タンパク、BSEP: 胆汁酸塩排出ポンプ、NTCP: ナトリウム依存性タウロコール酸共輸送ポリペプチド、MPP⁺: 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide、ASP: 4-(4-dimethylaminostyryl)-N-methyl pyridinium

8. 透析等による除去率

該当資料なし

〈参考〉

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照。]
- (2) 重度の肝障害のある患者〔使用経験がない。また、類薬において重篤な肝障害の報告がある。]
- (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〔相互作用〕の項参照。]
- (4) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1) ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験^{47)・49)}において、マシテンタン低用量～高用量で催奇形性又は胎児への異常所見が認められたことから設定した(「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。
- (2) 外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験^{24)・25)}において、マシテンタン10mg単回経口投与後の薬物動態パラメータは、軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)又は重度(Child-Pugh分類C)の肝障害患者と健康成人の間で臨床的に意味のある違いはなく、肝障害患者において予測できない新たな有害事象も認められなかった。しかしながら、国内外における第Ⅱ相以降の臨床試験において、重度の肝障害患者は対象から除外されており、重度の肝障害を有する肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者に対する本剤の使用経験はない。一方、他のエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)では、重篤な肝障害が起こることが報告されている。したがって、重度の肝障害を有する患者に本剤を投与した場合、肝障害に関連した有害事象が発生する可能性が考えられることから設定した。
- (3) 強いCYP3A4誘導剤との併用により、本剤の血中濃度低下に伴って本剤の効果が減弱するおそれがあることから併用禁忌とした(「Ⅷ-7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照)。
- (4) 本剤及び本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を発現する可能性が考えられることから、一般的注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. WHO機能分類クラスⅡにおける有効性及び安全性は確立していない。
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。

(解説)

- (1) PAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(プラセボを対照とした二重盲検比較試験)^{3)・4)}及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験^{5)・6)}で組み入れられたWHO機能分類クラスⅠの患者は極めて少数であることから設定した。
- (2) PAH治療に関する一般的注意事項として設定した。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。

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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〔使用経験がない。「重要な基本的注意」の項参照。〕
- (2) 透析中の患者〔使用経験がない。〕
- (3) 重度の貧血のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照。〕
- (4) 低血圧の患者〔「重要な基本的注意」の項参照。〕

（解説）

- (1) 国内外における第Ⅱ相以降の臨床試験において、AST 又は ALT が上昇している患者は対象から除外されており、AST 又は ALT 上昇例に対する本剤の使用経験がない。したがって、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倍を超える患者に本剤を投与する場合には、慎重な投与が必要であることから設定した（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）。
- (2) 透析患者は本剤の臨床試験に組み入れられておらず、安全性の情報が限られていることから設定した。
- (3) 貧血は本剤を含む ERA の副作用として既知の事象であり、重度の貧血のある患者に本剤を投与した場合、貧血が悪化するおそれがある。
また、国内外の臨床試験において、重度のヘモグロビン減少を有する患者は組み入れられておらず、安全性の情報が限られていることから設定した（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）。
- (4) 本剤は血管拡張作用を有しており、低血圧の患者においては、さらに低血圧を悪化させるおそれがあることから設定した。（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）。

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

- (1) 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。〔「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。〕
 1. 妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性
 2. 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
- (2) 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行うこと。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、本剤投与を中止すること。〔「慎重投与」の項参照。〕
- (3) 本剤の投与により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。〔「慎重投与」の項参照。〕
- (4) 肺静脈閉塞性疾患患者において、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ため、本剤を投与しないことが望ましい。また、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。
- (5) 重度の腎障害のある患者では、本剤の投与により低血圧及び貧血が起こる可能性があるため、血圧及びヘモグロビンの測定を考慮すること。
- (6) 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。〔「慎重投与」の項参照。〕

(解説)

- (1) ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験^{47)・49)}において、マシテンタン低用量～高用量で催奇形性又は胎児への異常所見が認められた（「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。また、一般的にPAH患者が妊娠して出産した場合、母体死亡率が高いことから設定した。
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与禁忌であるため（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）、妊娠可能な女性患者に対して本剤の投与を開始する場合、本剤投与中及び投与中止後1カ月間は適切な避妊指導のもと避妊を行う必要がある。さらに、本剤投与開始前及び投与中は1カ月に1回妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認すること。
- (2) PAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験^{3,4)}において、肝機能異常に関連した有害事象の発現頻度はプラセボ群で16.1%（40/249例）であったのに対し、マシテンタン10mg群では9.5%（23/242例）であり、本剤投与により肝機能異常が発生する可能性は低いと考えられる。しかしながら、他のERAでは重篤な肝障害が起こることが報告されていることから設定した（「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）。
したがって、本剤の投与を開始する前には必ず肝機能検査を実施し、投与の可否を検討すること。また、本剤投与中においても、必要に応じて肝機能検査を定期的に行うこと。投与の中止又は継続を検討すること。さらに、本剤投与中に臨床的に顕著なAST及びALT値の上昇に伴い、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。

