

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2018(2019年更新版)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オプスミット[®]小児用分散錠
1mg・2.5mgOpsumit 10mg
Opsumit 1mg・2.5mg

剤形	オプスミット [®] 錠10mg:フィルムコーティング錠 オプスミット [®] 小児用分散錠1mg/2.5mg:分散錠
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	オプスミット [®] 錠10mg:1錠中マシテンタン10mg オプスミット [®] 小児用分散錠1mg:1錠中マシテンタン1mg オプスミット [®] 小児用分散錠2.5mg:1錠中マシテンタン2.5mg
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・ 販売開始年月日	オプスミット [®] 錠10mg 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 販売開始年月日:2015年6月9日 オプスミット [®] 小児用分散錠1mg/2.5mg 製造販売承認年月日:2025年12月22日 薬価基準収載年月日:薬価基準未収載 販売開始年月日:
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入) 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 当社製品について:0120-183-275 担当MRへの連絡・資料請求:0120-118-512 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医療関係者向けサイト: https://www.janssenpro.jp

本IFは10mg錠の2025年12月改訂(第4版)及び小児用分散錠の2025年12月作成(第1版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XⅡ. 参考資料」、「XⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	12. その他	9
1. 開発の経緯		1
2. 製品の治療学的特性	V. 治療に関する項目	
3. 製品の製剤学的特性	1. 効能又は効果	10
4. 適正使用に関して	2. 効能又は効果に関連する注意	10
周知すべき特性	3. 用法及び用量	11
5. 承認条件及び流通・使用上の	4. 用法及び用量に関連する注意	12
制限事項	5. 臨床成績	12
6. RMPの概要		3
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理学的に関連ある化合物	
2. 一般名	又は化合物群	34
3. 構造式又は示性式	2. 薬理作用	34
4. 分子式及び分子量		
5. 化学名(命名法)又は本質	VII. 薬物動態に関する項目	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	1. 血中濃度の推移	37
III. 有効成分に関する項目	2. 薬物速度論的パラメータ	44
1. 物理化学的性質	3. 母集団(ポピュレーション)解析	45
2. 有効成分の各種条件下における	4. 吸収	45
安定性	5. 分布	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6. 代謝	47
	7. 排泄	48
IV. 製剤に関する項目	8. トランスポーターに関する情報	48
1. 剤形	9. 透析等による除去率	48
2. 製剤の組成	10. 特定の背景を有する患者	49
3. 添付溶解液の組成及び容量	11. その他	52
4. 力価		
5. 混入する可能性のある夾雑物	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
6. 製剤の各種条件下における	1. 警告内容とその理由	53
安定性	2. 禁忌内容とその理由	53
7. 調整法及び溶解後の安定性	3. 効能又は効果に関連する	
8. 他剤との配合変化	注意とその理由	53
(物理化学的变化)	4. 用法及び用量に関連する	
9. 溶出性	注意とその理由	53
10. 容器・包装	5. 重要な基本的注意とその理由	54
11. 別途提供される資材類	6. 特定の背景を有する患者に	
	関する注意	55
	7. 相互作用	59

目次

8. 副作用	60	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	82
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	74	11. 再審査期間	82
10. 過量投与	74	12. 投薬期間制限に関する情報	82
11. 適用上の注意	74	13. 各種コード	82
12. その他の注意	75	14. 保険給付上の注意	83
IX. 非臨床試験に関する項目		XI. 文献	
1. 薬理試験	77	1. 引用文献	84
2. 毒性試験	77	2. その他の参考文献	87
X. 管理的事項に関する項目		XII. 参考資料	
1. 規制区分	81	1. 主な外国での発売状況	88
2. 有効期間	81	2. 海外における臨床支援情報	93
3. 包装状態での貯法	81	XIII. 備考	
4. 取扱い上の注意	81	1. 調剤・服薬支援に際して 臨床判断を行うにあたっての 参考情報	96
5. 患者向け資材	81	2. その他の関連資料	96
6. 同一成分・同効薬	81		
7. 国際誕生年月日	81		
8. 製造販売承認年月日及び 承認番号、薬価基準収載年月日、 販売開始年月日	81		
9. 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	82		

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
6MWD	6-minute walk distance	6分間歩行距離
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ASP	4-(4-dimethylaminostyryl)-N-methyl pyridinium	4-(4-ジメチルアミノスチリル)-N-メチルピリジニウム
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	0時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 h after drug administration	0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to t h after drug administration	0時間からt時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	area under the plasma concentration-time curve during a dose interval	投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{u,combo,ss}	combined unbound exposure parameter computed as the sum of macitentan and aprocitentan AUC _{0-24h,ss} weighted by their unbound fraction and by their proportion of <i>in vitro</i> potency	非結合型分率及び <i>in vitro</i> での効力の割合で重み付けした非結合型マシテンタン及び非結合型アプロシテンタンのAUC _{0-24h,ss} の総和
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CEC	clinical event committee	イベント評価委員会
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CO	cardiac output	心拍出量
COVID-19	coronavirus disease-19	新型コロナウイルス感染症
C _{trough}	trough drug plasma concentration	トラフ時の血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
ERA	endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ET	endothelin	エンドセリン
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒトether-a-go-go関連遺伝子
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC ₅₀	inhibitory concentration 50%	50%阻害濃度
K _b	The equilibrium dissociation constant of a ligand determined by means of a functional assay	機能試験により算出したリガンドの平衡解離定数
LVEI	left ventricular eccentricity index	—
LV+S	Left ventricular plus septal weight	左室重量+心室中隔重量
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出輸送体
MDR	multiple drug resistance	多剤耐性タンパク質
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMRM	mixed model repeated measures	混合モデル反復測定

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
mPAP	mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
MPP+	1-methyl-4-phenylpyridinium iodide	1-メチル-4-フェニルピリジニウムヨウ化物
mRAP	mean right atrial pressure	平均右房圧
NTCP	sodium-dependent taurocholate co-transporter polypeptide	ナトリウム依存性タウロコール酸共輸送体ポリペプチド
NT-proBNP	N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide	B型ナトリウム利尿ペプチド前駆体のN端側フラグメント
OAT	organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	organic anion transporting polypeptides	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオン輸送体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細血管楔入圧
PDE5	phosphodiesterase type 5	ホスホジエステラーゼ5
PK	pharmacokinetics	薬物動態
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態解析
PVOD	pulmonary veno-occlusive disease	肺静脈閉塞性疾患
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
RMP	risk management plan	リスクマネジメントプラン
QTc	QT Corrected for Heart Rate	補正QT間隔
QTcF	QT corrected according to Fridericia's formula	Fridericia式により補正したQT
RV	right ventricular weight	右室重量
SoC	standard of care	標準治療
SvO ₂	mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
TPR	total pulmonary resistance	全肺血管抵抗
t _{max}	time to the reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機関

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、Actelion社（スイス）により創製されたエンドセリン受容体拮抗薬であり、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代謝酵素及び各種トランスポーターや肝臓における胆汁酸塩輸送に与える影響が少ないことから、肺動脈性肺高血圧症（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な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¹⁾。

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低下が認められた（検証的な解析結果）。まず米国において「肺動脈性肺高血圧症」を効能又は効果として2013年10月に承認され、欧州では2013年12月に「肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスII-III）」^{*1}を効能又は効果として承認された。

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の有効性、安全性及び薬物動態を検討する多施設共同、オープンラベル、国内第II/III相試験を実施し、有効性及び安全性が検討されたことから、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られ、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」を効能又は効果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。

一方、近年、小児のPAH患者に対しても効能又は効果を有するPAH治療薬が増えてきたものの、年齢等の制限があり、小児PAH患者に対しても新たな治療選択肢が望まれていたことから、1歳未満を含む小児PAH患者に投与可能な小児用分散錠が開発された。海外小児第III相試験[AC-055-312試験（TOMORROW試験）]において、小児PAH患者におけるマシテンタンの用法及び用量、安全性並びに有効性が検討された結果、2024年9月に欧州でオプスミット[®]小児用分散錠2.5mgが承認（2歳以上の小児）された。国内では、小児PAH患者を対象とした国内小児第III相試験（PAH3001試験）において、小児PAH患者における有効性、安全性及び薬物動態が検討された結果、2025年12月にオプスミット[®]小児用分散錠1mg及び2.5mgが「肺動脈性肺高血圧症」を効能又は効果として承認（3か月以上の小児）され、同時にオプスミット[®]錠10mgにおいても小児PAH患者（体重50kg以上の小児）に対する用法及び用量の追加が承認された。

なお、マシテンタンは2024年11月に小児を対象に「肺動脈性肺高血圧症」を効能又は効果とした「希少疾病用医薬品」に指定され、2025年3月に小児に対する用法及び用量について「特定用途医薬品」に指定されている。

また、オプスミット[®]錠10mg^{*2}については、8年の再審査期間を経て、2024年6月に医薬品、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された。

※1 国内で承認を得ているオプスミット[®]錠の効能又は効果は「肺動脈性肺高血圧症」である。また、効能又は効果に関連する注意（抜粋）は「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。」である。

※2 成人に対する効能又は効果としてのオプスミット[®]錠10mg

2. 製品の治療学的特性

(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) を有するエンドセリン受容体拮抗薬である (*in vitro*)。 (VI.2. (2))

(2) 成人肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者及び小児肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者いずれにおいても1日1回の経口投与が可能である。 (V.3. (1))

(3) 成人PAH患者におけるmorbidty/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た海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (SERAPHIN試験) (海外データ) において、イベント発現リスクの有意な減少 (45%) が確認された (プラセボ群に対するハザード比 0.547、 $p < 0.0001$ 、log rank検定) (検証的な解析結果)。 (V.5. (4) 1))

投与24週後の安静時肺血管抵抗 (PVR) のベースラインからの変化率及び変化量を主要評価項目とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (AC-055-307試験) において、投与24週後のPVRは幾何平均値でベースラインの60.5% [95%信頼区間 (CI) : 52.4~69.9] に低下し、有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、Wilcoxonの符号付順位検定、名目上のp値)。 (V.5. (4) 1))

(4) 小児PAH患者 (生後3ヵ月以上15歳未満) におけるベースラインから24週時までの肺血管抵抗係数 (PVRI) の変化率を主要評価項目とした国内小児第Ⅲ相試験 (PAH3001試験) において、24週時のPVRIのベースラインからの変化率 (幾何平均値) は59.43%であり、事前に規定された成功基準*である81.6%以下を満たした。 (V.5. (4) 1))

* ベースラインから投与24週後までのPVRI変化率の幾何平均値が81.6%以下

海外小児第Ⅲ相試験 [AC-055-312試験 (TOMORROW試験)] (海外データ) において、2歳以上の小児PAH患者集団では、最初に確認された疾患進行イベントまでの期間において、標準治療群に対する層別ハザード比は0.828 (95%CI: 0.460~1.492、名目上のp値: 0.567) であった。 (V.5. (4) 1))

(5) 重大な副作用として、貧血 (3.9%) が報告されている。

主な副作用として、頭痛 (5%以上)、血小板減少、片頭痛、浮動性めまい、潮紅、低血圧、鼻閉、呼吸困難、悪心/嘔吐、腹痛、下痢、そう痒症/発疹、浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、胸痛、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 (0.5%以上5%未満) 等が報告されている。 (Ⅷ.8. (1)、Ⅷ.8. (2))

詳細は、電子添文の「11. 副作用」及び「17. 臨床成績」の安全性の結果を参照すること。

成人PAH患者における海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験には、本邦における承認された用法及び用量未満の投与量の症例を含む。

3. 製品の製剤学的特性

<オプスミット錠10mg>

該当しない

<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>

・小児が服用しやすいよう、2歳未満は年齢、2歳以上は体重区分に応じて用量調節可能な、即放性の分散錠製剤である。 (V.3. (1))

4. 適正使用に関して
周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・患者向け資料：患者用指導箋(「Ⅷ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について(令和7年12月22日 保医発1222第2号)(「X.14. 保険給付上の注意」の項参照)

本剤は2024年11月27日に「肺動脈性肺高血圧症」を予定される効能又は効果として、厚生労働大臣により希少疾病用医薬品の指定[指定番号:(R6薬)第634号]を受けている。

5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の
制限事項

該当しない

6. RMPの概要

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"> 肝機能障害 催奇形性 血圧低下 貧血、ヘモグロビン減少 肺静脈閉塞性疾患(PVOD)を有する患者 	<ul style="list-style-type: none"> 月経障害(主に出血) 卵巣嚢胞 精巣障害及び男性不妊症 	1歳未満の患者
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

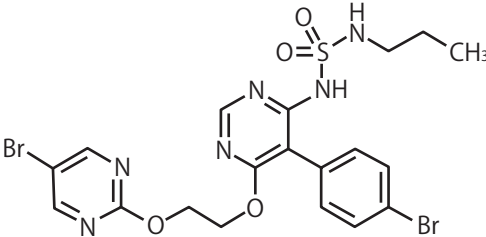
↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 患者向け資料(「オプスミット®錠10mgを服用される方へ(患者用指導箋)」「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を服用される方および保護者の方へ(患者用指導箋)」)の作成と提供

(2025年12月22日時点)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	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
(2) 洋名	Opsumit®10mg Opsumit®1mg dispersible tablets for pediatric Opsumit®2.5mg dispersible tablets for pediatric
(3) 名称の由来	特になし
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	エンドセリン受容体拮抗薬:-entan
3. 構造式又は示性式	 <p>The chemical structure of Macitentan is shown. It consists of a central pyrimidin-2,4-dione ring system. At the 6-position of this ring, there is a propylsulfonamide group (-NH-SO₂-NH-CH₂-CH₂-CH₃). At the 5-position, there is a 4-bromophenyl group (-C₆H₄-Br). At the 2-position, there is a 2-(5-bromopyrimidin-2-yl)ethoxy group (-O-CH₂-CH₂-O-C₅H₃N₂-Br).</p>
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)又は本質	<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、JNJ-67896062

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
<i>N,N</i> -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

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ヵ月	規格内	
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ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度	100℃	ガラス瓶（開栓又は施栓）	48時間	規格内
	湿度	60℃、80%RH	ガラス瓶（開栓又は施栓）	7日間	規格内
	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）	—	規格内

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

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、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

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

オプスミット錠10mg:フィルムコーティング錠
オプスミット小児用分散錠1mg、2.5mg:分散錠

(2) 製剤の外観及び性状

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
色・剤形	白色の フィルムコーティング錠	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	約5.5mm (直径)	8mm
	短径	—	5mm
	厚さ	約2.6mm	2.9mm
	重量	約72.8mg	0.1g

(3) 識別コード

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
識別コード	10	Mn 1	Mn 2.5
記載場所	錠剤	錠剤	錠剤

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の 含量及び添加剤

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
有効成分	(1錠中) マシテンタン10mg	(1錠中) マシテンタン1mg	(1錠中) マシテンタン2.5mg
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、キサントガム	D-マンニトール、イソマル水和物、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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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生成物のみである。

6. 製剤の各種条件下における
安定性

<オプスミット錠10mg>⁷⁹⁾

試験名	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ヵ月	規格内
	30℃、75%RH、暗所			
加速試験	40℃、75%RH、暗所	PTP包装	6ヵ月	規格内
苛酷試験(光)	120万lux・hr	無包装	—	規格内

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

<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>⁸⁰⁾

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	5℃	両面アルミブリスター 包装品	12ヵ月	規格内
長期保存試験*2	25℃/60%RH		24ヵ月(継続中)	規格内
中間的保存試験*2	30℃/75%RH		24ヵ月	規格内
加速試験*1	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験(光)*1	曝光		総照度 120万lux・hr以上	規格内

*1 試験項目：性状、分解生成物、溶出性、含量、崩壊時間、分散性、水分

*2 試験項目：性状、分解生成物、溶出性、含量、崩壊時間、分散性、水分、微生物限度(微生物限度は各含量1ロットのみ実施)

7. 調製法及び溶解後の安定性

<オプスミット錠10mg>

該当しない

<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>

調製法：

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。

(「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項参照)

分散後の安定性：

本剤を、スプーン又はグラスビーカーを用いて飲料水に分散させ、調製直後及び室温、室内光下で2時間保存し、性状、含量及び類縁物質を検討した結果、試験結果はすべて判定基準内であった。

軟食品(アップルソース、ヨーグルト)及び液体(オレンジジュース、リンゴジュース、スキムミルク)に分散させ、調製直後及び室温、室内光下で2時間保存し、性状、含量及び類縁物質を検討した結果、試験結果はすべて判定基準内であった。また、調製直後に溶出性を検討した結果、試験結果はすべて判定基準内であった。

8. 他剤との配合変化
(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

試験法：日局溶出試験法のパドル法

10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な 容器・包装、 外観が特殊な容器・ 包装に関する情報	該当しない
(2) 包装	<p><オプスミット錠10mg> 30錠 [15錠 (PTP) ×2]</p> <p><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> 30錠 [10錠 (ブリスター) ×3]</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	<p><オプスミット錠10mg> 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</p> <p><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> アルミブリスター包装：ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、アルミニウム</p>
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<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>

4. 効能又は効果 肺動脈性肺高血圧症

(解説)

PAH患者を対象とした海外成人第Ⅲ相試験(AC-055-302試験、以下SERAPHIN試験)(プラセボを対照とした二重盲検比較試験)^{2,3)}及び国内成人第Ⅱ/Ⅲ相試験^{4,5)}、海外小児第Ⅲ相試験(AC-055-312試験、以下、TOMORROW試験)⁸⁴⁻⁸⁶⁾及び国内小児第Ⅲ相試験(67896062PAH3001試験、以下PAH3001試験)⁸²⁻⁸⁴⁾の結果に基づき、本剤の効能又は効果を「肺動脈性肺高血圧症」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

<オプスミット錠10mg>

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可否を検討すること。

(解説)

- 5.1 PAH患者を対象とした海外成人第Ⅲ相試験(SERAPHIN試験)(プラセボを対照とした二重盲検比較試験)^{2,3)}及び国内成人第Ⅱ/Ⅲ相試験^{4,5)}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。
- 5.2 小児のPAH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。

<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>

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可否を検討すること。

(解説)

- 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PAH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可否を検討する必要があることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<オプスミット錠10mg>

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。

<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>

6. 用法及び用量

通常、3か月以上の小児には、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か月以上、6か月未満	—	1.0mg
6か月以上、2歳未満	—	2.5mg
2歳以上	15kg未満	3.5mg
	15kg以上、25kg未満	5.0mg
	25kg以上、50kg未満	7.5mg
	50kg以上	10mg

(解説)

小児用分散錠の調製法、投与方法については、「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

(2) 用法及び用量の 設定経緯・根拠

<オプスミット錠10mg：肺動脈性肺高血圧症（成人）>

*in vivo*非臨床試験、及び外国人健康成人を対象とした海外第I相試験（AC-055-101試験）において、薬理活性を示す血漿中ET-1濃度の用量依存的な増加が認められた。健康被験者を対象としたマシテンタンの反復投与試験（AC-055-102試験）では、定常状態での血漿中ET-1濃度は用量依存的に増加したが、10mgを超える1日1回投与ではその増加が頭打ちとなり、受容体の阻害作用が10mgで最大になることが示唆された。また、本態性高血圧症患者を対象とした海外第II相試験（AC-055-201試験）においても、マシテンタンの用量依存的な作用が認められ、薬理作用は10mgで頭打ちになるものと考えられた。

これらの結果を受け、PAH患者を対象とした海外第III相試験（SERAPHIN試験）^{2,3)}での用量を1日1回3mg及び10mgと設定した。その結果、主要評価項目であるmorbidity/mortalityイベントの発現は3mg群より10mg群で優れていた。10mg群のみが部分集団解析などでも一貫した有効性が示され、さらにプラセボ、3mg及び10mgで安全性に違いはなかったことから、1日1回10mgがPAH患者に対する適切な投与量と考えられた。

一方、国内第I相試験（AC-055-116試験）において日本人での10mg反復投与の安全性が確認されていることを踏まえ、日本人PAH患者を対象とした国内第III相試験（AC-055-307試験）でのマシテンタンの用量を1日1回10mgと設定した。その結果、主要評価項目であるPVRの統計学的に有意な低下が示され、6MWD及びWHO機能分類などの副次的評価項目でも改善が認められた。

以上より、オプスミット錠10mgの成人PAH患者に対する用法及び用量を1日1回10mgと設定した。

<オプスミット錠10mg：肺動脈性肺高血圧症（小児）>

<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>

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、以下PAH1010試験）において、マシテンタン10mgをオプスミット錠又はオプスミット小児用分散錠として単回経口投与したとき、両製剤の生物学的同等性が確認された。小児PAH患者に対する用法及び用量は、代謝酵素の成熟及び体重の影響を組み込んだ母集団薬物動態（popPK）モデルを用いたシミュレーションにより、成人PAH患者にマシテンタン10mgを反復投与したときの曝露量と同程度になるよう設定し、設定された用法及び用量を用いて小児PAH患者を対象に海外第Ⅲ相試験（TOMORROW試験）⁸⁴⁻⁸⁶及び国内第Ⅲ相試験（PAH3001試験）⁸²⁻⁸⁴を実施した。その結果、両試験で得られた小児PAH患者の実測PKは成人PAH患者と大きく異なることはなく、加えて、TOMORROW試験では標準治療群と比較しマシテンタン群で良好な有効性が認められ、PAH3001試験では有効性主要評価項目を達成した。また、両試験において新たな安全性の懸念は示されなかった。

以上より、オプスミット錠10mg及びオプスミット小児用分散錠の小児PAH患者に対する用法及び用量を上記の通り設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

<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>

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。

（解説）

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<肺動脈性肺高血圧症（成人）>

地域・相	試験番号	対象	試験目的	試験デザイン	区分
国内第Ⅰ相	AC-055-116	日本人健康成人男性16例	日本人における反復投与時のPK、薬力学、安全性・忍容性	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与	評価
海外第Ⅰ相	AC-055-101	外国人健康成人男性56例	単回投与のPK、薬力学、安全性・忍容性	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、用量漸増	評価
	AC-055-102	外国人健康成人男性32例	反復投与のPK、薬力学、安全性・忍容性	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与、用量漸増	評価
	AC-055-109	日本人及び外国人健康成人各10例	日本人と白人のPK、安全性・忍容性の比較	単施設、非盲検、並行群間比較、単回投与	評価
	AC-055-114	外国人健康成人64例	QT/QTc間隔に及ぼすマシテンタンの影響、PK、安全性・忍容性	単施設、無作為化、実薬対照非盲検、プラセボ対照二重盲検、ダブルダミー、4群4期クロスオーバー	評価
	AC-055-108	外国人健康成人男性12例	カプセル剤/錠剤の生物学的同等性、安全性・忍容性	単施設、非盲検、無作為化、2群2期クロスオーバー単回投与試験	評価

	AC-055-103	外国人 健康成人男性 10例	食事の影響、安全性・忍容性	単施設、非盲検、無作為化、2群2期クロスオーバー単回投与	評価
	AC-055-104	外国人 健康成人男性 6例	マスバランス、PK、代謝、安全性・忍容性	単施設、非盲検、単群、単回投与	評価
	AC-055-105	外国人 健康成人男性 14例	ワルファリンのPK、薬力学に及ぼすマシテンタンの影響、安全性・忍容性	単施設、非盲検、無作為化、2群2期クロスオーバー	評価
	AC-055-106	外国人 健康成人男性 12例	マシテンタンとシルデナフィルの薬物相互作用、安全性・忍容性	単施設、非盲検、無作為化、3群3期クロスオーバー	評価
	AC-055-107	外国人 健康成人男性 12例	マシテンタンとケトコナゾールの薬物相互作用、安全性・忍容性	単施設、非盲検、無作為化、2群2期クロスオーバー	評価
	AC-055-111	外国人 健康成人男性 20例	マシテンタンのPKに及ぼすシクロスポリン又はリファンピシンの影響、安全性・忍容性	単施設、非盲検、2パート、1シーケンスクロスオーバー	評価
	AC-055-110	外国人 健康成人8例 肝障害患者24例	肝障害患者におけるPK、安全性・忍容性	単施設、非盲検、並行群間、単回投与	評価
	AC-055-112	外国人 健康成人8例 腎障害患者8例	腎障害患者におけるPK、安全性・忍容性	単施設、非盲検、並行群間、単回投与	評価
	AC-055-113	外国人 健康成人男性 84例	精子形成に及ぼすマシテンタンの影響、PK、安全性及び忍容性	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、反復投与	評価
	AC-055-117	外国人(韓国人) 健康成人男性 30例	韓国人における反復投与時のPK、薬力学、安全性・忍容性	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、反復投与	評価
国内 第Ⅱ/Ⅲ相	AC-055-307	日本人 PAH患者 30例	有効性、安全性・忍容性	多施設共同、非盲検	評価
海外 第Ⅱ相	AC-055-201	外国人 本態性高血圧症患者 379例	本態性高血圧症に対する有効性、安全性・忍容性	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、用量探索	評価
	AC-055B201	外国人 特発性肺線維症患者 178例	特発性肺線維症に対する有効性、安全性・忍容性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	参考
海外 第Ⅲ相	AC-055-302 (SERAPHIN)	外国人 PAH患者 742例	有効性、安全性・忍容性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	評価
	AC-055-303 (SERAPHIN 長期継続投与試験)	外国人 PAH患者 675例	長期投与の安全性・忍容性	多施設共同、非盲検、単群、長期投与	参考

<肺動脈性肺高血圧症（小児）>

地域・相	試験番号	対象	試験目的	試験デザイン	区分
海外 第I相	PAH1010	外国人 健康成人 28例	生物学的同等性	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2期クロスオーバー	評価
	PAH1008	外国人 健康成人 16例	相対的バイオアベイラビリティ	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2期クロスオーバー	参考
海外 第III相	AC-055-312 (TOMORROW)	外国人 生後1ヵ月以上 18歳未満の小児 PAH患者157例	PK、安全性・忍容性、有効性	多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較	評価
国内 第III相	PAH3001	日本人 生後3ヵ月以上 15歳未満の小児 PAH患者7例	有効性、安全性・忍容性、PK	多施設共同、非盲検、単群	評価

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 単回投与

a) 海外第I相試験（AC-055-109試験）（日本人及び外国人健康成人のデータ）^{6,7)}

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、毛包炎及び関節膿瘍の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。

b) 海外第I相試験 (AC-055-101試験) (外国人健康成人のデータ)⁸⁾

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^{注)}。

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

a) 国内第I相試験 (AC-055-116試験) (日本人健康成人のデータ)⁹⁾

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^{注)}。

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全て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。

b) 海外第I相試験 (AC-055-102試験) (外国人健康成人のデータ)¹⁰⁾

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)}。

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。

c) 海外第I相試験 (AC-055-117試験) (外国人健康成人のデータ)¹¹⁾

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)}。

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全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) オプスミット10mg錠の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、オプスミット小児用分散錠では、「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。3カ月以上、6カ月未満:1.0mg、6カ月以上、2歳未満:2.5mg、2歳以上:15kg未満 3.5mg、15kg以上、25kg未満 5.0mg、25kg以上、50kg未満 7.5mg、50kg以上 10mg」である。

2) 薬力学的試験

① 血漿中ET-1濃度

a) 国内第I相試験 (AC-055-116試験) (日本人健康成人のデータ)⁹⁾

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^{注)}。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)。

b) 海外第I相試験 (AC-055-102試験) (外国人健康成人のデータ)¹⁰⁾

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、プラセボ群と比べマシテンタン投与群で用量依存的に増加したが、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)。

3) QT/QTc評価試験

海外第I相試験 (AC-055-114試験) (外国人データ)⁸¹⁾

外国人健康成人64例を対象に、マシテンタン10及び30mgの1日1回反復投与が心電図のQT/QTc間隔に及ぼす影響を評価するオープンラベルの実薬対照群(モキシフロキサシン400mgの単回投与)を加えた無作為化二重盲検ダブルダミープラセボ対照4群4期クロスオーバー試験を実施した^{注)}。

その結果、主要解析であるプラセボと比較した場合のQTcFに対する作用(ベースライン値で調整)の90%信頼区間(CI)の上限は、マシテンタン10及び30mg投与時の定常状態におけるいずれの時点においても10ms未満であった。カテゴリ解析では、投与期間中に500msを超えるQTc間隔や60msを超えるベースラインからのQTcの変化は示されなかった。また、マシテンタンの濃度とQTcに及ぼす影響に相関性は認められなかった。

以上より、マシテンタンは心室再分極に影響を及ぼさず、催不整脈作用を有していないと考えられる。

(3) 用量反応探索試験

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

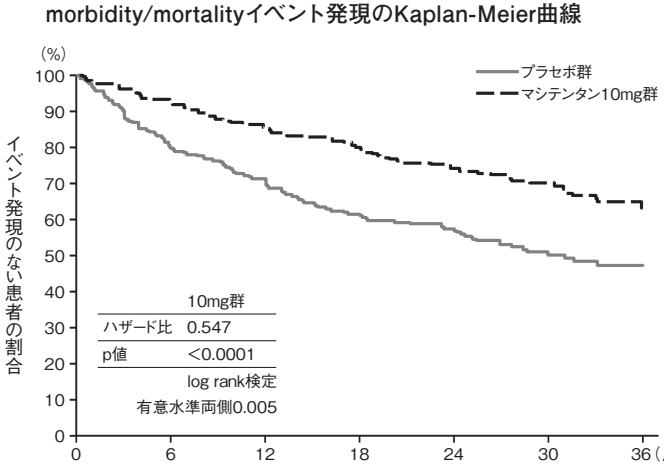
「V.5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

① 海外成人第III相試験 [AC-055-302 (SERAPHIN) 試験] (海外データ)^{2,3)}

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morbidty/mortalityイベント*発現のリスク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
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、遺伝性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PAHWHO機能分類: クラスII~IV6分間歩行距離 (6MWD) ≥ 50m安静時平均肺動脈圧 (mPAP) > 25 mmHg、肺毛細血管楔入圧 (PCWP) ≤ 15 mmHg、肺血管抵抗 (PVR) ≥ 320 dyn\cdotsec/cm⁵12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^{注)}。285件のmorbidty/mortalityイベント[*]発現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 [検証的な解析項目]	<p>morbidty/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) [*]morbidty/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PAH悪化 (次の全てを満たす: 6MWDが投与前から15%以上短縮、PAHの症状の悪化、追加的なPAH治療薬の開始)</p>
副次評価項目	<p>6MWDの変化量、WHO機能分類の改善率、PAHにより死亡するまでの時間又はPAHにより入院するまでの時間</p>
薬力学的評価項目	<p>肺血行動態の変化量 [PVRの変化率、平均右房圧 (mRAP) 変化量、mPAPの変化量、心係数の変化量]</p>
安全性評価項目	<p>有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡</p>
解析計画	<p>マシテンタンの各用量 (3mg又は10mg) 群に対して治験薬投与終了までの最初のmorbidty/mortalityイベントが最初に発現する割合 (主要評価項目) は、マシテンタン群とプラセボ群で差はないとする帰無仮説を立てた。主要評価項目の検定に際し、検定に関連する第一種の過誤を多重比較検定で最終的に両側0.01に留めるために、マシテンタン群とプラセボ群の各比較検定をBonferroni法に従って名目上の第一種過誤を両側0.005として行った。有効性の評価項目はAll-randomized set (治験薬投与を受けたかどうかにかかわらず無作為化された全患者) を用いて解析した。主要評価項目は共変量の調整を行わないlog rank検定を用いてマシテンタン群とプラセボ群に対する治療効果を比較した。治療効果はCox比例ハザードモデルを用いて推定した。評価イベントまでの時間はKaplan-Meier法を用いて推定した。副次評価項目は、6MWD (Wilcoxonの順位和検定)、WHO機能分類の変化 (Fisherの正確検定)、治験薬投与終了までにPAHにより死亡するまでの時間又はPAHにより入院するまでの時間、治験薬投与終了と試験終了までに死亡 (原因不問) するまでの時間 (log rank検定) の順で各投与群に対して階層的に分析した。統計学的有意性は以下の条件を満たしたときとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同じ投与群の主要評価項目があらかじめ特定した名目上の有意水準 ($p < \alpha/2$両側) に達した場合 ・同じ投与群の階層検定順で前の評価項目があらかじめ特定した名目上の有意水準 ($p < \alpha/2$両側) に達した場合 <p>各投与群に対して、確認検定は両側$\alpha = 0.01$とした。副次評価項目は階層検定手順を適用したことから、これ以上の第一種過誤の調整は不要とした。主要評価項目についてはベースライン時のPAH治療薬投与の有無及びPAHの疾患分類別でのサブグループ解析を事前に解析計画に含めた。</p>

注) オプスミット10mg錠の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、オプスミット小児用分散錠では、「通常、3か月以上の小児には、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。3か月以上、6か月未満:1.0mg、6か月以上、2歳未満:2.5mg、2歳以上:15kg未満 3.5mg、15kg以上、25kg未満 5.0mg、25kg以上、50kg未満 7.5mg、50kg以上 10mg」である。

結果	<p>主要評価</p>	<p>・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。プラセボに対するハザード比は、マシテンタン10mg投与で0.547 (97.5%CI: 0.392~0.762、$p < 0.0001$、log rank検定) であり、プラセボと比較してmorbidty/mortalityイベントの発現が45%減少することが検証された。なお、マシテンタン10mg群の投与期間の中央値は118.4週間であった。</p> <p style="text-align: center;">morbidty/mortalityイベント発現のKaplan-Meier曲線</p>  <p style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">10mg群</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">ハザード比</td><td style="text-align: center;">0.547</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">p値</td><td style="text-align: center;"><0.0001</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">log rank検定</td><td style="text-align: center;">有意水準両側0.005</td></tr> </table> </p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; margin-top: 10px;"> <tr><th colspan="2">Number at Risk</th><th colspan="7">投与開始からの期間</th></tr> <tr><th></th><th></th><th>0</th><th>6</th><th>12</th><th>18</th><th>24</th><th>30</th><th>36(月)</th></tr> <tr><td>プラセボ群</td><td>250</td><td>188</td><td>160</td><td>135</td><td>122</td><td>64</td><td>23</td><td></td></tr> <tr><td>マシテンタン10mg群</td><td>242</td><td>208</td><td>187</td><td>171</td><td>155</td><td>91</td><td>41</td><td></td></tr> </table> <p>・ベースライン時における他のPAH治療薬投与の有無でサブ解析を行った結果、PAH治療薬を投与していた患者ではプラセボ群に対するマシテンタン10mg群のハザード比は0.617 (95%CI: 0.427~0.891、$p = 0.0094$、log rank検定、名目上のp値) であり、PAH治療薬を投与されていなかった患者ではハザード比が0.447 (95%CI: 0.277~0.722、$p = 0.0007$、log rank検定、名目上のp値) であった。</p> <p>・morbidty/mortalityイベント発現のリスクはマシテンタン10mgの追加投与では38%、単独投与で55%低下した。</p>	10mg群		ハザード比	0.547	p値	<0.0001	log rank検定	有意水準両側0.005	Number at Risk		投与開始からの期間									0	6	12	18	24	30	36(月)	プラセボ群	250	188	160	135	122	64	23		マシテンタン10mg群	242	208	187	171	155	91	41	
10mg群																																														
ハザード比	0.547																																													
p値	<0.0001																																													
log rank検定	有意水準両側0.005																																													
Number at Risk		投与開始からの期間																																												
		0	6	12	18	24	30	36(月)																																						
プラセボ群	250	188	160	135	122	64	23																																							
マシテンタン10mg群	242	208	187	171	155	91	41																																							
	<p>副次評価</p>	<p>・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10mg群で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10mg群で22.0±92.58m (97.5%CI: 3.2~40.8、$p = 0.0078$、Wilcoxonの順位和検定) であった。</p> <p>・投与6カ月後のWHO機能分類の改善率は、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10mg群では22.3% (54/242例) であり、マシテンタン10mg群のプラセボ群に対するリスク比は1.74 (97.5%CI: 1.10~2.74、$p = 0.0063$、Fisherの正確検定、名目上のp値) であった。</p> <p>・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10mg群で0.500 (97.5%CI: 0.335~0.747、$p < 0.0001$、log rank検定、名目上のp値) であった。</p>																																												

薬力学的評価	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)	
	マシテンタン10mg (n=49)	プラセボ (n=50)
肺血管抵抗 (dyn・sec/cm ⁵)	-226±395*	156±353
平均右房圧 (mmHg)	-0.6±4.82	0.2±4.46
平均肺動脈圧 (mmHg)	-5.3±11.44	1.0±7.43
心係数 (L/min/m ²)	0.30±0.845*	-0.33±0.649

* n=48

安全性	有害事象全体の発現率はマシテンタン3mg群で96.0% (240/250例)、マシテンタン10mg群で94.6% (229/242例)、プラセボ群で96.4% (240/249例)であった。
	<ul style="list-style-type: none"> 各投与群における主な有害事象は肺動脈性肺高血圧症の悪化であり、その発現率はマシテンタン3mg群で30.0% (75/250例)、マシテンタン10mg群で21.9% (53/242例)、プラセボ群で34.9% (87/249例)であった。肺動脈性肺高血圧症の悪化のほか、いずれかの投与群で10%以上に認められた有害事象は、上気道感染、末梢性浮腫、鼻咽頭炎、右室不全、頭痛、貧血、浮動性めまい、気管支炎、呼吸困難、咳嗽であった。 投与開始から投与終了28日後までの副作用は安全性解析対象例^{注)}242例中56例 (23.1%)であった。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。 注) 10mg投与群より算出した。 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、マシテンタン3mg群で2.8% (7/250例)、マシテンタン10mg群で3.7% (9/242例)に認められ、マシテンタン3mg群では、胆管炎、貧血、右室不全、妊娠、疾患進行・肺動脈性肺高血圧症、トランスアミナーゼ上昇、黄疸が各1例、マシテンタン10mg群では、貧血及びALT増加・AST増加が各2例、心房粗動、呼吸不全、肝機能検査異常、急性膵炎・再発性膵炎、心原性ショック・低血圧・急性腎不全・肝機能検査異常が各1例であった。なお、治験薬の中止に至った有害事象は、マシテンタン3mg群で13.6% (34/250例)、マシテンタン10mg群で10.7% (26/242例)に認められ、マシテンタン3mg群では、肺動脈性肺高血圧症の悪化が6例、右室不全、ALT・AST増加が各3例、トランスアミナーゼ上昇、黄疸、貧血、肺炎、インフルエンザ性肺炎、間質性肺疾患が各1例、マシテンタン10mg群では、肺動脈性肺高血圧症の悪化、右室不全が各4例、肝機能検査値異常、頭痛が各3例、ALT・AST増加が各2例、肝炎、高ビリルビン血症、肝酵素上昇、貧血が各1例であった。 本試験において治験薬と関連のある死亡は認められなかった。

有害事象発現状況一覧

投与群	プラセボ群		マシテンタン 3mg群		マシテンタン 10mg群	
症例数	249例		250例		242例	
有害事象発現例数/ 発現率	240例	96.4%	240例	96.0%	229例	94.6%
有害事象発現件数	1365件		1614件		1446件	
主な有害事象 (各群10%以上)	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率
肺動脈性肺高血圧症	87	34.9%	75	30.0%	53	21.9%
上気道感染	33	13.3%	50	20.0%	37	15.3%
末梢性浮腫	45	18.1%	40	16.0%	44	18.2%
鼻咽頭炎	26	10.4%	37	14.8%	34	14.0%
右室不全	56	22.5%	37	14.8%	32	13.2%
頭痛	22	8.8%	33	13.2%	33	13.6%
貧血	8	3.2%	22	8.8%	32	13.2%
浮動性めまい	27	10.8%	24	9.6%	26	10.7%
気管支炎	14	5.6%	20	8.0%	28	11.6%
呼吸困難	22	8.8%	26	10.4%	18	7.4%
咳嗽	30	12.0%	20	8.0%	21	8.7%

MedDRA/J ver.16.0

② 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (AC-055-307試験) ^{4,5)}

目的	PAH患者を対象とし、マシテンタン10mgの有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、非対照
対象	PAH患者30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、遺伝性PAH、薬物又は毒物誘発性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、外科的手術実施後1年以上経過していること) 6分間歩行距離 (6MWD) ≥ 50m 安静時平均肺動脈圧 (mPAP) ≥ 25 mmHg、肺毛細血管楔入圧 (PCWP) ≤ 15 mmHg、肺血管抵抗 (PVR) ≥ 320 dyn\cdotsec/cm⁵ 16歳以上
試験方法	<p>全登録患者にマシテンタン10mgを1日1回経口投与した。投与開始から24週を有効性評価期間、24週後の観察及び検査終了の翌日から承認取得時又は開発中止時までを継続投与期間とした。</p>
主要評価項目	投与24週後の安静時PVRのベースラインからの変化率及び変化量
主な副次評価項目	投与24週後の肺血行動態 (mPAP、心係数) の変化量、6MWDの変化量、WHO機能分類のベースラインからの変化 等
探索的評価項目	Morbidity/Mortalityイベント発現までの時間、PAHによる入院又は死亡までの時間、死亡 (原因不問) までの時間 等
安全性評価項目	有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡

解析計画	<p>有効性主要評価の解析はPer-Protocol Setを対象とし、ベースライン及び投与24週後のPVRの値について、Wilcoxonの符号付順位検定を実施した。変化率を主解析、変化量を副次的解析とした。All-Treated Setの解析は補完した解析であり、中止した2例はPAHの悪化ではなかったことから、それぞれの患者で最後に得られた値 (LOCF) として、投与前のデータを用いて補完した。有効性副次評価及び探索的評価は各有効性解析対象集団 (All-Treated Set及びPer-Protocol Set) について評価した。個々の解析は、必要に応じてそのデータの性質を考慮した手法等を用いて検討し、検定を行う際は多重性に対する調整は行わないこととした。安全性評価は安全性解析対象集団 (Safety Set) を対象に治験薬投与開始24週間までに発現した全有害事象を集計し、全有害事象について一覧表及び度数分布表でまとめた。</p>																																								
結果	主要評価	<p>ベースライン及び投与24週後のPVRの平均値は、それぞれ667dyn・sec/cm⁵ (95%CI: 554~781) 及び417dyn・sec/cm⁵ (95%CI: 335~500) であり、有意差が認められた (p<0.0001, Wilcoxonの符号付順位検定、名目上のp値)。なお、投与24週後のPVRは幾何平均値でベースラインの60.5% (95%CI: 52.4~69.9) であった。</p>																																							
	副次評価	<ul style="list-style-type: none"> ベースライン及び投与24週後のmPAPは、それぞれ38mmHg及び32mmHgであり、有意差が認められた (p<0.0001, Wilcoxonの符号付順位検定、名目上のp値)。なお、投与24週後のmPAP幾何平均値の変化率は82.0% (95%CI: 75.4~89.2) であった。 ベースライン及び投与24週後の心係数は2.57L/min/m²及び2.98L/min/m²であり、有意差が認められた (p<0.0001, Wilcoxonの符号付順位検定、名目上のp値)。なお、投与24週後の心係数幾何平均値の変化率は115.7% (95%CI: 108.8~123.2) であった。 ベースライン及び投与24週後の6MWDの平均値は、それぞれ427m (95%CI: 378~477) 及び494m (95%CI: 449~539) であり、有意差が認められた (p<0.0001, Wilcoxonの符号付順位検定、名目上のp値)。なお、投与24週後の6MWDは平均で67m (95%CI: 35~99) 延長した。 投与24週後にベースラインからWHO機能分類の改善がみられた患者の割合は46.4%であった。24週間では、ベースライン時からWHO機能分類が悪化した患者は認められなかった。 																																							
	探索的評価	<p>投与24週間までにmorbidity/mortalityイベントを発現した患者、PAHにより入院又は死亡した患者及び死亡 (原因不問) した患者は認められなかった。</p>																																							
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> 投与24週間までに少なくとも1件以上の有害事象を発現した患者は、86.7% (26/30例) であった。主な有害事象は頭痛が40% (12例)、潮紅、鼻咽頭炎がそれぞれ23.3% (7例)、下痢が20.0% (6例)、鼻出血が13.3% (4例)、貧血、間質性肺疾患、末梢性浮腫、歯周炎がそれぞれ10.0% (3例) であった。 治験薬と関連のある重篤な有害事象として尿路感染が1例認められた。 死亡例及び投与中止に至る有害事象を発現した患者は認められなかった。 <p style="text-align: center;">有害事象発現状況一覧</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>症例数</th> <th colspan="2">30例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象発現例数/発現率</td> <td>26例</td> <td>86.7%</td> </tr> <tr> <td>有害事象発現件数</td> <td colspan="2">137件</td> </tr> <tr> <td>主な有害事象 (10%以上)</td> <td>例数</td> <td>発現率</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>12</td> <td>40.0%</td> </tr> <tr> <td>潮紅</td> <td>7</td> <td>23.3%</td> </tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td> <td>7</td> <td>23.3%</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>6</td> <td>20.0%</td> </tr> <tr> <td>鼻出血</td> <td>4</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>3</td> <td>10.0%</td> </tr> <tr> <td>間質性肺疾患</td> <td>3</td> <td>10.0%</td> </tr> <tr> <td>末梢性浮腫</td> <td>3</td> <td>10.0%</td> </tr> <tr> <td>歯周炎</td> <td>3</td> <td>10.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>MedDRA/J ver.16.0</p>	症例数	30例		有害事象発現例数/発現率	26例	86.7%	有害事象発現件数	137件		主な有害事象 (10%以上)	例数	発現率	頭痛	12	40.0%	潮紅	7	23.3%	鼻咽頭炎	7	23.3%	下痢	6	20.0%	鼻出血	4	13.3%	貧血	3	10.0%	間質性肺疾患	3	10.0%	末梢性浮腫	3	10.0%	歯周炎	3	10.0%
症例数	30例																																								
有害事象発現例数/発現率	26例	86.7%																																							
有害事象発現件数	137件																																								
主な有害事象 (10%以上)	例数	発現率																																							
頭痛	12	40.0%																																							
潮紅	7	23.3%																																							
鼻咽頭炎	7	23.3%																																							
下痢	6	20.0%																																							
鼻出血	4	13.3%																																							
貧血	3	10.0%																																							
間質性肺疾患	3	10.0%																																							
末梢性浮腫	3	10.0%																																							
歯周炎	3	10.0%																																							

③ 国内小児第Ⅲ相試験 (PAH3001試験) ⁸²⁻⁸⁴⁾

目的	日本人小児肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者を対象に、マシテンタン小児用分散錠の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。																		
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験																		
対象	小児PAH患者7例																		
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生後3か月以上15歳未満 ・ 以下のいずれかに該当するPAH 特発性PAH、遺伝性PAH、先天性心疾患に伴うPAH*、薬物又は毒物誘発性PAH、結合組織病に伴うPAH、HIVに伴うPAH ・ 過去の右心カテーテル検査からPAHと診断された患者 [mPAP 25mmHg以上、肺動脈楔入圧15mmHg以下、及び肺血管抵抗係数 (PVRI) 4 Wood 単位・m²超] ・ WHO機能分類:クラスI~IV ・ PAH特異的治療を受けたことがない、又はPAH特異的治療薬を投与中の患者 <p>※左右シャントでは説明できない先天性心疾患に伴うPAH、又は有意なシャント残存がない修復手術後(術後6か月以降に残存・再発)の先天性心疾患に伴うPAHである患者を対象とした。</p>																		
試験方法	<p>スクリーニング後、マシテンタン小児用分散錠を年齢及び体重区分に応じた用量(下表)で1日1回、52週間経口投与した。</p> <p style="text-align: center;">本剤の年齢及び体重区分別の用量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>体重</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3か月以上、6か月未満</td> <td>—</td> <td>1.0mg</td> </tr> <tr> <td>6か月以上、2歳未満</td> <td>—</td> <td>2.5mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">2歳以上</td> <td>15kg未満</td> <td>3.5mg</td> </tr> <tr> <td>15kg以上、25kg未満</td> <td>5.0mg</td> </tr> <tr> <td>25kg以上、50kg未満</td> <td>7.5mg</td> </tr> <tr> <td>50kg以上</td> <td>10.0mg</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	体重	1日用量	3か月以上、6か月未満	—	1.0mg	6か月以上、2歳未満	—	2.5mg	2歳以上	15kg未満	3.5mg	15kg以上、25kg未満	5.0mg	25kg以上、50kg未満	7.5mg	50kg以上	10.0mg
年齢	体重	1日用量																	
3か月以上、6か月未満	—	1.0mg																	
6か月以上、2歳未満	—	2.5mg																	
2歳以上	15kg未満	3.5mg																	
	15kg以上、25kg未満	5.0mg																	
	25kg以上、50kg未満	7.5mg																	
	50kg以上	10.0mg																	
主要評価項目	ベースラインから24週時までのPVRIの変化率																		
副次評価項目	<p>24週時の肺行動態パラメータ [PVR、平均右房圧 (mRAP)、mPAP、心係数、心拍出量 (CO)、全肺血管抵抗 (TPR) 及び安静時の混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂)] のベースラインからの変化量、24週時のNT-proBNPのベースラインからの変化量、血漿中NT-proBNPのベースラインに対する比率、24週時のWHO機能分類のベースラインからの改善*1、24週時のPanama機能分類のベースラインからの改善、24週時のPediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) 4.0 Generic Core Scales Short Form (SF15) のベースラインからの変化量*2</p> <p>※1 初回同意取得時に4歳超の患者を対象に評価 ※2 マシテンタン小児用分散錠初回投与日に2歳以上の患者を対象に評価</p>																		
安全性評価項目	有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡																		
解析計画	<p>本剤を1回以上投与された全ての患者を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。</p> <p>主要評価項目である24週時のPVRIのベースラインからの変化率の幾何平均値が81.6%以下の場合に成功と定義した。主要解析では、24週時のPVRIの変化率の記述統計量、幾何平均値及びその95%CIを算出した。欠測値を補完せず、測定値のみを解析に用いた。副次評価項目は、記述統計量を用いて経時的に要約した。患者数が少なく検出力が不十分であるため、統計学的検定を実施しなかった。</p>																		

結果	<p>主要評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験参加の同意が得られスクリーニングを実施した8例のうち、スクリーニングで脱落となった1例を除く7例にマシテンタン小児用分散錠が投与され、データカットオフ（2024年7月24日）時点で7例全例が24週時の評価を完了し、7例中5例が52週時の評価を完了した。ベースライン時のWHO機能分類の内訳はクラスⅡが3例^{*1}、PAHの臨床分類の内訳は特発性PAHが3例、先天性心疾患に伴うPAHが4例であった。以下、24週時のデータカットオフの結果を示す。 24週時のPVRIのベースラインからの変化率の幾何平均値は59.43%（95%CI: 32.019~110.303）であり、事前に規定された成功基準（ベースラインから投与24週間までのPVRI 変化率の幾何平均値が81.6%以下）を満たしており臨床的に意義のあるPVRIの改善^{*2}が認められた。 7例中5例で24週時のPVRIがベースラインから低下しており、そのうち4例で2Wood 単位・m²超の低下が認められた。 <p style="text-align: center;">ベースラインから投与24週間までのPVRIの変化</p> <table border="1" data-bbox="751 752 1489 1093"> <thead> <tr> <th rowspan="2">年齢</th> <th colspan="3">PVRI (Wood 単位・m²)</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>24週時</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>21ヵ月</td> <td>5.3</td> <td>2.7^{*3}</td> <td>-2.6</td> </tr> <tr> <td>22ヵ月</td> <td>6.7</td> <td>1.3</td> <td>-5.4</td> </tr> <tr> <td>30ヵ月</td> <td>4.9</td> <td>1.5</td> <td>-3.3</td> </tr> <tr> <td>3歳</td> <td>4.5</td> <td>4.9</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>9歳</td> <td>12.3</td> <td>12.1</td> <td>-0.2</td> </tr> <tr> <td>11歳</td> <td>17.7</td> <td>20.6</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>13歳</td> <td>15.0</td> <td>10.0</td> <td>-5.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 4歳超の患者3例でのみ評価された ※2 本試験では臨床的に意義のあるPVRIの変化率（幾何平均値）を81.6%以下と定義 ※3 投与40週時に評価された</p>	年齢	PVRI (Wood 単位・m ²)			ベースライン	24週時	変化量	21ヵ月	5.3	2.7 ^{*3}	-2.6	22ヵ月	6.7	1.3	-5.4	30ヵ月	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			
年齢	PVRI (Wood 単位・m ²)																																						
	ベースライン	24週時	変化量																																				
21ヵ月	5.3	2.7 ^{*3}	-2.6																																				
22ヵ月	6.7	1.3	-5.4																																				
30ヵ月	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																																				
	<p>副次評価</p> <p>24週時の肺血行動態パラメータ(PVRI以外)のベースラインからの変化率(7例)</p> <table border="1" data-bbox="751 1274 1489 1576"> <thead> <tr> <th></th> <th>ベースライン^{*1}</th> <th>24週時^{*1}</th> <th>変化率(%)^{*2}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PVR、Wood 単位</td> <td>11.524±2.8021</td> <td>7.790±5.1496</td> <td>56.46 (76.11)</td> </tr> <tr> <td>mRAP、mmHg</td> <td>8.4±7.66</td> <td>5.6±2.94</td> <td>75.71(106.10)</td> </tr> <tr> <td>mPAP、mmHg</td> <td>45.4±17.09</td> <td>37.4±22.65</td> <td>76.59(29.46)</td> </tr> <tr> <td>心係数、L/min/m²</td> <td>4.13±0.789</td> <td>4.10±0.949</td> <td>98.71(24.10)</td> </tr> <tr> <td>CO、L/min</td> <td>3.21±1.357</td> <td>3.29±1.258</td> <td>103.91(25.09)</td> </tr> <tr> <td>TPR、dyn・sec/cm⁵</td> <td>1170.6±252.69</td> <td>927.6±423.18</td> <td>73.69(44.29)</td> </tr> <tr> <td>SvO₂、%</td> <td>74.7±9.64</td> <td>71.9±4.02</td> <td>96.67(11.55)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 平均値±標準偏差、※2 幾何平均値 (CV%)</p> <p>24週時のNT-proBNPのベースラインからの変化量、血漿中NT-proBNPのベースラインに対する比率</p> <table border="1" data-bbox="751 1693 1489 1809"> <thead> <tr> <th></th> <th>24週時 (7例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>変化量中央値、pg/mL (範囲)</td> <td>-3.8940(-16.402~4.366)</td> </tr> <tr> <td>変化率、% (幾何平均値)</td> <td>100.96</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> WHO機能分類を評価した3例におけるベースラインのWHO機能分類はいずれもクラスⅡであり、24週時にベースラインからの改善又は悪化は認められなかった。 24週時のPanama機能分類のベースラインからの変化はなかった。 参考情報: 24週時のPedsQL™ 4.0 Generic Core Scales SF15合計スコアのベースラインからの変化量中央値(範囲)は、保護者による報告で10.000(-10.00~20.00)、患者による報告で1.667(-21.67~13.33)であった。 		ベースライン ^{*1}	24週時 ^{*1}	変化率(%) ^{*2}	PVR、Wood 単位	11.524±2.8021	7.790±5.1496	56.46 (76.11)	mRAP、mmHg	8.4±7.66	5.6±2.94	75.71(106.10)	mPAP、mmHg	45.4±17.09	37.4±22.65	76.59(29.46)	心係数、L/min/m ²	4.13±0.789	4.10±0.949	98.71(24.10)	CO、L/min	3.21±1.357	3.29±1.258	103.91(25.09)	TPR、dyn・sec/cm ⁵	1170.6±252.69	927.6±423.18	73.69(44.29)	SvO ₂ 、%	74.7±9.64	71.9±4.02	96.67(11.55)		24週時 (7例)	変化量中央値、pg/mL (範囲)	-3.8940(-16.402~4.366)	変化率、% (幾何平均値)	100.96
	ベースライン ^{*1}	24週時 ^{*1}	変化率(%) ^{*2}																																				
PVR、Wood 単位	11.524±2.8021	7.790±5.1496	56.46 (76.11)																																				
mRAP、mmHg	8.4±7.66	5.6±2.94	75.71(106.10)																																				
mPAP、mmHg	45.4±17.09	37.4±22.65	76.59(29.46)																																				
心係数、L/min/m ²	4.13±0.789	4.10±0.949	98.71(24.10)																																				
CO、L/min	3.21±1.357	3.29±1.258	103.91(25.09)																																				
TPR、dyn・sec/cm ⁵	1170.6±252.69	927.6±423.18	73.69(44.29)																																				
SvO ₂ 、%	74.7±9.64	71.9±4.02	96.67(11.55)																																				
	24週時 (7例)																																						
変化量中央値、pg/mL (範囲)	-3.8940(-16.402~4.366)																																						
変化率、% (幾何平均値)	100.96																																						

- 安全性
- ・24週時（データカットオフ：2024年7月24日）の有害事象は7例全例（100%）に認められた。主な有害事象は上咽頭炎が85.7%（6例）、発熱57.1%（4例）、アデノウイルス感染及びレンサ球菌感染がそれぞれ42.9%（3例）であった。また、治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。試験終了時（データカットオフ：2025年3月5日）の有害事象は7例全例（100%）に認められ、主な有害事象は、24週時の主な有害事象に新たに下痢が42.9%（3例）みられた。治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。
 - ・24週時の重篤な有害事象は28.6%（2例）に認められ、菌血症、気管支炎、メタニューモウイルス感染、細菌性肺炎が各14.3%（1例）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。24週時データカットオフから試験終了時までには重篤な有害事象は認められなかった。
 - ・24週時及び試験終了時までには、死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

有害事象発現状況一覧

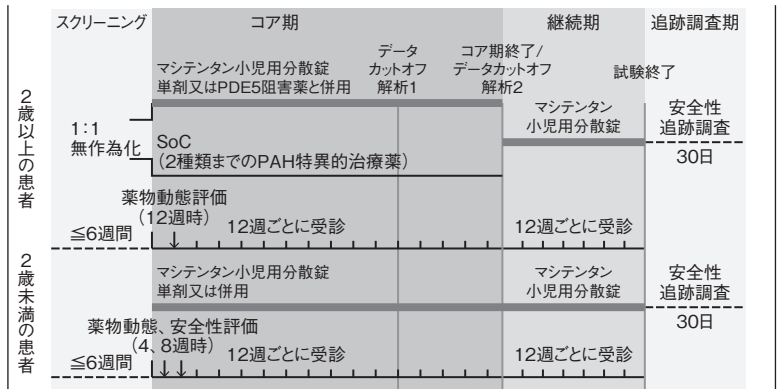
症例数	24週時		試験終了時	
	7例	7例	7例	7例
有害事象発現例数/発現率	7例	100%	7例	100%
有害事象	例数	発現率	例数	発現率
上咽頭炎	6	85.7%	6	85.7%
発熱	4	57.1%	4	57.1%
アデノウイルス感染	3	42.9%	3	42.9%
レンサ球菌感染	3	42.9%	3	42.9%
結膜炎	2	28.6%	2	28.6%
腹痛	2	28.6%	2	28.6%
節足動物咬傷	2	28.6%	2	28.6%
菌血症	1	14.3%	1	14.3%
気管支炎	1	14.3%	1	14.3%
細菌性結膜炎	1	14.3%	1	14.3%
ヘルペスウイルス感染	1	14.3%	1	14.3%
インフルエンザ	1	14.3%	1	14.3%
メタニューモウイルス感染	1	14.3%	1	14.3%
中耳炎	1	14.3%	1	14.3%
爪囲炎	1	14.3%	1	14.3%
肺炎	1	14.3%	1	14.3%
細菌性肺炎	1	14.3%	1	14.3%
ウイルス性肺炎	1	14.3%	1	14.3%
上気道感染	1	14.3%	1	14.3%
ウイルス感染	1	14.3%	1	14.3%
下痢	1	14.3%	3	42.9%
軟便	1	14.3%	1	14.3%
嘔吐	0	0	1	14.3%
カテーテル留置部位皮膚炎	0	0	1	14.3%
転倒	1	14.3%	1	14.3%
頭部損傷	1	14.3%	1	14.3%
外傷後頸部症候群	1	14.3%	1	14.3%
鉄欠乏性貧血	1	14.3%	1	14.3%
好中球減少症	1	14.3%	1	14.3%
アレルギー性結膜炎	1	14.3%	2	28.6%

眼充血	1	14.3%	1	14.3%
斜視	1	14.3%	1	14.3%
喘息	1	14.3%	1	14.3%
鼻閉塞	1	14.3%	1	14.3%
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0	1	14.3%
ざ瘡	0	0	1	14.3%
アレルギー性皮膚炎	0	0	1	14.3%
皮下出血	0	0	1	14.3%
汗疹	1	14.3%	1	14.3%
発疹	1	14.3%	1	14.3%
蕁麻疹	0	0	1	14.3%
魚鱗癬	0	0	1	14.3%
尿中結晶陽性	1	14.3%	1	14.3%
関節痛	1	14.3%	1	14.3%
咬舌	1	14.3%	1	14.3%
潮紅	0	0	1	14.3%