- (3) PAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験^{3,4)}において、貧血及びヘモグロビン減少に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群が4.8%(12/249例)であったのに対し、マシテンタン3mg群では11.2%(28/250例)、マシテンタン10mg群では15.7%(38/242例)と用量依存的に高かったことから設定した。なお、同試験において、ヘモグロビン減少はマシテンタン3mg及び10mg投与開始後3カ月以内に発現することが示された。PAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験^{3,4)}及びその継続投与試験²³⁾を併合したデータでは、貧血/ヘモグロビン減少関連有害事象の発現頻度はマシテンタン投与開始30カ月後までは経時的に漸増し、以降は一定になることが確認されている。したがって、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推奨される(「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照)。
- (4) 肺静脈閉塞性疾患(pulmonary veno-occlusive disease: PVOD)患者においては、血管拡張剤(主にプロスタサイクリン)投与により肺水腫が起こることが報告されており、本剤においても肺血管に対して血管拡張剤と同様の作用をもたらす可能性が考えられる。したがって、PVODには本剤を投与しないことが推奨される。また、本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には、PVODの可能性を考慮するとともに、PVODが疑われた場合には、本剤の投与を中止することとした。
- (5) 外国人の重度腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験^{25, 26)}において、マシテンタン10mg単回経口投与後の収縮期血圧及び拡張期血圧の最大低下量(中央値)はそれぞれ-22.0及び-7.5mmHgであり、健康成人(それぞれ-3.0及び-3.5mmHg)と比較して血圧低下がやや大きい傾向にあった。また、貧血は本剤を含むERAの副作用として既知の事象であり、腎障害に伴う貧血を悪化させるおそれがある。したがって、重度の腎障害のある患者に本剤を投与する場合、低血圧及び貧血が起こる可能性があるため、血圧及びヘモグロビンの測定を考慮することとした。
- (6) PAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験^{3,4)}において低血圧関連の有害事象がプラセボ群では4.4%(11/249例)、マシテンタン3mg群では6.0%(15/250例)、マシテンタン10mg群では7.0%(17/242例)に認められた(「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照)。重篤な有害事象はプラセボ群1.2%(3/249例)に対しマシテンタン併合群で0.6%(3/492例)であったが、マシテンタン10mg群で低血圧による投与中止が1例認められた。なお、潜在的に低血圧リスクが高いと考えられる年齢や腎障害の関連を調べるために、ベースライン時の患者背景ごとに部分集団解析を実施したところ、女性に多く認められたほかは明らかな関連性は示さなかった。以上のことから、本剤の血管拡張作用による低血圧に発現のリスクを考慮し設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A4誘導剤 リファンピシン(リファジン)、 セイヨウオトギリソウ(セント・ ジョーンズ・ワート)含有食品、カル バマゼピン(テグレトール)、 フェニトイン(アレビアチン)、 フェノバルビタール(フェノバル ル)、リファブチン(ミコブチン)	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。「薬物動態」の項 参照。	強いCYP3A4誘導作用により、本剤 の曝露量を減少させる。

(解説)

・強い CYP3A4 誘導剤^{32, 33)}

本剤は主に代謝酵素 CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 誘導剤と相互作用を示す可能性がある。

外国人健康成人男性 10 例を対象に、マシテンタン 10mg 反復投与時に強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン 600mg の併用投与を行ったところ、マシテンタンの AUC_{0-∞} 及び C_{trough} は単独投与時に比べ減少した（幾何平均比 0.21 及び 0.072、90% 信頼区間：0.17～0.26 及び 0.053～0.098）。一方、活性代謝物の C_{trough} は単独投与時に比べ減少したが（幾何平均比 0.83、90% 信頼区間：0.73～0.94）、AUC_{0-∞} は生物学的同等性の範囲内（90% 信頼区間：0.80～1.25）であった（幾何平均比 1.00、90% 信頼区間：0.89～1.12）。以上の結果、リファンピシンと併用した場合のマシテンタンの曝露量がマシテンタン単独投与時と比較して 79% 減少したことから、強い CYP3A4 誘導剤を併用禁忌に設定した。

(2) 併用注意とその理由

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* 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。 [「薬物動態」の項参照。]	強い CYP3A4 阻害作用により、本剤の曝露量を増加させる。
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。

*経口剤、注射剤は国内未発売

(解説)

・強い CYP3A4 阻害剤^{30, 31)}

本剤は主に代謝酵素 CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 阻害剤と相互作用を示す可能性がある。

外国人健康成人男性 12 例を対象に、強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール* 400mg 反復投与時にマシテンタン 10mg の併用投与を行ったところ、マシテンタンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は単独投与時に比べ増加し（幾何平均比 1.28 及び 2.32、90% 信頼区間：1.21～1.35 及び 2.15～2.50）、活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は単独投与時に比べ減少した（幾何平均比 0.49 及び 0.74、90% 信頼区間：0.43～0.56 及び 0.66～0.84）。また、マシテンタン及び活性代謝物の t_{max} は、ケトコナゾールとの併用によりそれぞれ 9 時間から 12 時間及び 48 時間から 72 時間に延長した。以上の結果、ケトコナゾールと併用した場合のマシテンタンの曝露量がマシテンタン単独投与時と比較して約 2 倍に増加したことから、強い CYP3A4 阻害剤を併用注意に設定した。

※国内未発売（経口剤、注射剤）

・CYP3A4 誘導剤

本剤は主に CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 誘導剤と相互作用を示す可能性があることから設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内臨床試験において、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(申請時)。

海外臨床試験において、安全性解析対象症例^{注1)} 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(申請時)。

注1) 海外臨床試験成績の10mg投与群より算出した。

(解説)

PAH患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験^{5,6)}、並びに海外第Ⅲ相試験^{3,4)}のマシテンタン10mg投与群の安全性成績に基づき記載した。これらの臨床試験で認められた副作用については、「Ⅷ-8.(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 貧血(4.0%)^{注2)}: 貧血、ヘモグロビン減少が起こる可能性があるため、定期的な検査及び十分な観察を行い、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、投与中止など適切な処置をとること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照。]

注2) 海外及び国内臨床試験成績の10mg投与群より算出した。

(解説)