MedDRA ver.27.0

④ 海外小児第Ⅲ相試験 [AC-055-312 (TOMORROW) 試験] (海外データ) ⁸⁴⁻⁸⁶⁾

目的	外国人小児肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者を対象に、マシテンタン小児用分散錠の薬物動態、安全性及び有効性を標準治療 (SoC) と比較し評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対象	小児PAH患者157例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生後1ヵ月以上18歳未満 ・ 以下のいずれかに該当するPAH 特発性PAH、遺伝性PAH、先天性心疾患に伴うPAH^{*1}、薬物又は毒物誘発性PAH、結合組織病に伴うPAH、HIVに伴うPAH ・ WHO機能分類：クラスⅠ～Ⅲ ・ PAH特異的治療を受けたことがない、又はマシテンタン及びプロスタノイドの静脈内/皮下投与を除くPAH特異的治療薬 (単剤又は2剤併用) 投与を既に受けている患者 <p>※1 左右シャントでは説明できない先天性心疾患に伴うPAH、又は有意なシャント残存がない修復手術後 (術後6ヵ月以降に残存・再発) の先天性心疾患に伴うPAHである患者を対象とした。</p>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2歳以上の患者を、マシテンタン小児用分散錠群又はSoCを開始/継続する群 (SoC群) のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けた。無作為化は、割り付け時のエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) 投与継続/予定 (あり又はなし) 及びWHO機能分類 (クラスⅠ/Ⅱ又はⅢ) を層別因子とした。2歳未満の患者は、無作為化せず全例をマシテンタン小児用分散錠群に割り付けた。 ・ マシテンタン小児用分散錠群では、マシテンタン小児用分散錠を年齢 (2歳未満) 及び体重区分 (2歳以上) に応じた用量で1日1回、経口投与した。SoC群では、PAH非特異的治療又は治験実施地域の実臨床に応じた2種類までのPAH特異的治療薬 (マシテンタン及びプロスタノイドの静脈内/皮下投与を除く) を投与した。ベースライン時にPDE5阻害薬又はその他のPAH特異的治療薬 (ERA又は吸入/経口プロスタノイド等) を投与されていた患者は、それらの投与を継続した。 ・ マシテンタン小児用分散錠群又はSoC群の投与期間は、イベント評価委員会 (CEC) が確認した疾患進行イベントの発現又はコア期終了日までの最終来院のいずれか早い方までとした。ただし、疾患進行が確認された場合、マシテンタン小児用分散錠群の患者はマシテンタン小児用分散錠の投与を継続可、SoC群の患者はマシテンタン小児用分散錠投与への切替えを可とした。また、コア期で12週以上治験薬の投与を受けた患者は、治験担当医師の判断等によりコア期終了後、マシテンタン小児用分散錠単群の継続期へ移行した。



本剤*2の年齢及び体重区分別の用量

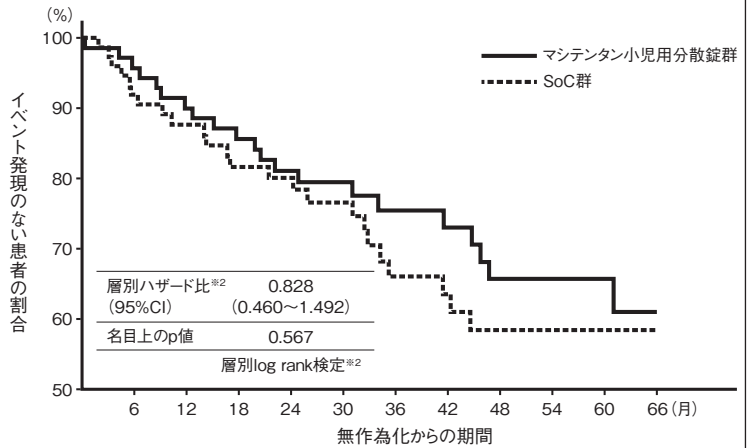
年齢	体重	1日用量
1カ月以上、6カ月未満	—	1.0mg
6カ月以上、2歳未満	—	2.5mg
2歳以上	10kg以上、15kg未満	3.5mg
	15kg以上、25kg未満	5.0mg
	25kg以上、50kg未満	7.5mg
	50kg以上	10.0mg

※2 本試験では、臨床試験用分散錠0.5mg、2.5mg及び5.0mg（本邦未承認。2021年11月23日以降、市販後分散錠に切り替え）と市販後分散錠1mg及び2.5mgが用いられた。

主要評価項目	薬物動態（PK）：マシテンタン小児用分散錠及びその活性代謝物のトラフ時血漿中濃度（2歳以上の患者集団：12週時、2歳未満の患者集団：4週時）
主な副次評価項目	有効性：割付けからコア期終了までにCECで最初に確認された疾患進行イベント*3までの期間 ※3 疾患進行イベント：死因を問わない死亡、心房中隔裂開術若しくはポツツ吻合術、又は肺移植リストへの登録、PAHの悪化による入院、及びPAHの臨床症状の悪化（新たなPAH特異的治療、静脈内利尿薬又は継続的な酸素の使用の必要性若しくは開始、かつ次の1項目以上：WHO機能分類の悪化、失神の新規発現又は悪化、2つ以上のPAH症状の新規発現又は悪化、経口利尿薬に反応しない右心不全の徴候の新規発現又は悪化）
その他の主な副次評価項目	有効性：CECで最初に確認されたPAHによる入院までの期間、CECで確認されたPAHによる死亡までの期間、12及び24週時のWHO機能分類、12及び24週時の血漿中NT-proBNPのベースラインからの変化率、PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales Short Form (SF15) で評価したQoLのベースラインから24週時までの変化量
安全性評価項目	有害事象*4、重篤な有害事象*4、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡 ※4 マシテンタンを投与された患者で認められた有害事象についてのみ、因果関係を判定した。
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目のPK解析対象集団は、2歳以上の患者集団でマシテンタン小児用分散錠群に無作為化され1回以上投与された患者のうちPK解析用の血液検体（12週時のトラフ時）が得られた患者、並びに2歳未満の患者集団でPK解析用の血液検体（マシテンタン小児用分散錠初回投与後24時間又は4週時のトラフ時のいずれか）が得られた患者とし、解析結果は記述統計量で要約した。 有効性の解析対象集団は、マシテンタン小児用分散錠群又はSoC群に無作為化された2歳以上の全ての患者集団（FAS1）、並びに無作為化されずマシテンタン小児用分散錠群に割り付けられた2歳未満の全ての患者集団（FAS2）とした。

		<ul style="list-style-type: none"> ・主な有効性副次評価項目である疾患進行イベント発現までの期間は、FAS1を対象にintent-to-treatの原則に基づき、両側層別log rank検定を用いて解析した。割付け時のERA投与継続/予定(あり又はなし)及びWHO機能分類(クラスI/II又はIII)を層別因子とした。治療効果は、層別因子で調整したCox比例ハザードモデルを用いハザード比の推定値及び95%CIを算出した。また、各評価時点のKaplan-Meier推定値及び両側95%CIを投与群別に算出した。 ・その他の有効性副次評価項目の連続変数については、投与群、来院、治療と来院の交互作用及び割付け時の層別因子を固定効果、ベースライン値を固定共変量とし、患者をランダム効果とした混合モデル反復測定(MMRM)を用いて評価時点ごとに要約した。NT-proBNPについては、対数変換後に上述のMMRMを用いて評価した。カテゴリ変数については層別ロジスティック回帰分析を用いて要約した。 ・有効性副次評価項目の解析では、正式な有意性の結論を出さなかった。 ・安全性については、2歳以上の患者集団ではマシテンタン小児用分散錠群に無作為化され1回以上投与された全ての患者、並びにSoC群に無作為化された全ての患者(SoCの投与の有無を問わない)、2歳未満の患者集団ではマシテンタン小児用分散錠を1回以上投与された全ての患者を安全性解析対象集団とした。
結果	患者内訳	<ul style="list-style-type: none"> ・全体で157例が組み入れられた。2歳以上の患者集団は148例で、マシテンタン小児用分散錠群73例、SoC群75例であった。このうち、マシテンタン小児用分散錠群の1例を除く147例にマシテンタン小児用分散錠又はSoCが投与された。2歳未満の患者集団は9例で、全例がマシテンタン小児用分散錠の投与を受けた。 ・2歳以上の患者集団では、PK解析対象集団がマシテンタン小児用分散錠群47例、有効性の解析対象集団はマシテンタン小児用分散錠群73例、SoC群75例、安全性の解析対象集団がマシテンタン小児用分散錠群72例、SoC群75例となった。また、2歳未満の患者集団は9例全例がPK、有効性及び安全性の解析対象集団に含まれた。 ・全例がコア期を完了したコア期最終解析(データベースロック日:2024年2月28日)の結果を記載する。 ・投与期間の中央値は、2歳以上の患者集団でマシテンタン小児用分散錠群が168.43週間(範囲:12.9~312.4週間)、SoC群が115.00週間(範囲0.1~316.4週間)、2歳未満の患者集団で37.14週間(範囲:7.0~72.9週間)であった。
	主要評価	<ul style="list-style-type: none"> ・2歳以上の患者集団における12週時のマシテンタン小児用分散錠及び活性代謝物の血漿中トラフ濃度(平均値±標準偏差)は、それぞれ184.727±114.2953ng/mL及び983.043±324.1086ng/mLであった。 ・2歳未満の患者集団における4週時のマシテンタン小児用分散錠及び活性代謝物の血漿中トラフ濃度の範囲はマシテンタン小児用分散錠が定量下限未満(1.00ng/mL未満)~186ng/mL、活性代謝物が10.3~1020ng/mLであった。
	主な副次評価	<p>2歳以上の患者集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CECで最初に確認された疾患進行イベント*1までの期間は、SoC群に対する層別ハザード比*2が0.828(95%CI:0.460~1.492、名目上のp値:0.567)であった。 ※1 疾患進行イベント:死因を問わない死亡、心房中隔裂開術若しくはポツツ吻合術、又は肺移植リストへの登録、PAHの悪化による入院、及びPAHの臨床症状の悪化(新たなPAH特異的治療、静脈内利尿薬又は継続的な酸素の使用の必要性若しくは開始、かつ次の1項目以上:WHO機能分類の悪化、失神の新規発現又は悪化、2つ以上のPAH症状の新規発現又は悪化、経口利尿薬に反応しない右心不全の徴候の新規発現又は悪化) ※2 層別因子:割付け時のERA投与継続/予定(あり又はなし)及びWHO機能分類(クラスI/II又はIII)

最初に確認された疾患進行イベントまでの期間のKaplan-Meier曲線



マシテンタン小児用分散錠群

at risk例数	68	62	58	51	43	35	30	25	24	18	9
イベント例数	3	7	10	13	14	16	17	20	20	20	21
打ち切り例数	2	4	5	9	16	22	26	28	29	35	43

SoC群

at risk例数	67	60	54	48	41	28	25	19	17	11	4
イベント例数	6	9	13	14	16	21	22	24	24	24	24
打ち切り例数	2	6	8	13	18	26	28	32	34	40	47

2歳未満の患者集団

・2歳未満の患者集団 (9例) では、試験期間中 (中央値: 37.29週間) に疾患進行イベントが認められた患者はいなかった。

その他の
主な副次評価

CECで最初に確認されたPAHによる入院までの期間

	マシテンタン 小児用分散錠群	SoC群
2歳以上	73例	75例
CECで最初に確認されたPAHによる入院までの期間の層別ハザード比* (95%CI)	0.912 (0.393~2.118)	
入院件数	11件	11件
12カ月間PAHによる入院が確認されなかった患者の割合、% (95%CI)	95.7 (87.3~98.6)	94.4 (85.9~97.9)
48カ月間PAHによる入院が確認されなかった患者の割合、% (95%CI)	82.7 (69.6~90.5)	79.7 (65.3~88.6)
2歳未満	9例	—
試験期間中 (中央値: 37.29週間) にPAHによる入院が認められた患者	0	—

※層別因子: 割付け時のERA投与継続/予定 (あり又はなし) 及びWHO機能分類 (クラス I/II 又は III)

CECで確認されたPAHによる死亡までの期間

	マシテンタン 小児用分散錠群	SoC群
2歳以上	73例	75例
死亡	7例	6例
PAHによる死亡	6例	4例
層別ハザード比* (95%CI)	1.530 (0.429~5.457)	
2歳未満	9例	—
PAHによる死亡	0	—

※層別因子: 割付け時のERA投与継続/予定 (あり又はなし) 及びWHO機能分類 (クラス I/II 又は III)

12及び24週時のWHO機能分類

	マシテンタン 小児用分散錠群	SoC群
2歳以上	12週時:71例、 24週時:70例	12週時:71例、 24週時:63例
12週時:クラスI/II、%	88.7 ^{*2}	81.7 ^{*2}
層別オッズ比 ^{*1} (95%CI)	4.635(0.829~25.910)	
24週時:クラスI/II、%	90.0 ^{*2}	82.5 ^{*2}
層別オッズ比 ^{*1} (95%CI)	6.415(1.107~37.164)	

※1 層別因子:割付け時のERA投与継続/予定(あり又はなし)及びWHO機能分類(クラスI/II又はIII)

※2 WHO機能分類がクラスI又はIIの患者数/WHO機能分類の評価を有する患者総数

12及び24週時の血漿中NT-proBNPのベースラインからの変化率

	マシテンタン 小児用分散錠群	SoC群
2歳以上	64例 [*]	65例 [*]
12週時:幾何最小二乗平均値(95%CI)	0.72 (0.54~0.98)	1.01 (0.75~1.36)
変化率の投与群間の比(95%CI)	0.72(0.49~1.05)	
24週時:幾何最小二乗平均値(95%CI)	0.76 (0.56~1.03)	0.78 (0.57~1.07)
変化率の投与群間の比(95%CI)	0.97(0.66~1.43)	

※ベースラインとベースライン後の値が1つ以上の患者を解析対象とした

・参考情報:24週時のPedsQL™ 4.0 Generic Core Scales SF15合計スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、マシテンタン小児用分散錠群とSoC群の群間差(±標準誤差)が保護者による報告で6.27±2.666(95%CI:0.99~11.55)、患者による報告で5.28±2.570(95%CI:0.18~10.37)であった。

安全性

2歳以上の患者集団

- ・治験薬投与終了30日後又はコア期終了のいずれか早い日までに発現した有害事象の発現率は、マシテンタン小児用分散錠群で93.1%(67/72例)、SoC群で68.0%(51/75例)であった。主な有害事象は、マシテンタン小児用分散錠群で上気道感染31.9%(23例)、上咽頭炎及び頭痛が各19.4%(14例)、COVID-19が15.3%(11例)、胃腸炎及びインフルエンザが各11.1%(8例)、SoC群で上気道感染16.0%(12例)、上咽頭炎14.7%(11例)、頭痛12.0%(9例)、鼻出血及び嘔吐が各10.7%(8例)であった。また、マシテンタン小児用分散錠群では20.8%(15例)に治験薬と関連のある有害事象が認められ、主な有害事象はヘモグロビン減少4.2%(3例)、頭痛、貧血及び不眠症各2.8%(2例)であった。
- ・マシテンタン小児用分散錠群の重篤な有害事象は36.1%(26例)に認められ、主な有害事象は肺炎6.9%(5例)、貧血、胃炎及び非心臓性胸痛が各2.8%(2例)であり、治験薬と関連のある重篤な有害事象は貧血及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各1.4%(1例)であった。
- ・投与中止に至った有害事象は、マシテンタン小児用分散錠群で5.6%(4例)、SoC群で2.7%(2例)に認められ、マシテンタン小児用分散錠群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、貧血及び頭痛が各1.4%(1例)であった。
- ・死亡に至った有害事象は、マシテンタン小児用分散錠群では認められず、SoC群では1.3%(1例)に認められた。

2歳未満の患者集団

- ・有害事象は77.8% (7/9例) に認められ、主な有害事象は上気道感染44.4% (4例)、胃腸炎33.3% (3例) であった。また、治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。
- ・治験薬と関連のある重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

有害事象発現状況一覧

	2歳以上の患者集団		2歳未満の患者集団	
症例数	72例		9例	
有害事象発現例数/発現率	67例	93.1%	7例	77.8%
主な有害事象 (2歳以上の患者集団で5%以上)	例数	発現率	例数	発現率
上気道感染	23	31.9%	4	44.4%
上咽頭炎	14	19.4%	0	0
頭痛	14	19.4%	0	0
COVID-19	11	15.3%	2	22.2%
胃腸炎	8	11.1%	3	33.3%
インフルエンザ	8	11.1%	1	11.1%
下痢	7	9.7%	0	0
発熱	7	9.7%	1	11.1%
貧血	7	9.7%	0	0
鼻炎	6	8.3%	0	0
咳嗽	6	8.3%	0	0
鼻閉	6	8.3%	0	0
口腔咽頭痛	6	8.3%	0	0
浮動性めまい	6	8.3%	0	0
気管支炎	5	6.9%	0	0
咽頭炎	5	6.9%	0	0
肺炎	5	6.9%	2	22.2%
鼻出血	5	6.9%	0	0
腹痛	5	6.9%	0	0
嘔吐	5	6.9%	0	0
疲労	5	6.9%	0	0
非心臓性胸痛	5	6.9%	0	0
気道感染	4	5.6%	0	0
尿路感染	4	5.6%	0	0
アレルギー性鼻炎	4	5.6%	1	11.1%
ヘモグロビン減少	4	5.6%	0	0
重度月経出血	4	5.6%	0	0

MedDRA ver. 26.1

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

本態性高血圧症患者 (AC-055-201試験) (海外データ)¹²⁾

外国人の軽度から中等度の本態性高血圧症患者^{注)} 379例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間、用量範囲探索試験において、マシテンタン0.3、1、3、10mg又はプラセボを1日1回経口投与した。その結果、8週間の二重盲検投与期終了時のトラフ（投与24時間後）平均座位拡張期血圧は、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）。

注) オプスミット10mg錠の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、オプスミット小児用分散錠では、「通常、3か月以上の小児には、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。3か月以上、6か月未満：1.0mg、6か月以上、2歳未満：2.5mg、2歳以上：15kg未満 3.5mg、15kg以上、25kg未満 5.0mg、25kg以上、50kg未満 7.5mg、50kg以上 10mg」である。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査については次項「V.5. (6) 治療的使用 2)」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

安全性の結果は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照

■特定使用成績調査の概要（長期使用）

目的	・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られと考えられる要因を評価する。
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、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> ・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> ・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	2015年6月～2022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。

<有効性>

有効性解析対象症例 2,834 例の WHO 機能分類の変化¹⁾ 推移は下表のとおりであった。

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%

1) 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。

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」) 値の推移は下表のとおりであった。承認時の臨床試験 (国内第 II / III 相試験では PVR 値の変化率²⁾ 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%³⁾ 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。

PVR 値 ($\text{dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$) 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

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

3) 算術平均値。幾何平均値は 60.5%

*: 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 $\text{dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$) は除外した。

(7) その他

該当資料なし

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

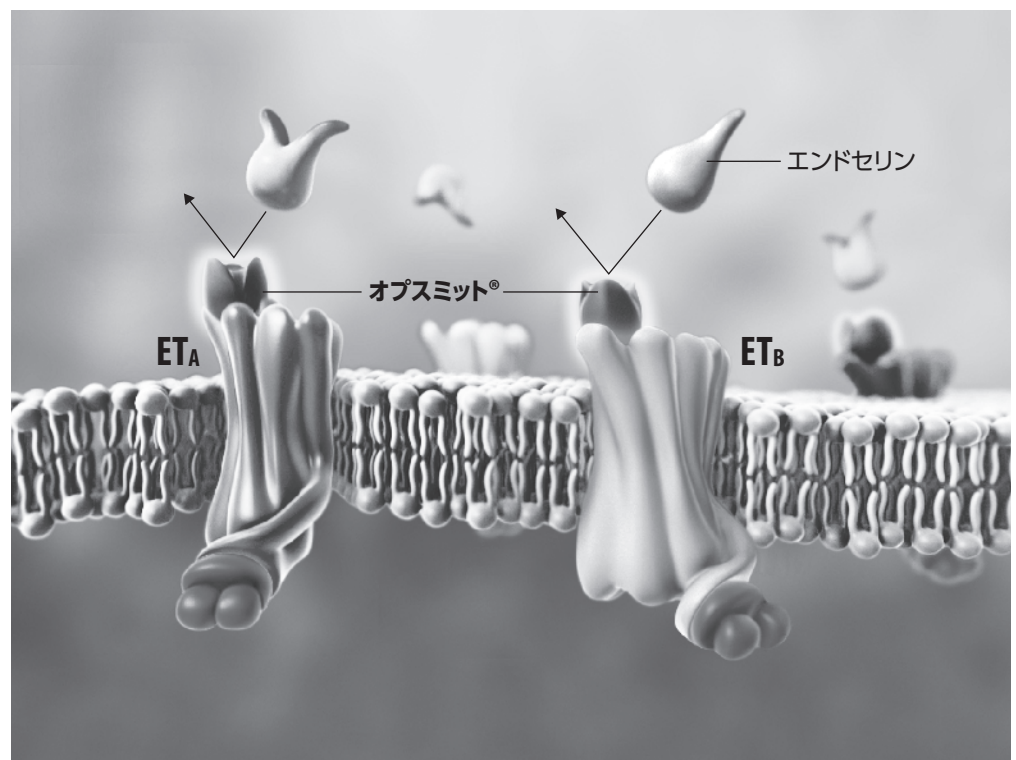
エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン水和物、アンプリセンタン

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、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*)^{13,14)}

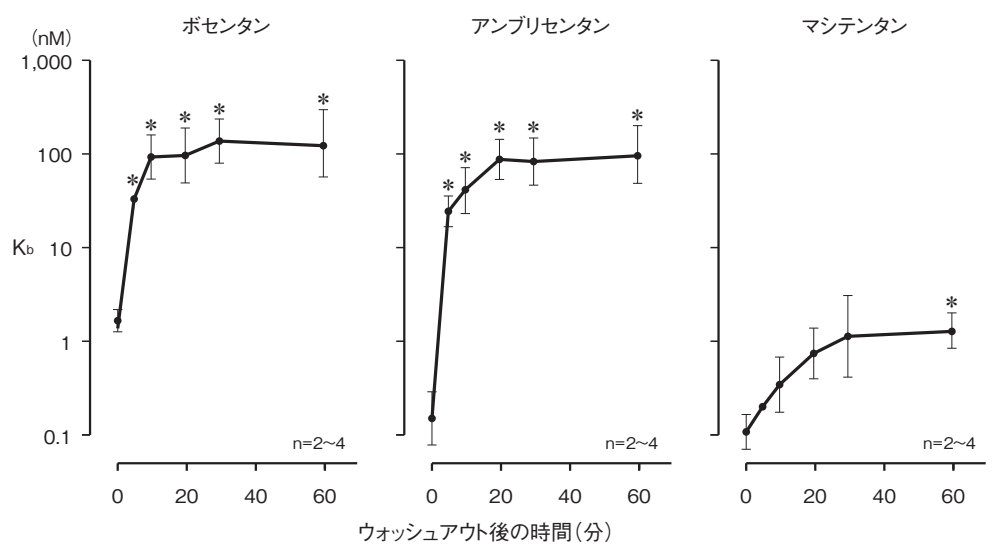
チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて、ヒトET_A及びET_B受容体の安定発現細胞を作製し、これらの発現細胞のミクロソーム膜画分を用いて、放射性ヨウ素標識ヒトET-1 (¹²⁵I-ET-1) による結合試験を実施した。その結果、マシテンタンはET_A及びET_B受容体への¹²⁵I-ET-1の結合を阻害し、そのIC₅₀値 (平均値±標準誤差) はそれぞれ0.49±0.07nM (n=13) 及び391±49nM (n=14) を示した。また、同様の方法で活性代謝物のET_A及びET_B受容体に対するIC₅₀値 (平均値±標準誤差) を測定したところ、それぞれ3.4±0.20nM (n=4) 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*)¹⁵⁾

ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞を用いて、Ca²⁺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ボセンタン及びアンプリセンタンと比較検討した結果、K_b幾何平均値 (IC₅₀値から算出) は、ボセンタンで1.1nM (n=6)、アンプリセンタンで0.12nM (n=6)、マシテンタンで0.14nM (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

各エンドセリン受容体拮抗薬の受容体結合半減期



幾何平均値±標準誤差
*p<0.05 ANOVA及びDunnettの事後検定

3) 細胞内カルシウム濃度上昇の阻害 (*in vitro*)¹⁶⁾

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Ca²⁺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 (IC₅₀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) であった。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) であった。

4) 血管収縮の阻害 (*in vitro*)¹³⁾

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pA₂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、pA₂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。

pA₂: 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)^{13,17)}

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 ($p < 0.001$ 、一元配置ANOVA及びStudent-Neuman-Keuls法)。

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)^{13,18)}

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)¹⁹⁾

ブ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100mg/kg/日、n=8~12) の作用を検討したところ、ブ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、マシテンタン100mg/kg/日群では、右室肥大 (RV/LV+S) が抑制された ($p < 0.05$ 、Fisher's least significant difference test)。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ーである肺ヒドロキシプロリン含量の抑制も認められた ($p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ 、Fisher's least significant difference test)。

6) 組織への移行性²⁰⁾

マシテンタンの分配係数 (logD) 及び解離定数 (pKa) は2.9 (pH7.4) 及び6.2であり、生理的pHの水溶性環境においては6%が非イオン型で存在する。また、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)²¹⁾

マイクロオートラジオグラフィ試験において、ブ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) 又は¹⁴C-ボセンタン (572 μ Ci/kg) を投与し、目視での定性的な評価を行ったところ、¹⁴C-マシテンタン投与後の放射能分布量は、正常肺で1 (低レベル)、病態肺で3 (高レベル) であり、¹⁴C-ボセンタン投与後の放射能分布量は、正常肺で1 (低レベル)、病態肺で2 (中レベル) であった。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

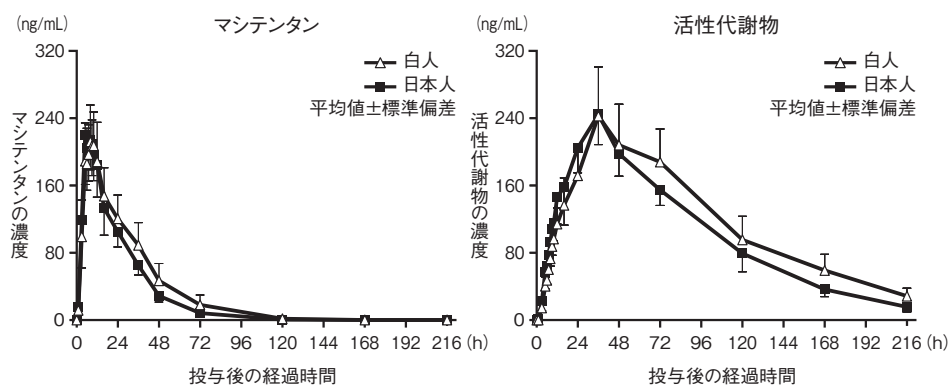
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

① 単回投与（日本人及び外国人データ）^{6,7)}

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、マシテンタンの 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（ACT-132577）は36.0時間で t_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は41.4時間であった。単回経口投与時のマシテンタン及び活性代謝物の $AUC_{0-\infty}$ は、日本人ではそれぞれ5664ng・h/mL及び22936ng・h/mLであった。白人ではそれぞれ6665ng・h/mL及び26934ng・h/mLであった。

健康成人にマシテンタン10mgを単回経口投与したときの
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)

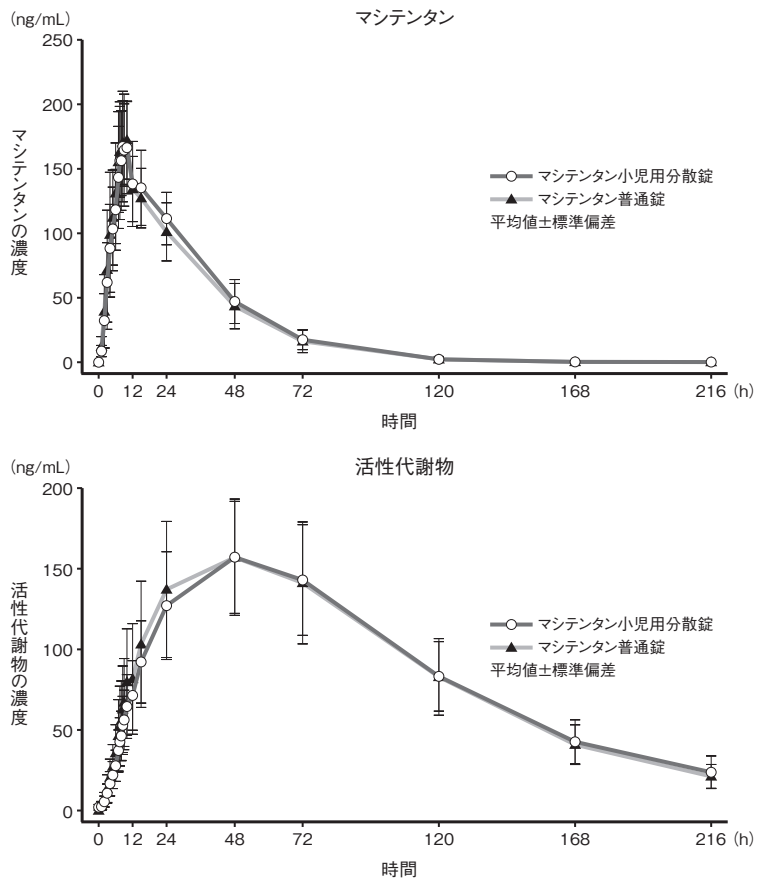
数値は幾何平均値 (95%CI)、 t_{max} は中央値 (範囲)

② 生物学的同等性試験 (外国人データ)⁸⁷⁾

外国人健康成人28例に、クロスオーバー法によりマシテンタン小児用分散錠2.5mgを4錠又はマシテンタン普通錠10mgを1錠、空腹時単回経口投与したとき、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。

分散錠の主要薬物動態パラメータの普通錠に対する幾何平均比の90%CIは、いずれも生物学的同等性の基準である80~125%の範囲内であり、分散錠と普通錠は生物学的に同等であることが確認された。

健康成人にマシテンタン小児用分散錠2.5mg (4錠) 又はマシテンタン普通錠10mg (1錠) を空腹時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



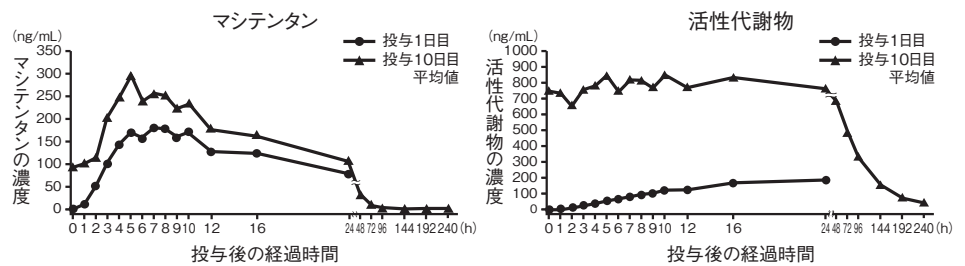
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
マシテンタン小児用分散錠2.5mg (4錠)				
マシテンタン (n=27)	178±41.7	9.01 (7.50 - 12.00)	5948±1271 ^a	16.1±2.7
活性代謝物 (n=26)	158±35.9	48.00 (23.91 - 72.20)	20047±4529 ^b	53.8±9.9 ^c
マシテンタン普通錠10mg (1錠)				
マシテンタン (n=27)	186±31.3	8.51 (5.00 - 15.00)	5666±1111	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

数値は平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値(最小値・最大値)
a:n=26、b:n=24、c:n=25

③ 反復投与 (日本人データ)⁹⁾

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時間であった。また、 AUC_{0-24} は投与1日目で2802.4ng・h/mL、10日目で4190.1ng・h/mLであった。活性代謝物の t_{max} は、投与1日目で24時間、10日目で8.5時間でした。また、 AUC_{0-24} は投与1日目で2562.1ng・h/mL、10日目で18684.1ng・h/mL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。

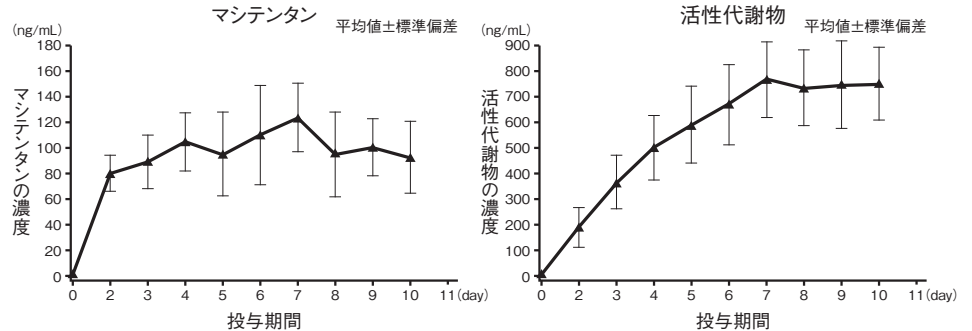
日本人健康成人男性にマシテンタン10mgを1日1回反復経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ



	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%CI)、 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)

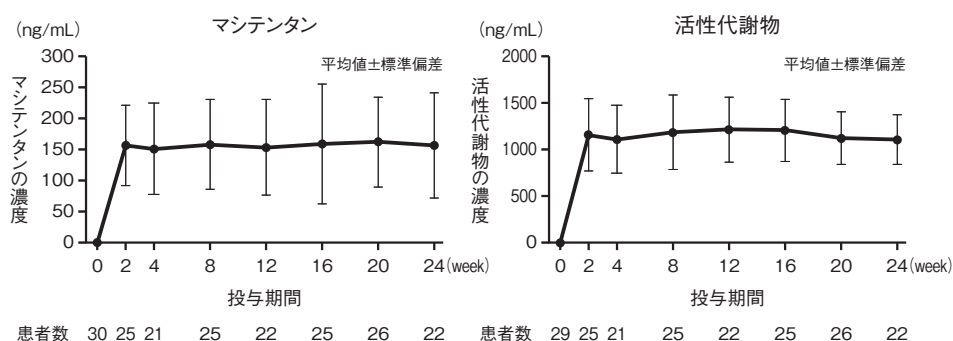


2) 肺動脈性肺高血圧症患者

① 日本人データ (成人) ^{4,5)}

日本人PAH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ときの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は以下のとおりであった。

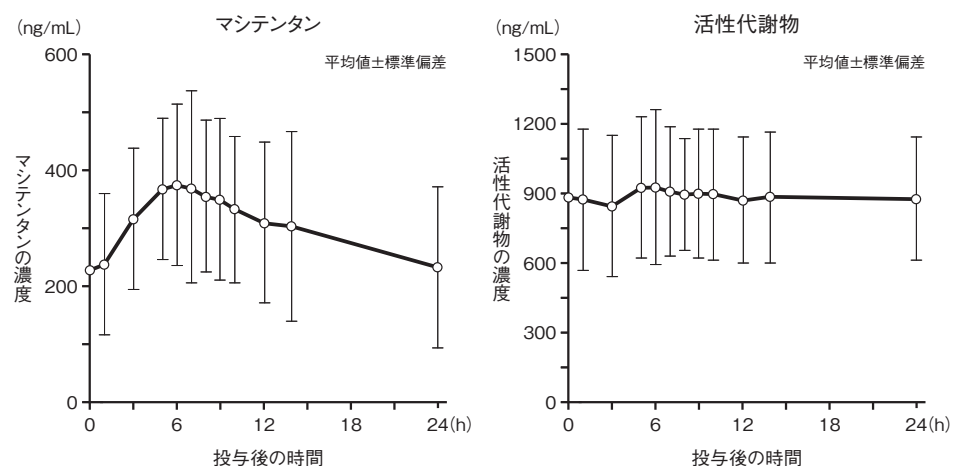
マシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度の推移 (トラフ値)



② 外国人データ (成人) ²²⁾

外国人PAH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とき、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



	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% CI)、t_{max}は中央値 (範囲)

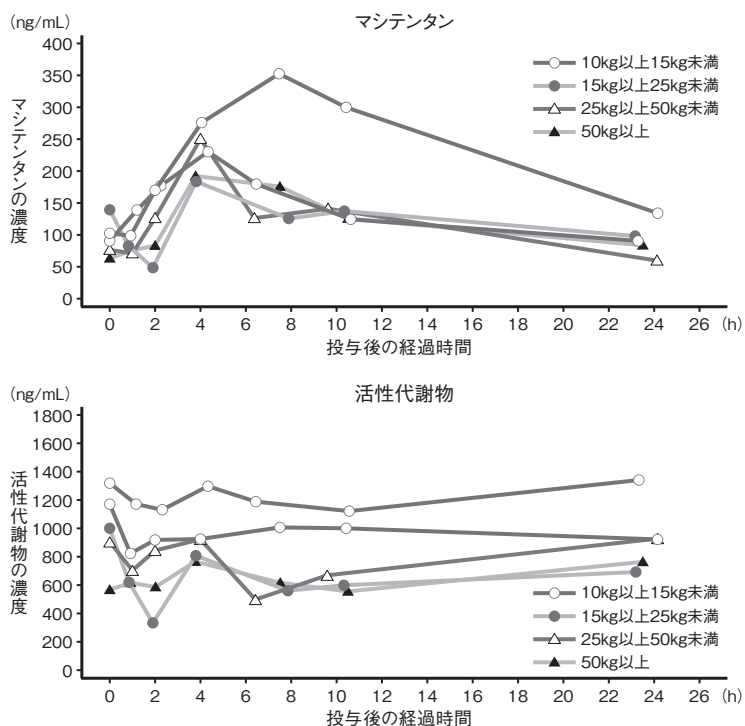
③ 日本人データ (小児)⁸⁸⁾

2歳以上の患者集団

2歳以上の日本人小児PAH患者に、体重に応じた量のマシテンタン小児用分散錠を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。

2歳以上の日本人小児PAH患者に、体重に応じた量のマシテンタン小児用分散錠を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。

日本人小児PAH患者 (2歳以上) にマシテンタン小児用分散錠を反復経口投与したときの定常状態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	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
マシテンタン					
15kg未満	2	3.5	230, 352	4.33, 7.48	3151, 5714
15kg以上25kg未満	1	5	184	3.80	2855
25kg以上50kg未満	1	7.5	250	4.02	2886
50kg以上	1	10	193	3.80	2897
活性代謝物					
15kg未満	2	3.5	1170, 1340	0.00, 23.33	23246, 28313
15kg以上25kg未満	1	5	1000	0.00	14768
25kg以上50kg未満	1	7.5	929	24.12	18521
50kg以上	1	10	764	23.50	15288

個別値

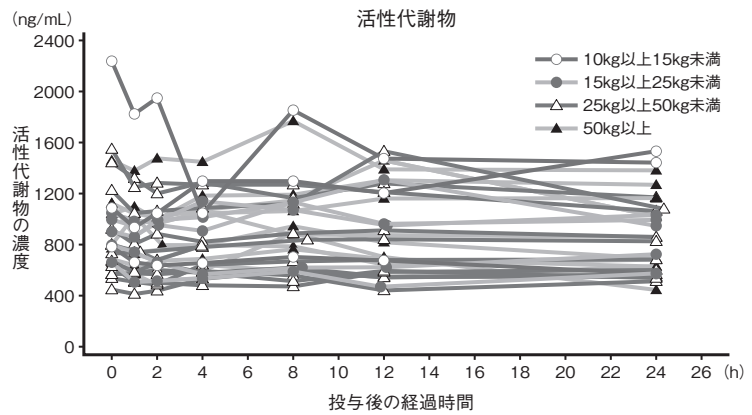
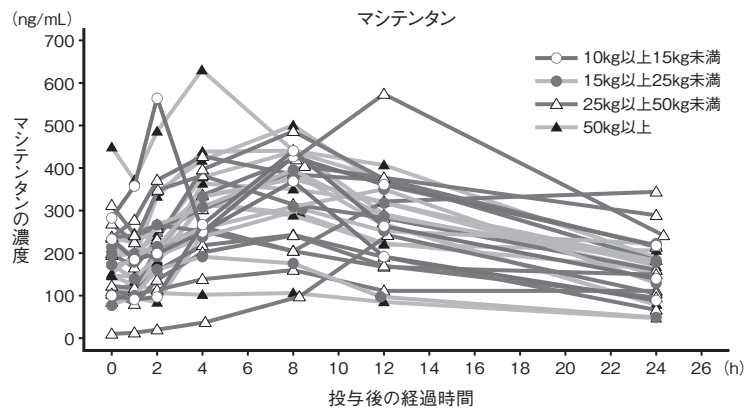
2歳未満の患者集団