PAH患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験において、貧血及びヘモグロビン減少に関連した有害事象が10%以上報告された。海外第Ⅲ相試験^{3,4)}では、重篤となりえるヘモグロビン値8g/dL未満は、プラセボ群で0.0%(0/237例)であったのに対し、マシテンタン3mg群では1.7%(4/241例)、マシテンタン10mg群では3.9%(9/230例)とマシテンタン群で多く報告されていることから、重大な副作用に設定した。

(3) その他の副作用

その他の副作用 ^{注2)}			
	5%以上	0.5%以上5%未満	頻度不明 ^{注3)}
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、胸郭および縦隔障害		鼻閉、呼吸困難	
胃腸障害		悪心/嘔吐、腹痛、下痢	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症/発疹	
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2) 海外及び国内臨床試験成績の10mg投与群より算出した。
注3) 海外及び国内市販後情報からの集積のため、頻度不明とした。

(解説)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験^{5,6)}、並びに海外第Ⅲ相試験^{3,4)}のマシentan 10mg 投与群において発現頻度が0.5%以上の副作用及び海外市販後で集積された副作用である過敏症を設定した。

(4) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一覧

1) PAH患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（申請時）

安全性解析症例数	30例	
副作用発現例数/発現率	21例	70.0%
副作用発現件数	41件	
副作用詳細	例数	発現率
神経系障害		
頭痛	9	30.0%
感覚鈍麻	1	3.3%
臨床検査		
ヘモグロビン減少	1	3.3%
肝機能検査異常	1	3.3%
血液及びリンパ系障害		
貧血	2	6.7%
鉄欠乏性貧血	1	3.3%
汎血球減少症	1	3.3%
一般・全身障害及び投与部位の状態		
浮腫	2	6.7%
末梢性浮腫	2	6.7%
胸痛	1	3.3%
顔面浮腫	1	3.3%
異常感	1	3.3%
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻閉	1	3.3%
胃腸障害		
下痢	1	3.3%
血管障害		
潮紅	7	23.3%
血圧低下	1	3.3%
皮膚及び皮下組織障害		
円形脱毛症	1	3.3%
そう痒症	1	3.3%
感染症及び寄生虫症		
尿路感染	1	3.3%
心臓障害		
動悸	1	3.3%
心室性期外収縮	1	3.3%
筋骨格系及び結合組織障害		
筋痙縮	1	3.3%
関節周囲炎	1	3.3%
眼障害		
眼瞼浮腫	1	3.3%

MedDRA/J ver.16.0

2) PAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（申請時）

投与群	3mg		10mg		合計	
安全性解析症例数	250例		242例		492例	
副作用発現例数/発現率	50例	20.0%	56例	23.1%	106例	21.5%
副作用発現件数	93件		122件		215件	

主な副作用（各群0.5以上）	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率
神経系障害						
頭痛	10	4.0%	12	5.0%	22	4.5%
浮動性めまい	7	2.8%	6	2.5%	13	2.6%
片頭痛	0		2	0.8%	2	0.4%
臨床検査						
肝機能検査異常	2	0.8%	5	2.1%	7	1.4%
ALT増加	1	0.4%	3	1.2%	4	0.8%
AST増加	2	0.8%	2	0.8%	4	0.8%
ヘマトクリット減少	1	0.4%	2	0.8%	3	0.6%
ヘモグロビン減少	0		2	0.8%	2	0.4%
血液及びリンパ系障害						
貧血	4	1.6%	9	3.7%	13	2.6%
血小板減少症	1	0.4%	5	2.1%	6	1.2%
一般・全身障害及び投与部位の状態						
末梢性浮腫	6	2.4%	6	2.5%	12	2.4%
医薬品副作用	2	0.8%	0		2	0.4%
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
鼻閉	4	1.6%	2	0.8%	6	1.2%
呼吸困難	1	0.4%	2	0.8%	3	0.6%
鼻出血	3	1.2%	0		3	0.6%
胃腸障害						
悪心	1	0.4%	2	0.8%	3	0.6%
腹痛	0		2	0.8%	2	0.4%
消化不良	2	0.8%	0		2	0.4%
血管障害						
低血圧	4	1.6%	4	1.7%	8	1.6%
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	2	0.8%	1	0.4%	3	0.6%
心臓障害						
右室不全	2	0.8%	0		2	0.4%
肝胆道系障害						
黄疸	2	0.8%	0		2	0.4%

MedDRA/J ver.16.0

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。

(解説)

高齢者への一般的注意事項として設定した。

PAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験^{3,4)}では、高齢者における呼吸困難及び末梢性浮腫の発現頻度がプラセボ群(11.4%及び18.2%)と比較してマシテンタン群(3mg群:18.2%及び30.3%、10mg群:14.8%及び25.9%)で高かったが、他の有害事象は年齢と発現頻度に明らかな違いは認められなかった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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⁴⁷⁻⁴⁹⁾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、出生児の体重の低値などが報告⁵⁰⁾されている。]
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[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。]

(解説)

(1) ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、マシテンタン低用量～高用量で催奇形性又は胎児への異常所見が認められたことから設定した。

なお、ERAは共通で、動物実験における催奇形性が認められている。

(2) 動物実験において、乳汁中移行性が認められていることから設定した。

ラットにマシテンタンを経口投与したところ、乳汁/血漿中濃度比は投与後96時間で最高値2.0に達し、乳汁中に移行することが確認された。したがって、本剤は授乳婦への投与を避けることが推奨される。しかしながら、やむを得ず授乳婦に本剤を投与する場合には、授乳を避ける必要がある。

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない[使用経験が少ない。]

(解説)