6ヵ月以上2歳未満の日本人小児PAH患者 (n=2) にマシテンタン小児用分散錠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。

④ 外国人データ (小児)⁸⁹⁾

外国人小児PAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の薬物動態サブスタディに参加した2歳以上の患者26例における、体重に応じた用量のマシテンタン小児用分散錠を1日1回反復経口投与したときの体重区分別の個々の患者のマシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度推移並びに薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

外国人小児PAH患者 (2歳以上) にマシテンタン小児用分散錠を反復経口投与したときの定常状態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	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _r (ng·h/mL)
マシテンタン					
15kg未満	3	3.5	477±75.5	8.00(2.02 - 8.00)	6217±885
15kg以上25kg未満	5	5	323±81.8	8.08(3.93 - 11.98)	5565±1631
25kg以上50kg未満	9	7.5	356±122	8.00(3.98 - 24.07)	6066±2268
50kg以上	9	10	389±141	4.05(1.00 - 8.20)	6339±2125
活性代謝物					
15kg未満	3	3.5	1519±726	0.00(0.00 - 24.00)	27763±10947
15kg以上25kg未満	5	5	997±283	8.05(0.00 - 23.95)	20508±6134
25kg以上50kg未満	9	7.5	1015±402	0.00(0.00 - 12.20)	20925±7165
50kg以上	9	10	1096±363	7.98(0.00 - 24.00)	22407±7619

平均値±標準偏差 [t_{max} は中央値 (範囲)]

(3) 中毒域

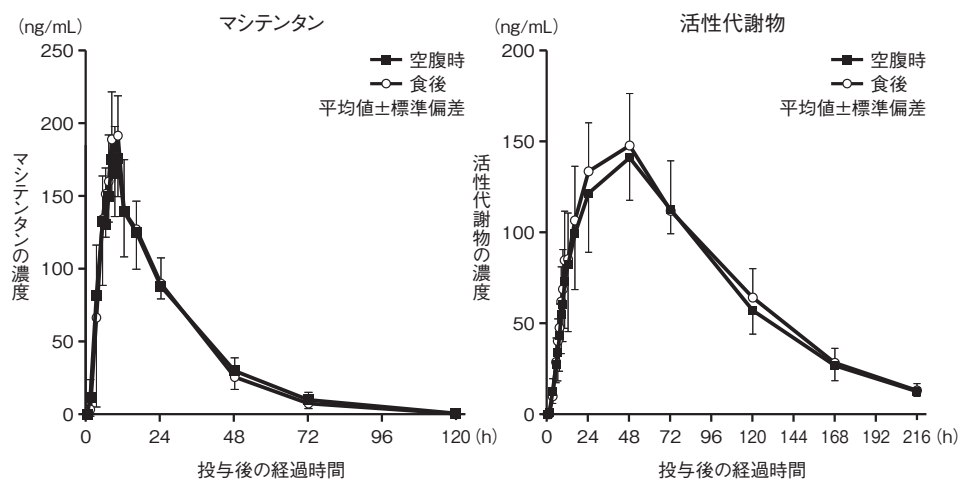
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人健康成人データ)²⁶⁾

外国人健康成人男性10例にマシテンタン10mg (カプセル：国内未発売) 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。また食後投与時では、マシテンタン及び活性代謝物の濃度はそれぞれ投与後8.5及び48時間でC_{max}に到達し、t_{1/2}はそれぞれ約13及び42時間であった。

食後又は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



	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						
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%CI, 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)²⁷⁾

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-∞}の幾何平均比 (併用/単独) は、S-ワルファリンが0.94 (90%CI: 0.85~1.04) 及び1.01 (90%CI: 0.96~1.05)、R-ワルファリンが0.97 (90%CI: 0.92~1.03) 及び1.00 (90%CI: 0.94~1.05) であり、生物学的同等性の範囲内 (90%CI: 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。

*国内で承認を受けているワルファリンの用法及び用量 (抜粋) は「成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1~5mg1日1回である。」です。詳細はワルファリンカリウムの製品電子添文をご確認ください。

② シルデナフィル (外国人データ) ²⁸⁾

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_τの幾何平均比(併用/単独)は、0.99(90%CI: 0.92~1.06)及び1.06(90%CI: 1.01~1.12)であり、生物学的同等性の範囲内(90%CI: 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%CI: 0.76~0.89)、AUC_τは生物学的同等性の範囲内であった(幾何平均比0.85、90%CI: 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_τ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%CI: 1.07~1.48及び0.94~1.41)、代謝物のC_{max}及びAUC_τ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%CI: 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。

*国内で承認を受けている肺動脈性肺高血圧症に対するシルデナフィルの用法及び用量(抜粋)は「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。」です。詳細はシルデナフィルの製品電子添文をご確認ください。

③ ケトコナゾール (外国人データ) ^{29,30)}

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照

④ シクロスポリン (外国人データ) ^{31,32)}

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_τ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%CI: 0.91~1.33及び1.06~1.81)、活性代謝物のAUC_τ及びC_{trough}は生物学的同等性の範囲内(90%CI: 0.80~1.25)であった(幾何平均比0.97及び1.02、90%CI: 0.85~1.11及び0.87~1.19)。

*シクロスポリンの用法及び用量は製品電子添文をご確認ください。

⑤ リファンピシン (外国人データ) ^{31,32)}

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照

⑥ フルコナゾール (生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

〈参考: ラット及びイヌにおける全身血漿クリアランス〉^{33,34)}

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。

(5) 分布容積
(外国人データ)³⁵⁾

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。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)
解析

(1) 解析方法

マシテンタン分散錠を用いたPAH3001試験の2歳未満の2例(PKデータカットオフ日:2023年5月12日)及びTOMORROW試験のコア期終了時点でPKデータが得られた60例(PKサブスタディに組み入れなかった患者を含む)から得た292のマシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度測定値、並びにマシテンタン普通錠を用いた海外第Ⅲ相試験長期継続投与試験(SERAPHIN-OL試験)の成人患者20例から得た240のマシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度測定値を用い、マシテンタンと活性代謝物の薬物動態を統合したpopPKモデルを構築した。解析には、非線形混合効果モデルを用い、First-order conditional estimation法でパラメータを推定した。

(2) パラメータ変動要因

popPK最終モデルは、中央コンパートメントからのマシテンタンの消失によって活性代謝物が生成されるものとし、その割合をマシテンタンの総クリアランスの72.8% (CYP3A4、CYP2C8及びCYP2C19の代謝率の合計に対応)と仮定した。体重25kg以上の患者では、マシテンタンのクリアランスと体重の間に明確な傾向が認められなかったことからマシテンタンのクリアランスの算出に体重の影響を組み込まなかった。体重25kg未満の患者では推定係数と標準体重25kgに基づくパワーモデルを用いてクリアランスに及ぼす体重の影響を組み込み、2歳未満の患者では年齢に伴う代謝酵素の成熟過程がマシテンタン及び活性代謝物のクリアランスに及ぼす影響を組み込んだ。その他の共変量は含めなかった。

最終モデルによるpopPKパラメータ推定値は、マシテンタンの吸収速度定数 (k_a) が0.224 (/h)、体重25kgのみかけのクリアランスが1.47 (L/h)、体重70kgのみかけの分布容積が39.0 (L)、活性代謝物の体重70kgのみかけのクリアランスが0.355 (L/h)、体重70kgのみかけの分布容積が43.7 (L)であった。

また、全ての患者についてマシテンタン及び活性代謝物の曝露量 ($AUC_{u,combo,ss}$) を算出し、小児患者の用法及び用量でマシテンタンを投与したときの年齢区分(2歳未満)及び体重区分(2歳以上)別の $AUC_{u,combo,ss}$ を成人患者(用量10mg)の $AUC_{u,combo,ss}$ と比較した結果、幾何平均比(GMR)の点推定値は生後6か月以上2歳未満の年齢区分を除く全ての区分で0.8~1.25の範囲であり、同程度の曝露量と考えられた。なお、6か月以上2歳未満の年齢区分ではGMRが0.69と、成人患者と比較して曝露量が低かったが、その要因としては6か月以上2歳未満の患者の73%が割付け時点で生後20か月超であった(すなわち、より高用量である3.5mgを投与される2歳に近かった)ことが考えられた。

4. 吸収(外国人データ)³⁷⁾

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 $AUC_{0-\infty}$ 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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラットにおける脳への移行性〉³⁸⁾

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

該当資料なし

〈参考：ラットにおける乳汁への移行性〉³⁹⁾

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

該当資料なし

〈参考：ラットにおけるその他の組織への移行性〉⁴⁰⁾

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。

(6) 血漿蛋白結合率
(in vitro)³⁶⁾

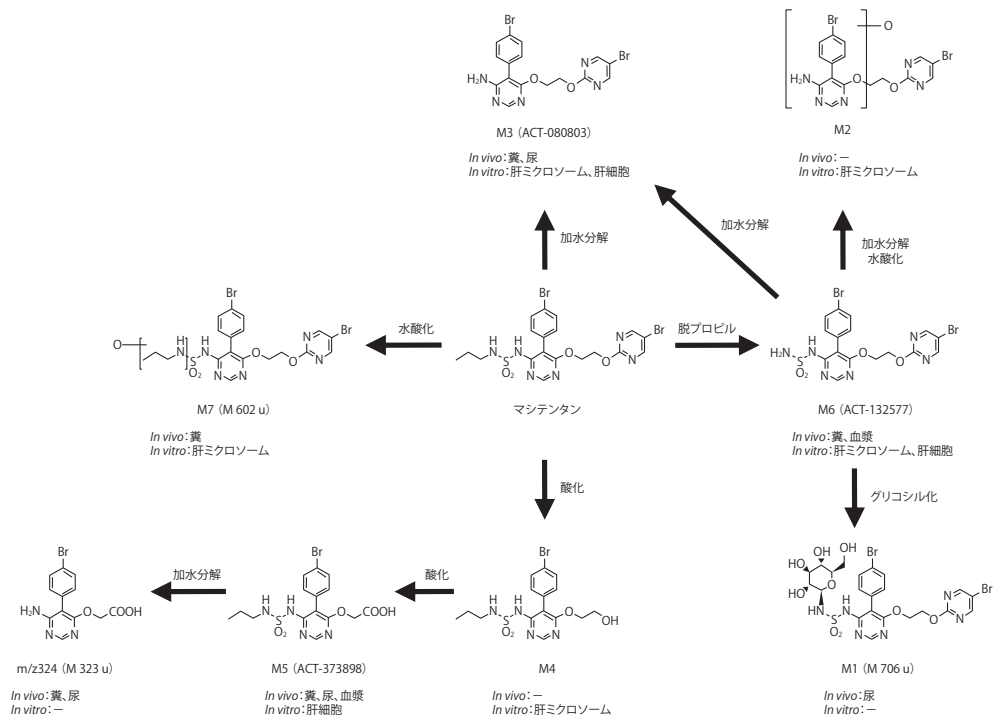
In vitro試験において、血漿タンパク結合率はマシテンタンで99%以上、活性代謝物で99.5%であった。また、マシテンタンとヒト血清アルブミン及びα1-酸性糖タンパク質との結合試験では、両血漿タンパクへの平均結合率はそれぞれ98.9%及び91.6%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
(外国人データ)⁴¹⁾

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
(CYP等) の分子種、
寄与率

該当資料なし

〈参考: *in vitro*のデータ⁴²⁾

ヒト肝細胞及び遺伝子組換えヒトCYP酵素を用いた*in vitro*試験により、マシテンタンの主要な代謝酵素はCYP3A4及びCYP2C9であった。M6の生成にはCYP3A4、並びにM4、M5及びM7の生成にはCYP2C9が大きく関与した。

(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
及び活性比、存在比率

該当資料なし

〈参考: *in vitro*のデータ⁴³⁾

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*in vitro*試験により明らかになった。

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。

7. 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)⁴⁴⁾

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。

(3) 排泄速度

(外国人データ)^{37,44)}

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、全ての被験者で投与量の0.1~0.2%であった。

8. トランスポーターに関する情報

(*in vitro*、外国人データ)⁴⁵⁾

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*in vitro*試験における阻害作用を表に示す。

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、*in vitro*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。

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

9. 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。

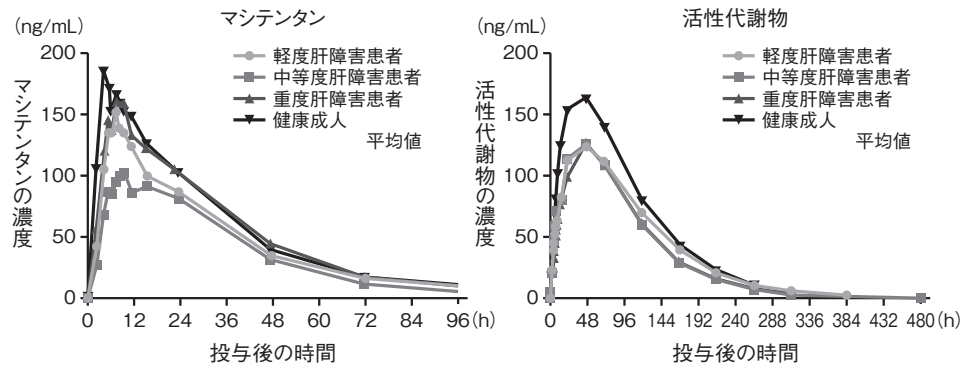
10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者

(外国人データ)^{23,24)}

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、マシテンタン及び活性代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、マシテンタン及び活性代謝物のAUC_{0-∞}は、肝障害患者では健康成人の66%~94%であり、t_{1/2}は、肝障害患者では健康成人の85%~106%であった。

肝機能障害患者 (健康成人含む) 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%CI)、t_{max}は中央値 (範囲)

<オプスミット錠10mg>

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)

2.2 重度の肝障害のある患者 [9.3.1、16.6.2参照]

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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]

<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>

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)

2.2 重度の肝障害のある患者 [9.3.1、16.6.1参照]

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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]

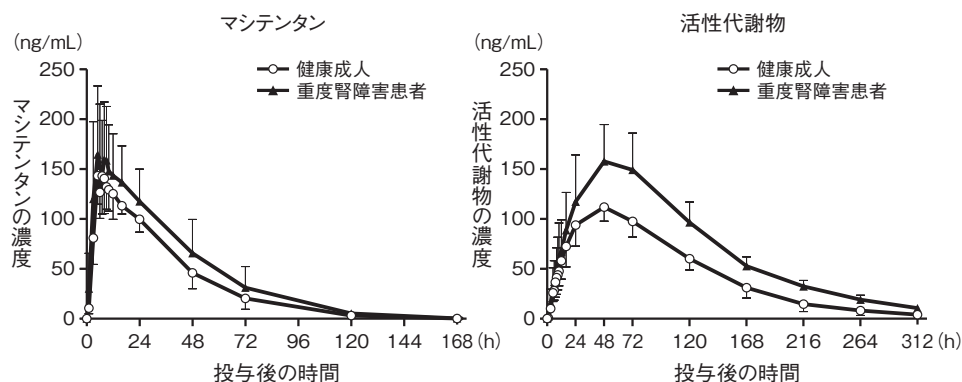
9.3.2 投与開始前の肝酵素 (AST、ALT) 値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者

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]

(2) 腎機能障害患者
(外国人データ)^{24,25)}

外国人の重度腎障害患者 (CL_{cr}=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 (健康成人含む) 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%CI)、t_{max}は中央値 (範囲)

<オプスミット錠10mg>

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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]

<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>

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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]

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

<オプスミット錠10mg>

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

<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>

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

(解説)

- 2.1 ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験⁴⁶⁻⁴⁸⁾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.6.(5)妊婦」、「Ⅸ.非臨床試験に関する項目 2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照)。
- 2.2 外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験^{23,24)}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。
- 2.3 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)。
- 2.4 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注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

<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>

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]

(解説)

8.1 PAH患者を対象とした海外成人第Ⅲ相試験^{2,3)}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.6. (3) 肝機能障害患者」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実施し、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。

8.2 PAH患者を対象とした海外成人第Ⅲ相試験^{2,3)}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成人第Ⅲ相試験^{2,3)} 及びその継続投与試験²²⁾ 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.6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)。

8.3 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。

8.4 PAH患者を対象とした海外成人第Ⅲ相試験^{2,3)}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.6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」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。

注) オプスミット10mg錠の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、オプスミット小児用分散錠では、「通常、3か月以上の小児には、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。3か月以上、6か月未満:1.0mg、6か月以上、2歳未満:2.5mg、2歳以上:15kg未満 3.5mg、15kg以上、25kg未満 5.0mg、25kg以上、50kg未満 7.5mg、50kg以上 10mg」である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

<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>

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]

(解説)

9.1.1 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.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。

9.1.2 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.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。

9.1.3 「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(2) 腎機能障害患者

<オプスミット錠10mg>

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]

<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>

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]

(解説)

9.2.1 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。

9.2.2 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^{24,25)}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。

(3) 肝機能障害患者

<オプスミット錠10mg>

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]

(解説)

9.3.1 「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.3.2 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.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。

<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>

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]

(解説)

9.3.1 「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.3.2 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。

(4) 生殖能を有する者

<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>

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か月に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か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

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与禁忌であるため（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」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か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か月に1回妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認すること。

(5) 妊婦

<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>

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]

(解説)

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験⁴⁶⁻⁴⁸⁾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（「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. (5) 生殖発生毒性試験」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。

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。

(6) 授乳婦

<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>

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。

(7) 小児等

(解説)

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(「VII. 薬物動態に関する項目 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)。

<オプスミット錠10mg>

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。

(解説)

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。

<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>

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。

(解説)

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。

(8) 高齢者

<オプスミット錠10mg>

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

(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成人第Ⅲ相試験^{2,3)}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。

注) オプスミット10mg錠の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、オプスミット小児用分散錠では、「通常、3ヵ月以上の小児には、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。3ヵ月以上、6ヵ月未満:1.0mg、6ヵ月以上、2歳未満:2.5mg、2歳以上:15kg未満 3.5mg、15kg以上、25kg未満 5.0mg、25kg以上、50kg未満 7.5mg、50kg以上 10mg」である。

<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>

設定されていない

7. 相互作用

<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>

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]

(1) 併用禁忌とその理由

<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>

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 (テグレート)、フェニト イン (アレビアチン)、フェノバル ビタール (フェノバル)、リファブ チン (ミコプティン) [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。

(解説)

・強いCYP3A4誘導剤^{31,32)}

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_τ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%CI: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%CI:0.73~0.94)、AUC_τは生物学的同等性の範囲内(90%CI:0.80~1.25)であった(幾何平均比1.00、90%CI: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。

*リファンピシンの用法及び用量は製品電子添文をご確認ください。

(2) 併用注意とその理由

<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>

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

(解説)

・ **強いCYP3A4阻害剤**^{29,30)}

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はある。

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%CI: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%CI: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)

・ **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**

フルコナゾールがマシテンタンの薬物動態に与える影響を生理学的薬物動態モデルで検討したところ、マシテンタンのAUC及びC_{max}はそれぞれ約3.8倍及び約1.3倍に、マシテンタンの活性代謝物のAUC及びC_{max}はそれぞれ約1.0倍及び約0.6倍になると推定された。また、この薬物動態の変化には、フルコナゾールのCYP3A4阻害作用及びCYP2C9阻害作用の両方が影響している可能性が示唆され、これらの結果に基づき、併用注意に設定した。

・ **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

<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>

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。

(解説)

マシテンタン10mg錠におけるPAH患者を対象とした国内成人第Ⅱ/Ⅲ相試験(AC-055-307試験)^{4,5)}及び海外成人第Ⅲ相試験(AC-055-302試験)^{2,3)}、並びに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PAH患者を対象とした国内及び海外小児第Ⅲ相試験(67896062PAH3001試験⁸²⁻⁸⁴⁾、AC-055-312試験⁸⁴⁻⁸⁶⁾)において新たに特定された副作用を記載した。これらの臨床試験で認められた副作用については、「Ⅷ.8. ◆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。