国内臨床試験では小児での使用経験はなく、海外臨床試験でも12歳未満の小児における使用経験がないため設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- (1) 徴候・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。
- (2) 措置方法
過量投与の際は一般的な対症療法が推奨される。なお、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。

(解説)

健康成人男性を対象とした海外第Ⅰ相試験¹⁰⁾では、マシテンタン600mgの単回経口投与を行った群において頭痛、悪心、嘔吐、鼻炎などの有害事象が認められた。また、*in vitro*試験³⁷⁾において、マシテンタンのヒト血漿タンパク結合率は99%以上であることが確認されている。以上のことから、米国及び欧州の添付文書を参考に、本剤の過量投与における主な有害事象とその措置方法について記載した。

なお、PAH患者に対する本剤の過量投与の経験の報告はない。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

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、さら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報告されている。]

(解説)

PTP包装の薬剤に対する共通の注意事項として設定した。本項目は、PTPシートの誤飲により緊急処置を要する事例が報告されていることを受け、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として適用上の注意の項に記載することとなっている。

15. その他の注意

- (1) 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。
- (2) 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。

(解説)

- (1) ラットを用いた反復投与毒性試験^{51), 52)}では、マシテンタン10～1500mg/kg/日を13週間経口投与した結果、1500mg/kg/日群で精細管拡張が認められた。また、マシテンタン10～250mg/kg/日を26週間経口投与した結果、50及び250mg/kg/日の群で異常精子の割合の増加が認められた。
イヌを用いた反復投与毒性試験⁵³⁻⁵⁵⁾では、マシテンタン5～500mg/kg/日を4週間経口投与した場合50mg/kg/日の群で精細管萎縮、50mg/kg/日以上群で精細管拡張が認められた。また、2～100mg/kg/日を13週間投与した場合30mg/kg/日以上群で、5～100mg/kg/日を39週間経口投与した場合30mg/kg/日以上群で、精細管拡張が認められた。
以上の結果より、他のERAと同様、ヒトにおいて精子形成に影響を及ぼす可能性が否定できないことから記載した。
- (2) PAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験^{3, 4)}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連した有害事象がプラセボ群に比べマシテンタン群で多く報告されたことから記載した。月経障害及び卵巣嚢胞に関連した有害事象とマシテンタンとの因果関係は、マシテンタン3mg群で発現した月経障害に関連した有害事象の1例を除いて否定されたが、いずれの有害事象もプラセボ群に比べマシテンタン群で多く報告された(女性患者数を基にした頻度)。

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験⁵⁶⁾

他の受容体及び酵素活性への作用を検討するため、63種類の放射性リガンドとの結合試験を実施した。マシテンタン 10 μM でスクリーニングを行ったところ、ラジオリガンドの結合が 50% 以上阻害されるものはなく、マシテンタンはヒト ET_A 及び ET_B 受容体に対して選択的に作用することが明らかになった。

(3) 安全性薬理試験⁵⁷⁻⁶¹⁾

試験項目	試験系 (n/群)	投与経路	投与量	結果
中枢神経系 中枢及び末梢神経系機能を含む一連の主な行動及び生理学的(反射測定)パラメータ	4群のSprague Dawley雄ラット(各6)	経口	0, 1, 10, 100mg/kg	いずれの用量においても影響なし。
呼吸器系 呼吸数、1回換気量、分時換気量、吸気時間、呼気時間、最大吸気流量、最大呼気流量、弛緩時間及びエンハンスドポーズ(Penh)	覚醒非拘束下の5群のWistar雄ラット(各8)	経口	0, 1, 10, 100mg/kg	いずれの用量においても影響なし。
心血管系 hERGチャネルを介するカリウム電流	hERG発現CHO細胞(3)	In vitro	10 μM	カリウム電流を約18%減少させたが、ウォッシュアウトにより回復した。
	hERG発現HEK293細胞(3~8)	In vitro	1~100 μM(活性代謝物)	10 μM までカリウム電流に対する影響なし。
	心電図波形間隔及び心拍数	麻酔下モルモット(雄6)	静脈内	10mg/kg
動脈圧、心拍数、心電図波形、体温	覚醒ビーグル犬(雌雄各3)	経口	0, 1, 5, 25mg/kg	収縮期血圧、拡張期血圧及び動脈圧を低下させたが、心拍数、房室及び心室内伝導速度、RR及びPR間隔、並びにQRS間隔に影響なし。心室再分極も影響なし。
		経口	0, 0.1, 0.3, 1, 5, 30 mg/kg	用量依存的に収縮期血圧、拡張期血圧及び動脈圧を低下させた。いずれの用量においても、心臓伝導時間(PR, PQ, QT間隔及びQRS間隔、QTc)に対する影響なし。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{62, 63)}

OF1 マウス予備試験(雌雄各1例)にマシテンタン 1000 又は 2000mg/kg を単回経口投与したとき、2000mg/kg 投与の1時間後に眼瞼下垂及び/又は軽度の行動抑制が認められたが、本試験(雌雄各5例)として 2000mg/kg を単回経口投与した際は同様の所見は認められなかった。なお、予備試験、本試験共に剖検時の肉眼所見はみられず、急性毒性を示唆する一般状態の変化も認められなかった。

Wistar ラット(雌雄各3例)にマシテンタン 1000mg/kg を単回経口投与したとき、途中死亡例、一般状態の変化及び肉眼所見は認められず、さらに 2000mg/kg の投与後及び14日間の観察期間中においても、死亡例及び一般状態の変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験^{51-55, 64-70)}

マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、マシテンタンの投与による影響が認められた主要な器官は心臓、肝臓及び精巣であった。また、ごく軽度又は二次的な変化が赤血球、止血系、甲状腺、子宮及び鼻腔に認められた。

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特筆すべき所見
マウス	経口	2週間	0、150、450、1500	算出できず	全投与群：肝臓の巣状壊死、肝壊死巣周囲の好中球とマクロファージの浸潤 1500群：WBCの増加、AST/ALTの上昇、脾臓の髓外造血亢進、骨髄の顆粒球造血増加
		13週間	0、75、300、900	算出できず	全投与群：AST/ALTの上昇、アルブミン/コレステロール/尿素濃度の低下、肝臓の褪色隆起部発現、肝葉間と周囲組織の癒着、脾臓腫大、肝重量/脾重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝臓の巣状壊死、肝壊死部周囲の好中球とマクロファージの浸潤/色素沈着マクロファージの凝集、脾臓の髓外造血亢進、骨髄の顆粒球造血亢進、血管/血管周囲の炎症、多形核細胞増加 ≥300群：間欠的な呼吸困難、立毛、接触冷感、不安定歩行、行動抑制、腹部膨満、削瘦、摂餌量の減少、RBC/赤血球分布幅/赤血球容積/ヘモグロビンの変化、WBCの増加、クロールの低下、グロブリンの高値、胆管/胆嚢の過形成
		13週間	0、5、20、75	算出できず	全投与群：肝臓の巣状壊死/巣状器質性壊死/顆粒球の浸潤/色素沈着マクロファージ ≥20群：ヘモグロビンの減少、ヘマトクリットの低下、赤血球容積分布幅の増加、ALTの上昇 75群：総ビリルビン/総コレステロールの低下、トリグリセリド/AST/ナトリウムの上昇、肝重量の増加
		2週間	0、5、35、230、1500	1500	1500群：コレステロール/アルブミン/タンパク量の変化
		13週間	0、10、50、400、1500	10	全投与群：コレステロール/カルシウムの低下 ≥50群：アルブミンの低下、肝重量の増加、肝臓の巣状壊死 ≥400群：トリグリセリド/グロブリンの低下 1500群：小葉中心性肝細胞肥大
		ラット	経口	4週間	0、50、150、450、1500
		13週間	0、10、50、250、1500	10	1500群で全例死亡(出血による死亡：4例、状態悪化による安楽死処分：8例) 全投与群：肝重量の増加、フィブリノーゲンの減少 10～250群：甲状腺の濾胞細胞肥大 50～250群：アルカリホスファターゼの低下、腎重量/胸腺重量の増加、肝細胞の空胞化 250群：血小板の増加、血小板クリットの上昇、プロトロンビン時間の短縮、赤血球分布幅/ヘモグロビン分布幅の増加、ヘマトクリットの低下、WBCの増加、電解質の変化、コレステロール/クレアチニン/グロブリンの上昇、心重量の増加、甲状腺/上皮小体重量の増加、精巣網拡張、びまん性又は多巣性の精細管萎縮 ≥250群：活性化部分トロンボプラスチン時間の延長 1500群：肝腫大、プロトロンビン時間の延長、甲状腺腫大、多臓器の赤色化又は暗色化、門脈周囲の空胞化、肝臓の巣状壊死、多臓器出血、精巣上体炎、精細管/精巣網の拡張、胸腺出血、限局性腎症
		26週間	0、10、50、250	10	全投与群：血清胆汁酸値の低下、小葉中心性肝細胞肥大 ≥50群：ヘモグロビンの減少、血小板分布幅の減少、尿中リン酸の上昇、シュウ酸カルシウムの上昇、異常精子の増加、肝重量/心重量/前立腺重量の増加、甲状腺の濾胞細胞肥大、腎臓の硝子滴発現 250群：RBCの減少、ヘマトクリットの低下、ヘモグロビン分布幅の増加、ヘモグロビンの上昇、血小板の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、無機リンの変化、肝/甲状腺の腫大、肝細胞の空胞化、近位尿管の色素沈着、副腎皮質の空胞化

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特筆すべき所見
イヌ	経口	2週間	0, 30, 100, 300, 600	— (用量設定試験)	全投与群：アルカリホスファターゼの上昇 100群：精子形成の低下、精細管の拡張 ≥300群：RBC/ヘモグロビン/血小板の減少、ヘマトクリットの低下 600群：体重/摂餌量の減少、精細管の萎縮、局所動脈炎
		4週間	0, 5, 50, 500/250	5	500群の1例で食欲不振を示した後、死亡 全投与群：尿中リンの増加、肝重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大 50群：精細管萎縮 ≥50群：RBC/ヘモグロビンの減少、ヘマトクリットの低下、コレステロール/リン脂質の低下、心臓の右心房/右回旋動脈の病理組織学的変化、精細管拡張 500/250群：網状赤血球数の増加、WBCの増加、血小板の減少、アルカリホスファターゼの上昇、乳酸脱水素酵素/クレアチンキナーゼの上昇、尿中クロールの減少 500群：食欲不振、行動抑制、活動性の低下、衰弱 (そのため、500群の投与量を250mg/kg/日に減量)、摂餌量/体重の減少、精子形成の低下
		13週間	0, 2, 5, 30, 100	5	全投与群：RBC/ヘモグロビンの減少、ヘマトクリットの低下 ≥30群：コレステロール/リン脂質の低下、肝重量の増加、精細管の拡張、心臓における動脈の内膜肥厚 100群：体重/体重増加量/摂餌量の減少
		39週間	0, 5, 30, 100/75	5	全投与群：四肢/鼻面/耳介/腹部の発赤、血清胆汁酸の低下 ≥5群：流涙 ≥30群：呼吸雑音、水様鼻汁、体重増加量/体重減少、平均動脈血圧の低下、RBC/ヘモグロビンの減少、ヘマトクリットの低下、血小板の増加、血小板分布幅の増加、心臓の動脈内膜肥厚、心臓性/多中心性の動脈炎/動脈周囲炎、小葉中心性肝細胞肥大、小葉辺縁性肝細胞の褐色色素増加、精細管拡張 100/75群：WBCの減少、アルカリホスファターゼの上昇、副腎重量の増加、精子形成の低下、脾臓の髓外造血亢進 100群：呼吸雑音/ラッセル音 (そのため、100群の投与量を75mg/kg/日に減量)