(1) 重大な副作用と
初期症状

<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>

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]

(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。海外成人第Ⅲ相試験^{2,3)}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。

注) オプスミット10mg錠の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、オプスミット小児用分散錠では、「通常、3か月以上の小児には、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。3か月以上、6か月未満：1.0mg、6か月以上、2歳未満：2.5mg、2歳以上：15kg未満 3.5mg、15kg以上、25kg未満 5.0mg、25kg以上、50kg未満 7.5mg、50kg以上 10mg」である。

(2) その他の副作用

<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>

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。

(解説)

発現頻度は国内成人第Ⅱ/Ⅲ相試験^{4,5)}、海外成人第Ⅲ相試験^{2,3)}、国内⁸²⁻⁸⁴⁾及び海外⁸⁴⁻⁸⁶⁾小児第Ⅲ相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。

◆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成人第Ⅱ/Ⅲ相試験、海外成人第Ⅲ相試験、国内小児第Ⅲ相試験、海外小児第Ⅲ相試験

投与群	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験		海外成人第Ⅲ相試験		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 + 海外成人第Ⅲ相試験		海外小児第Ⅲ相試験						国内小児第Ⅲ相試験		海外小児第Ⅲ相試験 + 国内小児第Ⅲ相試験		合計	
	10mg	10mg	10mg	10mg	合計	2歳以上	2歳未満	合計	合計	合計	合計	合計	合計	合計	合計			
安全性解析症例数	30例	242例	272例	72例	9例	81例	7例	88例	360例									
副作用発現例数/発現率	24例 80.0%	56例 23.1%	80例 29.4%	15例 20.8%	0	0	15例 18.5%	0	0	15例 17.0%	95例 26.4%							
副作用の種類																		
例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	
神経系障害																		
頭痛	10	33.3%	12	5.0%	22	8.1%	2	2.8%	0	0	2	2.5%	0	0	2	2.3%	24	6.7%
浮動性めまい	0	0	6	2.5%	6	2.2%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1.7%
片頭痛	0	0	2	0.8%	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
平衡障害	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
感覚鈍麻	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
錯覚	0	0	0	0	0	0	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	1	0.3%
失神	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
振戦	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
臨床検査																		
ヘモグロビン減少	2	6.7%	2	0.8%	4	1.5%	3	4.2%	0	0	3	3.7%	0	0	3	3.4%	7	1.9%
肝機能検査異常	1	3.3%	5	2.1%	6	2.2%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1.7%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3	1.2%	3	1.1%	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	4	1.1%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	0.8%	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
ヘマトクリット減少	0	0	2	0.8%	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
血中アルカリホスファターゼ増加	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
血中ビリルビン増加	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
血圧低下	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
糖鎖抗原19-9増加	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	1	0.3%
国際標準比減少	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
リンパ球形態異常	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
酸素飽和度低下	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
赤血球数減少	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	1	0.3%
体重増加	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
血液およびリンパ系障害																		
貧血	3	10.0%	9	3.7%	12	4.4%	2	2.8%	0	0	2	2.5%	0	0	2	2.3%	14	3.9%
血小板減少症	0	0	5	2.1%	5	1.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1.4%
鉄欠乏性貧血	2	6.7%	0	0	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
リンパ節炎	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
リンパ節症	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
汎血球減少症	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
一般・全身障害および投与部位の状態																		
末梢性浮腫	2	6.7%	6	2.5%	8	2.9%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	2.2%
胸痛	1	3.3%	1	0.4%	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
顔面浮腫	1	3.3%	1	0.4%	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
倦怠感	2	6.7%	0	0	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
浮腫	2	6.7%	0	0	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
薬物不耐性	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
異常感	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
全身性浮腫	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
限局性浮腫	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
血管障害																		
潮紅	8	26.7%	1	0.4%	9	3.3%	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	10	2.8%
低血圧	0	0	4	1.7%	4	1.5%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1.1%

投与群	国内 第Ⅱ/Ⅲ相試験		海外成人 第Ⅲ相試験		国内 第Ⅱ/Ⅲ相試験 + 海外成人 第Ⅲ相試験		海外小児 第Ⅲ相試験			国内小児 第Ⅲ相試験		海外小児 第Ⅲ相試験 + 国内小児 第Ⅲ相試験		合計				
	10mg	10mg	10mg	10mg	合計	2歳以上	2歳未満	合計	合計	合計	合計	合計	合計					
呼吸器、胸郭および縦隔障害																		
鼻閉	1	3.3%	2	0.8%	3	1.1%	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	4	1.1%
呼吸困難	0	0	2	0.8%	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
労作性呼吸困難	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	1	0.3%
間質性肺疾患	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
呼吸不全	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
鼻漏	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
副鼻腔うっ血	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	1	0.3%
胃腸障害																		
腹痛	0	0	2	0.8%	2	0.7%	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	3	0.8%
下痢	1	3.3%	1	0.4%	2	0.7%	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	3	0.8%
悪心	0	0	2	0.8%	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
腹部膨満	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
上腹部痛	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
口内乾燥	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
心窩部不快感	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
びらん性胃炎	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
急性膵炎	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
再発性膵炎	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
嘔吐	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
皮膚および皮下組織障害																		
そう痒症	1	3.3%	1	0.4%	2	0.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6%
蕁麻疹	0	0	1	0.4%	1	0.4%	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	2	0.6%
円形脱毛症	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
皮膚血管炎	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
紅斑	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
脂肪織炎	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
光線過敏性反応	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
発疹	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
皮膚血管障害	0	0	0	0	0	0	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	1	0.3%
感染症および寄生虫症																		
蜂巣炎	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	1	0.3%
鼻炎	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
副鼻腔炎	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
上気道感染	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
尿路感染	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
心臓障害																		
動悸	1	3.3%	0	0	1	0.4%	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	2	0.6%
心房粗動	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
心原性ショック	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
左室不全	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
心室性期外収縮	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
代謝および栄養障害																		
食欲減退	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
痛風	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
高カリウム血症	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
低ナトリウム血症	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
代謝性アシドーシス	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
眼障害																		
ドライアイ	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
眼瞼浮腫	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
精神障害																		
不眠症	0	0	0	0	0	0	2	2.8%	0	0	2	2.5%	0	0	2	2.3%	2	0.6%
生殖系および乳房障害																		
月経中間期出血	0	0	0	0	0	0	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	1	0.3%
持続勃起症	0	0	0	0	0	0	1	1.4%	0	0	1	1.2%	0	0	1	1.1%	1	0.3%

投与群	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験		海外成人第Ⅲ相試験		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 + 海外成人第Ⅲ相試験		海外小児第Ⅲ相試験						国内小児第Ⅲ相試験		海外小児第Ⅲ相試験 + 国内小児第Ⅲ相試験		合計	
	10mg	10mg	合計	2歳以上	2歳未満	合計	合計	合計	合計	合計	合計	合計	合計					
肝胆道系障害																		
肝炎	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
傷害、中毒および処置合併症																		
挫傷	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
筋骨格系および結合組織障害																		
筋痙縮	1	3.3%	0	0	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%
腎および尿路障害																		
急性腎障害	0	0	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.3%

MedDRA ver. 27.0

2) PAH患者を対象とした国内成人第Ⅱ/Ⅲ相試験 (オプスミット錠10mg承認時)

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

3) PAH患者を対象とした海外成人第Ⅲ相試験（承認時）

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	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	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	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	0	3	0.6%
胃腸障害						
悪心	1	0.4%	2	0.8%	3	0.6%
腹痛	0	0	2	0.8%	2	0.4%
消化不良	2	0.8%	0	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	0	2	0.4%
肝胆道系障害						
黄疸	2	0.8%	0	0	2	0.4%

MedDRA/J ver.16.0

注) オプスミット10mg錠の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、オプスミット小児用分散錠では、「通常、3か月以上の小児には、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。3か月以上、6か月未満：1.0mg、6か月以上、2歳未満：2.5mg、2歳以上：15kg未満 3.5mg、15kg以上、25kg未満 5.0mg、25kg以上、50kg未満 7.5mg、50kg以上 10mg」である。

4) 小児PAH患者を対象とした国内・海外第Ⅲ相試験 (オプスミット小児用分散錠承認時)

	海外第Ⅲ相試験				国内第Ⅲ相試験	
	2歳以上		2歳未満		7例	
安全性解析症例数	72例		9例			
副作用発現例数/発現率	15例	20.8%	0例	0	0例	0
副作用の種類	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	1	1.4%	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻閉	1	1.4%	0	0	0	0
鼻出血	1	1.4%	0	0	0	0
喘鳴	1	1.4%	0	0	0	0
胃腸障害						
下痢	1	1.4%	0	0	0	0
腹痛	1	1.4%	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	2	2.8%	0	0	0	0
錯感覚	1	1.4%	0	0	0	0
臨床検査						
ヘモグロビン減少	3	4.2%	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.4%	0	0	0	0
心拍数増加	1	1.4%	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1	1.4%	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	2	2.8%	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
月経中間期出血	1	1.4%	0	0	0	0
持続勃起症	1	1.4%	0	0	0	0
心臓障害						
動悸	1	1.4%	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
蕁麻疹	1	1.4%	0	0	0	0
皮膚血管障害	1	1.4%	0	0	0	0
精神障害						
不眠症	2	2.8%	0	0	0	0
血管障害						
潮紅	1	1.4%	0	0	0	0

MedDRA ver. 26.1

5) 特定使用成績調査（長期使用、再審査時）

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24.9%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。

安全性解析症例数	4100例	
副作用発現例数/発現率	1019例	24.85%
副作用等の種類	例数	発現率
感染症及び寄生虫症	42	1.02%
気管支炎	4	0.10%
気管支肺炎アスペルギルス症	1	0.02%
蜂巣炎	1	0.02%
子宮内膜炎	1	0.02%
胃腸炎	1	0.02%
陰部ヘルペス	1	0.02%
歯肉炎	1	0.02%
帯状疱疹	1	0.02%
感染	1	0.02%
インフルエンザ	5	0.12%
上咽頭炎	3	0.07%
食道カンジダ症	1	0.02%
口腔カンジダ症	1	0.02%
中耳炎	1	0.02%
歯冠周囲炎	1	0.02%
レンサ球菌性咽頭炎	1	0.02%
肺炎	7	0.17%
鼻炎	1	0.02%
尿路感染	3	0.07%
ウイルス感染	2	0.05%
ウイルス性上気道感染	2	0.05%
副鼻腔気管支炎	1	0.02%
ウイルス性気管支炎	2	0.05%
細菌性肺炎	4	0.10%
非定型マイコバクテリア感染	1	0.02%
細菌性気管支炎	1	0.02%
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	8	0.20%
膀胱癌	1	0.02%
乳癌	1	0.02%
慢性骨髄性白血病	1	0.02%
結腸癌	1	0.02%
骨転移	1	0.02%
肺の悪性新生物	1	0.02%
縦隔の悪性新生物	1	0.02%
遠隔転移を伴う胃癌	1	0.02%
胸壁腫瘍	1	0.02%
血液及びリンパ系障害	280	6.83%
無顆粒球症	1	0.02%
貧血	221	5.39%
葉酸欠乏性貧血	1	0.02%
再生不良性貧血	1	0.02%
好酸球増加症	1	0.02%
溶血性貧血	1	0.02%
脾機能亢進	1	0.02%
低色素性貧血	3	0.07%
鉄欠乏性貧血	39	0.95%
リンパ節症	1	0.02%
正色素性正球形貧血	3	0.07%
汎血球減少症	6	0.15%
血小板減少症	3	0.07%

副作用等の種類	例数	発現率
血栓性血小板減少性紫斑病	1	0.02%
後天性血友病	1	0.02%
腎性貧血	3	0.07%
出血性素因	1	0.02%
免疫系障害	2	0.05%
アナフィラキシー反応	1	0.02%
薬物過敏症	1	0.02%
内分泌障害	6	0.15%
副腎機能不全	1	0.02%
パセドウ病	1	0.02%
甲状腺機能亢進症	2	0.05%
甲状腺機能低下症	3	0.07%
代謝及び栄養障害	30	0.73%
アシドーシス	1	0.02%
脱水	1	0.02%
体液貯留	9	0.22%
高コレステロール血症	1	0.02%
高尿酸血症	3	0.07%
低アルブミン血症	1	0.02%
低カリウム血症	8	0.20%
低リン血症	1	0.02%
鉄欠乏	1	0.02%
食欲減退	4	0.10%
高脂血症	1	0.02%
精神障害	4	0.10%
譫妄	1	0.02%
うつ病	1	0.02%
不眠症	1	0.02%
強迫性障害	1	0.02%
落ち着きのなさ	1	0.02%
神経系障害	157	3.83%
脳出血	1	0.02%
意識レベルの低下	1	0.02%
浮動性めまい	25	0.61%
体位性めまい	5	0.12%
顔面麻痺	1	0.02%
頭部不快感	2	0.05%
頭痛	118	2.88%
感覚鈍麻	4	0.10%
白質脳症	1	0.02%
意識消失	2	0.05%
重症筋無力症	1	0.02%
嗅覚錯誤	1	0.02%
傾眠	2	0.05%
失神	2	0.05%
起立不耐性	1	0.02%
味覚障害	2	0.05%
眼障害	6	0.15%
眼の異常感	1	0.02%
白内障	1	0.02%
眼脂	1	0.02%
眼部腫脹	1	0.02%
流涙増加	1	0.02%
眼そう痒症	1	0.02%
眼瞼痛	1	0.02%
耳及び迷路障害	3	0.07%
難聴	1	0.02%

副作用等の種類	例数	発現率
耳鳴	1	0.02%
回転性めまい	1	0.02%
心臓障害	98	2.39%
心房細動	4	0.10%
第一度房室ブロック	1	0.02%
心不全	36	0.88%
急性心不全	1	0.02%
うっ血性心不全	7	0.17%
高拍出性心不全	1	0.02%
心肺停止	3	0.07%
心原性ショック	1	0.02%
心拡大	2	0.05%
期外収縮	1	0.02%
左室不全	5	0.12%
動悸	13	0.32%
心嚢液貯留	13	0.32%
右室不全	11	0.27%
洞性頻脈	1	0.02%
上室性期外収縮	2	0.05%
頻脈	1	0.02%
心室性期外収縮	1	0.02%
血管障害	56	1.37%
大動脈瘤	1	0.02%
循環虚脱	1	0.02%
潮紅	16	0.39%
高血圧	1	0.02%
低血圧	22	0.54%
蒼白	1	0.02%
末梢冷感	1	0.02%
レイノー現象	1	0.02%
静脈瘤	2	0.05%
血管拡張	1	0.02%
ぼてり	13	0.32%
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	144	3.51%
急性呼吸不全	2	0.05%
誤嚥	1	0.02%
無気肺	2	0.05%
気管支閉塞	1	0.02%
慢性閉塞性肺疾患	1	0.02%
慢性呼吸不全	1	0.02%
咳嗽	2	0.05%
呼吸困難	25	0.61%
労作性呼吸困難	6	0.15%
鼻出血	9	0.22%
喀血	5	0.12%
高炭酸ガス血症	1	0.02%
過換気	1	0.02%
低酸素症	15	0.37%
間質性肺疾患	9	0.22%
鼻閉	12	0.29%
咽頭浮腫	1	0.02%
胸水	11	0.27%
湿性咳嗽	2	0.05%
肺胞出血	1	0.02%
肺うっ血	12	0.29%
肺出血	3	0.07%
肺高血圧症	13	0.32%

副作用等の種類	例数	発現率
肺水腫	9	0.22%
肺静脈閉塞性疾患	1	0.02%
呼吸不全	6	0.15%
気道出血	1	0.02%
アレルギー性鼻炎	1	0.02%
鼻漏	1	0.02%
喀痰増加	1	0.02%
肺静脈狭窄	1	0.02%
上気道の炎症	3	0.07%
肺動脈性肺高血圧症	4	0.10%
上気道閉塞	1	0.02%
口腔咽頭不快感	1	0.02%
口腔咽頭痛	1	0.02%
肺静脈閉塞	2	0.05%
換気血流不均等	1	0.02%
気腫合併肺線維症	1	0.02%
肺陰影	1	0.02%
過敏性肺臓炎	1	0.02%
胃腸障害	116	2.83%
腹部不快感	2	0.05%
腹部膨満	2	0.05%
上腹部痛	3	0.07%
腹水	9	0.22%
慢性胃炎	2	0.05%
便秘	3	0.07%
齲歯	1	0.02%
下痢	44	1.07%
消化不良	1	0.02%
腸炎	2	0.05%
変色便	1	0.02%
排便回数増加	2	0.05%
胃出血	1	0.02%
胃食道逆流性疾患	3	0.07%
胃腸出血	4	0.10%
血便排泄	1	0.02%
腸管虚血	1	0.02%
過敏性腸症候群	1	0.02%
大腸潰瘍	1	0.02%
口唇乾燥	1	0.02%
メレナ	1	0.02%
口腔内出血	1	0.02%
悪心	25	0.61%
食道狭窄	1	0.02%
急性膵炎	1	0.02%
口内炎	1	0.02%
嘔吐	11	0.27%
垂イレウス	1	0.02%
腸壁気腫症	1	0.02%
好酸球性食道炎	1	0.02%
口唇そう痒症	1	0.02%
大腸狭窄	1	0.02%
軟便	5	0.12%
胃腸血管拡張症	1	0.02%
肝胆道系障害	95	2.32%
自己免疫性肝炎	1	0.02%
胆管結石	1	0.02%
急性胆嚢炎	1	0.02%

副作用等の種類	例数	発現率
慢性肝炎	1	0.02%
肝線維症	1	0.02%
肝機能異常	80	1.95%
高ビリルビン血症	1	0.02%
過形成性胆嚢症	1	0.02%
肝障害	7	0.17%
薬物性肝障害	1	0.02%
原発性胆汁性胆管炎	2	0.05%
うっ血性肝障害	1	0.02%
皮膚及び皮下組織障害	50	1.22%
ざ瘡	2	0.05%
脱毛症	1	0.02%
接触皮膚炎	1	0.02%
薬疹	6	0.15%
湿疹	1	0.02%
紅斑	5	0.12%
多汗症	1	0.02%
光線過敏性反応	1	0.02%
そう痒症	2	0.05%
乾癬	1	0.02%
発疹	17	0.41%
そう痒性皮膚	1	0.02%
皮膚潰瘍	4	0.10%
蕁麻疹	7	0.17%
中毒性皮膚	1	0.02%
筋骨格系及び結合組織障害	24	0.59%
関節痛	5	0.12%
関節炎	1	0.02%
背部痛	1	0.02%
関節硬直	1	0.02%
関節腫脹	1	0.02%
混合性結合組織病	1	0.02%
筋力低下	1	0.02%
筋肉痛	3	0.07%
変形性関節症	1	0.02%
骨粗鬆症	1	0.02%
四肢痛	7	0.17%
顎痛	2	0.05%
横紋筋融解症	1	0.02%
筋骨格硬直	1	0.02%
筋肉内血腫	1	0.02%
不動症候群	1	0.02%
腎及び尿路障害	21	0.51%
緊張性膀胱	1	0.02%
腎障害	2	0.05%
腎不全	2	0.05%
腎機能障害	12	0.29%
慢性腎臓病	2	0.05%
急性腎障害	1	0.02%
腎前性腎不全	1	0.02%
妊娠、産褥及び周産期の状態	1	0.02%
稽留流産	1	0.02%
生殖系及び乳房障害	6	0.15%
後天性陰嚢水腫	1	0.02%
月経困難症	1	0.02%
女性化乳房	1	0.02%
不規則月経	1	0.02%

副作用等の種類	例数	発現率
陰嚢浮腫	1	0.02%
卵巣出血	1	0.02%
先天性、家族性及び遺伝性障害	3	0.07%
肺動静脈瘻	1	0.02%
心室中隔欠損症	1	0.02%
大動脈肺動脈中隔欠損	1	0.02%
右左心短絡	1	0.02%
一般・全身障害及び投与部位の状態	148	3.61%
胸部不快感	2	0.05%
死亡	13	0.32%
薬物相互作用	1	0.02%
顔面浮腫	10	0.24%
疲労	1	0.02%
異常感	3	0.07%
歩行障害	1	0.02%
全身性浮腫	2	0.05%
倦怠感	21	0.51%
浮腫	38	0.93%
末梢性浮腫	52	1.27%
疼痛	2	0.05%
発熱	10	0.24%
突然死	4	0.10%
末梢腫脹	1	0.02%
限局性浮腫	1	0.02%
炎症	1	0.02%
多臓器機能不全症候群	2	0.05%
臨床検査	235	5.73%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	0.15%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	0.15%
血中アルブミン減少	1	0.02%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	0.10%
血中クレアチニン増加	2	0.05%
血圧異常	1	0.02%
血圧低下	49	1.20%
拡張期血圧低下	1	0.02%
血圧上昇	1	0.02%
血中尿素増加	4	0.10%
拍出量増加	2	0.05%
中心静脈圧上昇	1	0.02%
好酸球数増加	1	0.02%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	0.12%
ヘマトクリット減少	1	0.02%
ヘモグロビン減少	29	0.71%
国際標準比増加	7	0.17%
酸素飽和度異常	1	0.02%
酸素飽和度低下	6	0.15%
血小板数減少	76	1.85%
プロトロンビン時間延長	2	0.05%
プロトロンビン時間比減少	1	0.02%
肺動脈圧上昇	1	0.02%
脈拍異常	1	0.02%
赤血球数減少	2	0.05%
体重増加	4	0.10%
白血球数減少	39	0.95%
白血球数増加	3	0.07%
心室後負荷増加	1	0.02%
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	6	0.15%

副作用等の種類	例数	発現率
血中アルカリホスファターゼ増加	5	0.12%
尿量減少	3	0.07%
肝酵素上昇	5	0.12%
腎機能検査異常	1	0.02%
便潜血	1	0.02%
肝機能検査値上昇	1	0.02%
傷害、中毒及び処置合併症	5	0.12%
転倒	3	0.07%
大腿骨頸部骨折	1	0.02%
挫傷	2	0.05%
処置後出血	1	0.02%
骨盤骨折	1	0.02%
外科及び内科処置	4	0.10%
指切断	1	0.02%
入院	1	0.02%
腸瘻造設	1	0.02%
輸血	1	0.02%
社会環境	1	0.02%
日常生活における個人の自立の喪失	1	0.02%

MedDRA/J version (25.1)

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を下表に示す。

安全性解析症例数	4,100例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
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。

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年以上) が行われた症例の副作用発現割合は20.8% (564/2,716例) で、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。腎機能障害患者の副作用発現割合は34.8% (220/632例) で、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。15歳未満の小児の副作用発現割合は12.6% (76/605例) で、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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

<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>

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。

(解説)

健康成人男性を対象とした海外第I相試験⁸⁾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³⁶⁾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。

注) オプスミット10mg錠の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、オプスミット小児用分散錠では、「通常、3ヵ月以上の小児には、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。3ヵ月以上、6ヵ月未満：1.0mg、6ヵ月以上、2歳未満：2.5mg、2歳以上：15kg未満 3.5mg、15kg以上、25kg未満 5.0mg、25kg以上、50kg未満 7.5mg、50kg以上 10mg」である。

11. 適用上の注意

<オプスミット錠10mg>

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。

(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。

<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>

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。

(解説)

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」に基づき設定した。

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

<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>

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。

(2) 非臨床試験に基づく
情報

(解説)

15.1 PAH患者を対象とした海外成人第Ⅲ相試験^{2,3)}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)。

注) オプスミット10mg錠の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、オプスミット小児用分散錠では、「通常、3ヵ月以上の小児には、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。3ヵ月以上、6ヵ月未満:1.0mg、6ヵ月以上、2歳未満:2.5mg、2歳以上:15kg未満 3.5mg、15kg以上、25kg未満 5.0mg、25kg以上、50kg未満 7.5mg、50kg以上 10mg」である。

<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>

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。

(解説)

15.2 ラットを用いた反復投与毒性試験^{50,51)}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⁵²⁻⁵⁴⁾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。

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) 安全性薬理試験⁵⁶⁻⁶⁰⁾

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トポーズ (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	影響なし。
	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。

(3) 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^{61,62)}

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、本試験とも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^{50-54,63-69)}

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、脾臓の髄外造血亢進、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、脾臓の髄外造血亢進、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	1500	全投与群：肝重量/甲状腺重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞の空胞化、甲状腺の濾胞細胞の濾胞数の増加、精細管萎縮 ≥150群：摂餌量の減少
		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、近位尿細管の色素沈着、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) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット) ⁷¹⁻⁷⁴⁾

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。

(4) がん原性試験

がん原性試験 (マウス、ラット) ^{75,76)}

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。

(5) 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) ⁷⁰⁾

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) ⁴⁶⁻⁴⁸⁾

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、全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/日の全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25mg/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。

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) ⁴⁹⁾

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250mg/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、全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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性/光感作性試験 (*in vitro*、ラット) ^{77,78)}

*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：オプスミット錠10mg 劇薬、処方箋医薬品*
 オプスミット小児用分散錠1mg、2.5mg 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
 有効成分：マシテンタン 劇薬

2. 有効期間

<オプスミット錠10mg>
 5年

<オプスミット小児用分散錠>
 36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

<オプスミット小児用分散錠1mg、2.5mg>

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。

5. 患者向け資料

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り
- ・その他の患者向け資料：オプスミット®錠10mgを服用される方へ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資料）
 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を服用される方および保護者の方へ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資料）
 「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XII.2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

<肺動脈性肺高血圧症>

同一成分：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、セレキシパグ

<小児の肺動脈性肺高血圧症>

同一成分：なし

同 効 薬：アンブリセンタン、シルデナフィルクエン酸塩、エポプロステノールナトリウム、ボセンタン水和物、セレキシパグ、マシテンタン

7. 国際誕生年月日

2013年10月18日

8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オプスミット® 錠10mg	2015年3月26日	22700AMX00649000	2015年5月20日	2015年6月9日
オプスミット® 小児用分散錠1mg	2025年12月22日	30700AMX00275000		
オプスミット® 小児用分散錠2.5mg	2025年12月22日	30700AMX00271000		

9. 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

用法及び用量追加 3か月以上の小児における肺動脈性肺高血圧症 2025年12月22日
追加された用法及び用量

オプスミット錠：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。

オプスミット小児用分散錠1mg、2.5mg：通常、3か月以上の小児には、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か月以上、6か月未満	—	1.0mg
6か月以上、2歳未満	—	2.5mg
2歳以上	15kg未満	3.5mg
	15kg以上、25kg未満	5.0mg
	25kg以上、50kg未満	7.5mg
	50kg以上	10mg

10. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2024年6月5日

再審査結果：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。

11. 再審査期間

<肺動脈性肺高血圧症（成人）>

8年（2015年3月26日～2023年3月25日、満了）

<肺動脈性肺高血圧症（小児）>

10年（2025年12月22日～2035年12月21日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

<オプスミット錠10mg>

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	GS1コード （販売包装単位）
2190035F1021	1242485010101	622424801	(01) 14987748003018

<オプスミット小児用分散錠1mg>

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	GS1コード （販売包装単位）
			14987672725789

<オプスミット小児用分散錠2.5mg>

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	GS1コード （販売包装単位）
			14987672725796

14. 保険給付上の注意

医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和7年12月22日 保医発1222第2号）

オプスミット10mg錠：本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) McLaughlin VV, et al.: J Am Coll Cardiol. 2009; 54: S97-S107(PMID:19555863)
(J111434)
- 2) 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) (J9X0674)
- 3) Pulido T, et al.: N Engl J Med. 2013; 369: 809-818(PMID:23984728) (J111439)
- 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) (J9X0672)
- 5) Tahara N, et al.: Circ J. 2016; 80: 1478-1483(PMID:27180890) (J110785)
- 6) 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(2015年3月26日承認、
CTD2.7.6.2) (J9X0682)
- 7) Bruderer S, et al.: Pharmacology. 2013; 91(5-6): 331-338(PMID:23817130)
(J110423)
- 8) 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(2015年3月26日承認、
CTD2.7.6.2) (J9X0683)
- 9) 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) (J9X0670)
- 10) 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(2015年3月26日承認、
CTD2.7.6.2) (J9X0684)
- 11) 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(2015年3月26日承認、
CTD2.7.6.2) (J9X0685)
- 12) 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(2015年3月26日承認、
CTD2.7.6.2) (J9X0686)
- 13) Iglarz M, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2008; 327: 736-745(PMID:18780830)
(J111433)
- 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) (J9X0681)
- 15) 社内資料:肺動脈平滑筋細胞における受容体解離動態(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2)
(J9X0687)
- 16) 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(2015年3月26日承認、
CTD2.6.2.2) (J9X0688)
- 17) 社内資料:モノクロー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) (J9X0678)
- 18) 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)
(J9X0679)
- 19) 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) (J9X0680)
- 20) 社内資料:薬物的一般特性(2015年3月26日承認、CTD2.4.2.2) (J9X0689)
- 21) 社内資料:ブ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
(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.8) (J9X0690)
- 22) 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) (J9X0671)
- 23) 社内資料:外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験(2015年3月26日承認、
CTD2.7.6.2) (J9X0691)
- 24) Sidharta PN, et al.: J Clin Pharmacol. 2014; 54(3): 291-300(PMID:24122797)
(J111437)
- 25) 社内資料:外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験(2015年3月26日承認、
CTD2.7.6.2) (J9X0692)

- 26) 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) (J9X0675)
- 27) 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) (J9X0676)
- 28) 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) (J9X0677)
- 29) 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(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2) (J9X0693)
- 30) Atsmon J, et al.: Clin Pharmacokinet. 2013; 52(8): 685-692(PMID:23568224) (J111438)
- 31) 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(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2) (J9X0694)
- 32) Bruderer S, et al.: AAPS J. 2012; 14: 68-78(PMID:22189899) (J111435)
- 33) 社内資料:ビーグル犬を用いた単回投与薬物動態試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.3) (J9X0695)
- 34) 社内資料:ラットを用いた単回投与薬物動態試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.3) (J9X0696)
- 35) 社内資料:健康被験者での薬物分布(2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3) (J9X0697)
- 36) 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) (J9X0673)
- 37) 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(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2) (J9X0698)
- 38) 社内資料:薬物動態試験(組織分布)(2015年3月26日承認、CTD2.6.5.5) (J9X0823)
- 39) 社内資料:薬物動態試験(乳汁排泄)(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.4) (J9X0700)
- 40) 社内資料:薬物動態試験(その他の組織への移行性)(2015年3月26日承認、CTD2.4.3.3) (J9X0699)
- 41) 社内資料:薬物動態試験(代謝経路)(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.5) (J9X0701)
- 42) 社内資料:組換え酵素を用いた*in vitro*試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.5) (J9X0702)
- 43) 社内資料:代謝物の*in vitro*薬理試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2) (J9X0703)
- 44) Bruderer S, et al.: Xenobiotica. 2012; 42: 901-910(PMID:22458347) (J111436)
- 45) 社内資料:輸送タンパクとの相互作用(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.7) (J9X0704)
- 46) 社内資料:ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6) (J9X0726)
- 47) 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)(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6) (J9X0727)
- 48) 社内資料:ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6) (J9X0728)
- 49) 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(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6) (J9X0729)
- 50) 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(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0705)
- 51) 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(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0706)
- 52) 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(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0707)

- 53) 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
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0708)
- 54) 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
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0709)
- 55) 社内資料:副次的薬理試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.3) (J9X0710)
- 56) 社内資料:Irwin 変法によるスクリーニング試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.4)
(J9X0711)
- 57) 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(2015年3月26日承認、
CTD2.6.2.4) (J9X0712)
- 58) 社内資料:hERG チャンネル試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.4) (J9X0713)
- 59) 社内資料:モルモットにおける心電図に対する影響(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.4)
(J9X0714)
- 60) 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(2015年3月26日承認、
CTD2.6.2.4) (J9X0715)
- 61) 社内資料:OF1マウスを用いた単回投与毒性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.2)
(J9X0716)
- 62) 社内資料:ラットを用いた単回投与毒性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.2)
(J9X0717)
- 63) 社内資料:CD-1マウスを用いた2週間反復投与毒性試験(2015年3月26日承認、
CTD2.6.6.3) (J9X0718)
- 64) 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
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0719)
- 65) 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)
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0720)
- 66) 社内資料:B6C3F1マウスを用いた2週間反復投与毒性試験(2015年3月26日承認、
CTD2.6.6.3) (J9X0721)
- 67) 社内資料:B6C3F1マウスを用いた13週間反復投与毒性試験(2015年3月26日承認、
CTD2.6.6.3) (J9X0722)
- 68) 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
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0723)
- 69) 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)
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0724)
- 70) 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
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6) (J9X0725)
- 71) 社内資料:細菌を用いた復帰突然変異試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.4)
(J9X0730)
- 72) 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
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.4) (J9X0731)
- 73) 社内資料:ヒトリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験(2015年3月26日承認、
CTD2.6.6.4) (J9X0732)
- 74) 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(2015年3月26日承認、
CTD2.6.6.4) (J9X0733)
- 75) 社内資料:マウスを用いたがん原性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.5) (J9X0734)
- 76) 社内資料:ラットを用いたがん原性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.5) (J9X0735)
- 77) 社内資料:*in vitro*光毒性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.8) (J9X0736)
- 78) 社内資料:*in vivo*光毒性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.8) (J9X0737)
- 79) 社内資料:オプスミット®錠の製剤の安定性 (J901459)

- 80) 社内資料: オブスミット®小児用分散錠: 品質に関する概括資料(2025年12月22日承認、CTD2.3) (J901714)
- 81) 社内資料: 外国人健康成人を対象としたQT/QTc評価試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6) (J901710)
- 82) 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(2025年12月22日承認、CTD2.7.6.4) (J901705)
- 83) 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(2025年12月22日承認、CTD2.7.3.2.1) (J901706)
- 84) 社内資料: オブスミット®小児用分散錠: 臨床的安全性(2025年12月22日承認、CTD2.7.4) (J901707)
- 85) 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(2025年12月22日承認、CTD2.7.6.3) (J901708)
- 86) 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(2025年12月22日承認、CTD2.7.3.2.2) (J901709)
- 87) 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(2025年12月22日承認、CTD2.7.1.2.1) (J901711)
- 88) 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(2025年12月22日承認、CTD2.7.2.2.1) (J901712)
- 89) 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(2025年12月22日承認、CTD2.7.2.2.2) (J901713)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では、2025年8月現在、本薬は「肺動脈性肺高血圧症」の効能又は効果で欧米を含む81の国又は地域で承認され、小児*のPAHに係る適応は欧州を含む32の国又は地域で承認されている。

※2歳以上の小児

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】

<オプスミット錠10mg>

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。

<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>

通常、3か月以上の小児には、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か月以上、6か月未満	—	1.0mg
6か月以上、2歳未満	—	2.5mg
2歳以上	15kg未満	3.5mg
	15kg以上、25kg未満	5.0mg
	25kg以上、50kg未満	7.5mg
	50kg以上	10mg

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2025年12月アクセス)

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204410>

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opsumit>

米国における承認状況

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	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Pulmonary Arterial Hypertension</p> <p>OPSUMIT is an endothelin receptor antagonist (ERA) indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group I) in adults to reduce the risks of disease progression and hospitalization for PAH.</p> <p>Effectiveness was established in a long-term study in PAH patients with predominantly WHO Functional Class II-III symptoms treated for an average of 2 years. Patients had idiopathic and heritable PAH (57%), PAH caused by connective tissue disorders (31%), and PAH caused by congenital heart disease with repaired shunts (8%).</p>
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Recommended Dosage</p> <p>The recommended dosage of OPSUMIT is 10 mg once daily for oral administration. Doses higher than 10 mg once daily have not been studied in patients with PAH and are not recommended.</p> <p>2.2 Pregnancy Testing in Females of Reproductive Potential</p> <p>Exclude pregnancy before initiating treatment with OPSUMIT in females of reproductive potential.</p>

(2025年12月時点)

欧州における承認状況

販売名	Opsumit 10mg film-coated tablets
会社名	Janssen-Cilag International NV
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	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Adults</u> 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.</p> <p><u>Paediatric population</u> 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 \geq 40 kg with WHO Functional Class (FC) II to III.</p>
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of PAH.</p> <p><u>Posology</u> <i>Adults and paediatric patients aged less than 18 years of age weighing at least 40 kg</i> 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.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Elderly</i> No dose adjustment is required in patients over the age of 65 years.</p> <p><i>Hepatic impairment</i> Based on pharmacokinetic (PK) data, no dose adjustment is required in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment. 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 ($> 3 \times$ ULN)).</p> <p><i>Renal impairment</i> 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.</p> <p><i>Paediatric population</i> Dosing and efficacy of macitentan in children below 2 years of age have not been established.</p> <p><u>Method of administration</u> The film-coated tablets are not breakable and are to be swallowed whole, with water. They may be taken with or without food.</p>

(2025年12月時点)

販売名	Opsumit 2.5 mg dispersible tablets												
会社名	Janssen-Cilag International NV												
承認年月	2024年9月												
剤形・規格	剤形：片面に「2.5」、反対片面に「Mn」の刻印がある9mmの円形、白色～ほぼ白色の分散錠 含量：1錠中にマシテンタン2.5mg含有												
効能又は効果	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.												
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of PAH.</p> <p><u>Posology</u> <i>Paediatric population (aged ≥ 2 years to less than 18 years)</i> The recommended daily dose of Opsumit is based on body weight (Table 1). Opsumit should be taken every day at about the same time.</p> <p>Table 1: Dosing regimen based on body weight</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Body weight (kg)</th> <th>Daily dose</th> <th>Recommended number of tablets to be dispersed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 10 and < 20</td> <td>5 mg</td> <td>2 × 2.5 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 20 and < 40</td> <td>7.5 mg</td> <td>3 × 2.5 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 40</td> <td>10 mg</td> <td>4 × 2.5 mg*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*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.</p> <p>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.</p> <p><u>Special populations</u> <i>Elderly</i> No dose adjustment is required in patients over the age of 65 years.</p> <p><i>Hepatic impairment</i> Based on pharmacokinetic (PK) data, no dose adjustment is required in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment. 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)).</p> <p><i>Renal impairment</i> 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.</p> <p><i>Paediatric population</i> 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.</p>	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*
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*											

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.

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 resuspend any remaining medicine. The entire contents of the glass should be administered to the patient to make sure all the medicine has been taken.

(2025年12月時点)

2. 海外における臨床支援情報
(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」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。

<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>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

<米国の添付文書（2025年12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. Available data from postmarketing reports and published literature over decades of use with ERAs in the same class as OPSUMIT have not identified an increased risk of major birth defects; however, these data are limited. Methodological limitations of these postmarketing reports and published literature include lack of a control group; limited information regarding dose, duration, and timing of drug exposure; and missing data. These limitations preclude establishing a reliable estimate of the risk of adverse fetal and neonatal outcomes with maternal ERA use. 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 and/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.

<欧州の添付文書 (2025年12月時点) >

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. 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. 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.

Breastfeeding

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

Male fertility

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

	分類
オーストラリアの分類 An Australian Categorization of Risk of Drug Use in Pregnancy	X (2025年12月時点)

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

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

<オプスミット錠10mg>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

<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>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年12月時点)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of OPSUMIT in pediatric patients have not been established for the treatment of PAH. OPSUMIT was evaluated in 148 pediatric patients 2 to 17 years of age with PAH in a single open-label, randomized trial with an extension period in which all patients received treatment. The trial did not demonstrate a clinical benefit of OPSUMIT compared with standard of care in the treatment of PAH. It cannot be ruled out that a trial with a different design would demonstrate a clinical benefit in this patient population. Adverse reactions observed in the trial were similar in nature to those reported in clinical trials in adults.</p>
欧州の添付文書 (2025年12月時点)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Dosing and efficacy of macitentan in children below 2 years of age have not been established.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して 臨床判断を行うにあたって の参考情報	
(1) 粉碎	該当資料なし
(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの 通過性	該当資料なし
2. その他の関連資料	該当資料なし
	・患者向け資材：疾患啓発小冊子 「肺動脈性肺高血圧症について（結合組織病（膠原病）に伴う肺動脈性肺高血圧症）」 「肺動脈性肺高血圧症について（肝疾患に合併する肺動脈性肺高血圧症）」 「肺動脈性肺高血圧症について（成人先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）」 詳細： https://www.janssenpro.jp/product/ops/ops