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)⁷¹⁾

Wistar 雌ラット (n=22/群) にマシテンタン 0, 10, 50 及び 250mg/kg/日を無処置雄との交配前2週間、交配期間中及び妊娠6日目まで経口投与した結果、一般状態、体重、体重増加量及び摂餌量に影響は認められなかった。また、交配所要日数の中央値、妊娠率、交尾率、雌の受胎率、子宮/着床においてもマシテンタン投与の影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)⁴⁷⁻⁴⁹⁾

Wistar 雌ラット (n=8/群) にマシテンタン 0, 150, 450 又は 1500mg/kg/日を妊娠6～17日目まで反復経口投与した結果、150及び450mg/kg/日群において胎児検査により多数の骨格及び内臓異常が認められ、すべての胎児における正常な胚・胎児発生の明らかな障害が示唆された。また、低用量における催奇形性作用を妊娠ラットで検討したフォローアップ試験では、3, 10 及び 150mg/kg/日のすべての用量において胎児への異常所見を認め、頭頸部及び心血管の異常が高い確率で認められた。

妊娠雌ウサギ (n=8/群) にマシテンタン 0, 2.5, 12.5 及び 25 mg/kg/日を妊娠6～19日目まで反復経口投与した結果、2.5mg/kg/日以上用量において催奇形性を示し、25mg/kg/日の用量において生存胎児全例で下顎弓の異常が認められた。

(4) その他の特殊毒性

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (ラット)⁵⁰⁾

交尾確認雌ラット (n=24 例 / 群、F0 世代) にマシテンタン 0、10、50 及び 250 mg/kg を妊娠 17 日目から分娩後 20 日目まで反復経口投与した結果、250mg/kg/ 日群の F0 母動物から得られた F1 出生児において、哺乳期の体重増加量及び体重が対照群と比べ減少した。また、すべての用量において交尾不成立の F1 雄又は非妊娠の F1 雌の数が増加し、その結果、用量相関的な受胎率の低下が認められた。

1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)⁷²⁻⁷⁵⁾

ネズミチフス菌株を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 哺乳類細胞遺伝子突然変異試験において、マシテンタンは変異原性を示さなかった。また、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット骨髄を用いた哺乳類赤血球小核試験において、マシテンタンは染色体異常誘発能、小核誘発性を示さなかった。

2) がん原性試験 (マウス、ラット)^{76, 77)}

B6C3F1 マウスを用いたがん原性試験 (雄には 400mg/kg/ 日まで、雌には 100mg/kg/ 日までマシテンタンを投与)、Wistar ラットを用いたがん原性試験 (雄には 250mg/kg/ 日まで、雌には 250/50mg/kg/ 日までマシテンタンを投与) のいずれにおいても、104 週間投与した結果、がん原性は認められなかった。

3) 光毒性 / 光感作性試験 (*in vitro*、ラット)^{78, 79)}

In vitro 光毒性試験では、極めて高い濃度 (マシテンタン 10mg/ 日の用量をヒトに投与したときの非結合型 C_{max} の 26,600 倍) において、弱い光毒性が認められた。一方、ヘアレスラットを用いた光毒性試験では、マシテンタン 15 及び 60mg/kg を投与し、最大 35J/cm² の線量を照射しても光毒性の徴候は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：劇薬、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 有効成分：該当しない
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：5年（安定性試験結果に基づく）
3. 貯法・保存条件	保存条件：室温保存 容器：気密容器
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取扱い上の留意点について 該当しない (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） 患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り 「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照 (3) 調剤時の留意点について 該当しない
5. 承認条件等	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。 ・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。
6. 包装	30錠（15錠×2）PTP
7. 容器の材質	PTPシート：ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデンの白色フィルム 及びアルミニウム箔
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：該当なし 同効薬：ボセンタン水和物、アンブリセンタン、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、エポプロステノールナトリウム、ベラプロストナトリウム、トレプロスチニル、リオシグアト、イロプロスト、セレキシパグ
9. 国際誕生年月日	2013年10月18日
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	製造販売承認年月日：2015年3月26日 承認番号：22700AMX00649000
11. 薬価基準収載年月日	2015年5月20日
12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
13. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	該当しない
14. 再審査期間	8年（2015年3月26日～2023年3月25日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	HOT (13桁) 番号	レセプト電算コード
2190035F1021	1242485010101	622424801

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Galiè N, et al. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D60-D72
- 2) McLaughlin VV, et al. J Am Coll. Cardiol 2009; 54: S97-S107
- 3) 承認申請時評価資料：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
- 4) Pulido T, et al. N Engl J Med 2013; 369: 809-818
- 5) 承認申請時評価資料：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
- 6) Tahara N, et al. Circ J 2016; 80: 1478-1483
- 7) 承認申請時評価資料：社内資料 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験
- 8) Bruderer S, et al. Pharmacology 2013; 91: 331-338
- 9) 承認申請時評価資料：社内資料 外国人健康成人男性を対象とした単回投与試験
- 10) 承認申請時評価資料：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
- 11) 承認申請時評価資料：社内資料 外国人健康成人男性を対象とした反復投与試験
- 12) 承認申請時評価資料：社内資料 韓国人健康成人男性を対象とした反復投与試験
- 13) 承認申請時評価資料：社内資料 外国人本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅱ相試験
- 14) Iglarz M, et al. J Pharmacol Exp Ther 2008; 327: 736-745
- 15) 承認申請時評価資料：社内資料 ET受容体へのET-1結合試験
- 16) 承認申請時評価資料：社内資料 肺動脈平滑筋細胞における受容体解離動態
- 17) 承認申請時評価資料：社内資料 組換え細胞における細胞内カルシウム濃度上昇の阻害
- 18) 承認申請時評価資料：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
- 19) 承認申請時評価資料：社内資料 高血圧ラットモデルを用いた検討
- 20) 承認申請時評価資料：社内資料 プレオマイシン誘発肺線維症ラットモデルを用いた検討
- 21) 承認申請時評価資料：社内資料 薬物的な一般特性
- 22) 承認申請時評価資料：社内資料 プレオマイシン処置ラットを用いたマイクロオートラジオグラフィ試験
- 23) 承認申請時参考資料：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
- 24) 承認申請時評価資料：社内資料 外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験
- 25) Sidharta PN, et al. J Clin Pharmacol 2014; 54: 291-300
- 26) 承認申請時評価資料：社内資料 外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験
- 27) 承認申請時評価資料：社内資料 健康成人男性を対象とした食事の影響の検討
- 28) 承認申請時評価資料：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
- 29) 承認申請時評価資料：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
- 30) 承認申請時評価資料：社内資料 健康成人男性を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用の検討
- 31) Atsmon J, et al. Clin Pharmacokinet. 2013; 52: 685-692
- 32) 承認申請時評価資料：社内資料 健康成人男性を対象としたシクロスポリン及びリファンピシンの薬物相互作用の検討
- 33) Bruderer S, et al. AAPS J 2012; 14: 68-78
- 34) 承認申請時評価資料：社内資料 ビーグル犬を用いた単回投与薬物動態試験
- 35) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットを用いた単回投与薬物動態試験
- 36) 承認申請時評価資料：社内資料 健康被験者での薬物分布
- 37) 承認申請時評価資料：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
- 38) 承認申請時評価資料：社内資料 外国人健康成人男性を対象とした非放射性標識体によるマスバランス試験
- 39) 承認申請時評価資料：社内資料 薬物動態試験（組織分布）
- 40) 承認申請時評価資料：社内資料 薬物動態試験（乳汁排泄）
- 41) 承認申請時評価資料：社内資料 薬物動態試験（その他の組織への移行性）
- 42) 承認申請時評価資料：社内資料 薬物動態試験（代謝経路）
- 43) 承認申請時評価資料：社内資料 組換え酵素を用いた *in vitro* 試験

- 44) 承認申請時評価資料：社内資料 代謝物の *in vitro* 薬理試験
- 45) Bruderer S, et al. *Xenobiotica* 2012; 42: 901-910
- 46) 承認申請時評価資料：社内資料 輸送タンパクとの相互作用
- 47) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 48) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（フォローアップ試験）
- 49) 承認申請時評価資料：社内資料 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 50) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- 51) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 13 週間回復性試験
- 52) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 9 週間回復性試験
- 53) 承認申請時評価資料：社内資料 ビーグル犬を用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験
- 54) 承認申請時評価資料：社内資料 ビーグル犬を用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 16 週間回復性試験
- 55) 承認申請時評価資料：社内資料 ビーグル犬を用いた 39 週間反復投与毒性試験及び 16 週間回復性試験
- 56) 承認申請時評価資料：社内資料 副次的薬理試験
- 57) 承認申請時評価資料：社内資料 Irwin 変法によるスクリーニング試験
- 58) 承認申請時評価資料：社内資料 全身プレチスモグラフィ法による呼吸機能試験
- 59) 承認申請時評価資料：社内資料 hERG チャンネル試験
- 60) 承認申請時評価資料：社内資料 モルモットにおける心電図に対する影響
- 61) 承認申請時評価資料：社内資料 覚醒下のイヌにおける心電図及び動脈圧に対する影響
- 62) 承認申請時評価資料：社内資料 OF1 マウスを用いた単回投与毒性試験
- 63) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットを用いた単回投与毒性試験
- 64) 承認申請時評価資料：社内資料 CD-1 マウスを用いた 2 週間反復投与毒性試験
- 65) 承認申請時評価資料：社内資料 CD-1 マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験
- 66) 承認申請時評価資料：社内資料 CD-1 マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験（フォローアップ試験）
- 67) 承認申請時評価資料：社内資料 B6C3F1 マウスを用いた 2 週間反復投与毒性試験
- 68) 承認申請時評価資料：社内資料 B6C3F1 マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験
- 69) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験
- 70) 承認申請時評価資料：社内資料 ビーグル犬を用いた 2 週間反復投与毒性試験（用量設定試験）
- 71) 承認申請時評価資料：社内資料 雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 72) 承認申請時評価資料：社内資料 細菌を用いた復帰突然変異試験
- 73) 承認申請時評価資料：社内資料 L5178Y マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 哺乳類細胞遺伝子突然変異試験
- 74) 承認申請時評価資料：社内資料 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験
- 75) 承認申請時評価資料：社内資料 ラット骨髄を用いた *in vitro* 哺乳類赤血球小核試験
- 76) 承認申請時評価資料：社内資料 マウスを用いたがん原性試験
- 77) 承認申請時評価資料：社内資料 ラットを用いたがん原性試験
- 78) 承認申請時評価資料：社内資料 *in vitro* 光毒性試験
- 79) 承認申請時評価資料：社内資料 *in vitro* 光毒性試験

2. その他の参考文献

該当なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

オプスミット®は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬として2013年10月に最初に米国で承認され、2016年4月時点では欧州、カナダ、スイス、オーストラリア、メキシコ、イスラエル、韓国、クウェート及びニュージーランド等で承認されている。

外国における主な承認状況（2016年4月現在）

国名	承認年月日	適応
米国	2013年10月18日	肺動脈性肺高血圧症
欧州	2013年12月20日	肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスII-III）
カナダ	2013年11月6日	肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスII-III）
オーストラリア	2014年2月5日	肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスII-IV）
スイス	2014年2月6日	肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスII-III）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

肺動脈性肺高血圧症

【用法及び用量】

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。

米国の添付文書（2019年4月作成）の概要

販売名	Opsumit®
会社名	Actelion Pharmaceuticals
承認年月	2013年10月
剤形・規格	剤形：両面に「10」の刻印がある円筒形、両面凸、白色のフィルムコート錠 含量：1錠中にマシテンタン10mg含有
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症 Opsumitはエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）であり、肺動脈性肺高血圧症（PAH、WHOグループ1）の進行遅延を目的とした治療に適用する。疾患進行には、死亡、プロスタノイドの静脈内又は皮下投与開始、又はPAHの臨床症状悪化（6分間歩行距離の短縮、PAH症状の悪化、追加的なPAH治療の必要性）が含まれる。OpsumitはPAHによる入院も減少させる。 PAH患者（主にWHO機能分類クラスII～IIIの症状を有し、平均治療期間が2年の患者）を対象とした長期試験で有効性が確立されている。患者にOpsumitを単独投与、若しくはホスホジエステラーゼ-5阻害剤又は吸入プロスタノイドと併用投与した。患者は特発性及び遺伝性PAH（57%）、結合組織障害を原因とするPAH（31%）、シャント修復した先天性心疾患を原因とするPAH（8%）を有していた。
用法及び用量	1. 推奨される用法・用量 Opsumitの推奨用量は10mg1日1回の経口投与である。PAH患者を対象に10mg1日1回を超える用量の検討は実施していない。したがって、Opsumit10mg1日1回を超える用量で投与することは推奨されない。 2. 生殖能力のある女性における妊娠検査 生殖能力のある女性では、妊娠検査が陰性であることを確認してからのみOpsumitの投与を開始すること。投与期間中は毎月、妊娠検査を実施すること。

欧州の添付文書（2018年8月作成）の概要

販売名	Opsumit 10mg film-coated tablets.
会社名	Actelion Pharmaceuticals
承認年月	2013年12月
剤形・規格	剤形：両面に「10」の刻印がある5.5mmの円形、両面凸、 白色～微黄白色のフィルムコート錠 含量：1錠中にマシテンタン10mg含有
効能又は効果	本剤の単剤投与又は併用投与の適応は、WHO機能分類クラスⅡ～Ⅲの肺動脈性肺高血圧症（PAH）を有する成人患者の長期治療である。 本剤の有効性は以下のPAH患者で示されている。 <ul style="list-style-type: none"> ・特発性 PAH ・遺伝性 PAH ・結合組織病に伴う PAH、 ・修復術後の単純先天性心疾患に伴う PAH
用法及び用量	本剤の投与開始及びモニタリングは、PAHの治療経験のある医師のみが行うこと。 本剤は、食事に関係なく、10mgを1日1回経口投与する。フィルムコート錠は粉砕・分割してはならず、水と一緒に嚙まずに飲み込む。 本剤は、毎日ほぼ同時刻に服用すること。本剤の服用を忘れた場合には、忘れた分を可及的速やかに服用し、次回服用分を通常の予定時刻に服用するよう患者に指示すること。 また、服用を忘れた場合に、2回分を一度に服用してはならないことを患者に伝えること。

2. 海外における臨床支援情報
 (1) 妊婦に関する海外情報
 (米国の添付文書、オーストラリアの分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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、出生児の体重の低値などが報告されている。]
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[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。]

<米国の添付文書(2020年6月時点)>

Pregnancy

Risk Summary

Based on data from animal reproduction studies, OPSUMIT may cause embryo-fetal toxicity, including birth defects and fetal death, when administered to a pregnant female and is contraindicated during pregnancy. There are risks to the mother and the fetus associated with pulmonary arterial hypertension in pregnancy. There are limited data on OPSUMIT use in pregnant women. Macitentan was teratogenic in rabbits and rats at all doses tested. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, advise the patient of the risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal or embryo/fetal risk

In patients with pulmonary arterial hypertension, pregnancy is associated with an increased rate of maternal and fetal morbidity and mortality, including spontaneous abortion, intrauterine growth restriction and premature labor.

Data

Animal Data

In both rabbits and rats, there were cardiovascular and mandibular arch fusion abnormalities. Administration of macitentan to female rats from late pregnancy through lactation caused reduced pup survival and impairment of the male fertility of the offspring at all dose levels tested.

	分類
オーストラリアの分類 An Australian Categorization of Risk of Drug Use in Pregnancy	X (2016年8月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

X : Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

(2)小児等への投与に関する
情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」は以下のとおりである。

【使用上の注意】

「小児等への投与」

12歳未満の小児に対する安全性は確立していない〔使用経験が少ない。〕

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年4月)	【特別な集団への投与】 小児への投与 小児におけるOpsumitの安全性と有効性は確立していない。
欧州の添付文書 (2018年8月)	【用法・用量】 「小児患者」 小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

XIII. 備考

その他の関連資料

| 特になし

