

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

|                                 |  |   |
|---------------------------------|--|---|
| <p>要望者<br/>(該当するものにチェックする。)</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> 学会<br/>(学会名 ; 日本心臓病学会、日本循環器学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体<br/>(患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人<br/>(氏名 ; )</p> |   |
| <p>優先順位</p>                     | <p>1 位 (全 1 要望中)</p>   |   |
| <p>要望する医薬品</p>                  | <p>成分名<br/>(一般名)</p>   | <p>マシテンタン</p>   |
|                                 | <p>販売名</p>   | <p>Opsumit tablets 10mg (米、加)</p>   |
|                                 | <p>会社名</p>   | <p>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</p>   |
|                                 | <p>国内関連学会</p>  | <p>(選定理由)</p>   |
|                                 | <p>未承認薬・適応外薬の分類<br/>(該当するものにチェックする。)</p>   | <p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> |
| <p>要望内容</p>                     | <p>効能・効果<br/>(要望する効能・効果について記載する。)</p>  | <p>肺動脈性肺高血圧症</p>  |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | <p>用法・用量<br/>(要望する用法・用量について記載する。)</p>  | <p>10mg を 1 日 1 回経口投与</p>                            |
|   | <p>備 考<br/>(該当する場合はチェックする。)</p>  | <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br/>(特記事項等)</p> |
| <p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>                      | <p>約 6 千人から 1.3 万人</p> <p>&lt;推定方法&gt;<br/>肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者は、そのほとんどが特発性 PAH (IPAH)、結合組織病に伴う PAH (CTD-PAH) 及び先天性心疾患に伴う PAH (CHD-PAH) である。<br/>患者数はそれぞれ、特発性 PAH では 1,969 人 (遺伝性 PAH 含む)<sup>1)</sup>、CTD-PAH では CTD 患者数とその PAH 発生率から 3,166 人～10,275 人 (全身性強皮症に伴う PAH、全身性エリテマトーデスに伴う PAH、混合性結合組織病に伴う PAH)<sup>1、2、3)</sup>、CHD-PAH は約 1,500 人<sup>4)</sup> と推測され、PAH の患者数は合計で 6,635 人～13,744 人と推定され、希少疾病用医薬品の基準 (5 万人以下) に該当する。</p>   |  |
| <p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>   | <p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>   |  |
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br/>(上記の基準に該当すると考えた根拠)<br/>肺動脈性肺高血圧は、厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患であり、進行性で死に至る極めて予後不良な疾病であることから、適応疾患の重篤性は“生命に重大な影響がある疾患”に該当すると判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる<br/>(上記の基準に該当すると考えた根拠)<br/>欧州心臓病学会 (ESC) ガイドライン<sup>5)</sup> や日本の肺高血圧症治</p> |  |

|    |  |
|----|--|
|    | <p>療ガイドライン<sup>6)</sup>では、PAH 治療薬として、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）を含む複数の薬剤における併用療法が推奨されている。中でも ERA は PAH 治療において重要な位置付けを占めている。一方で、既存のエンドセリン受容体拮抗薬は肝機能異常や末梢浮腫といった副作用によりしばしば投与継続が困難となる場合がある。</p> <p>マシテンタンは ERA であり、海外プラセボ対照比較試験（SERAPHIN）で、PAH 疾患の治療の主目的である死亡や病状の進行（PAH 症状の悪化のイベント発現までの時間）を遅らせることが立証された初めての PAH 治療薬である。また、既存の ERA と比べても副作用の発現率や他剤との相互作用も少ないことが示されていることから、他の ERA で治療が困難になった患者に対しても使用することができる。</p> <p>また、2013 年 2 月にフランス ニースで開催された第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでも、マシテンタンが推奨度 A の PAH 治療薬として次回改訂の ESC ガイドラインへ追記されることが示されている。</p> |
| 備考 |  |

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <p>欧米等 6 か国での承認状況<br/>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p> | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 |  |   |
|  | <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>   |  |   |
|  | <p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）</p>   |  |   |
|  | <p>米国</p>   | <p>販売名（企業名）<br/>効能・効果<br/>用法・用量<br/>備考</p> | <p>Opsumit (Actelion Pharmaceuticals US, Inc.)<br/>Opsumit はエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)であり、<u>肺動脈性肺高血圧症 (PAH, WHO グループ 1)</u> の進行遅延を目的とした治療に適応する。疾患進行には、死亡、プロスタノイドの静脈内又は皮下投与開始、又は PAH の臨床症状悪化(6 分間歩行距離の短縮, PAH 症状の悪化, 追加的な PAH 治療の必要性)が含まれる。Opsumit は PAH による入院も減少させる。<br/>1 日 1 回 10 mg を経口投与する。</p> |
|  | <p>英国</p>   | <p>販売名（企業名）</p>                            | <p>承認審査中</p>  |

|       |    |          |   |  |
|-------|----|----------|---|--|
|       |    | 効能・効果    |   |  |
|       |    | 用法・用量    |   |  |
|       |    | 備考       |   |  |
|       | 独国 | 販売名（企業名） | 承認審査中   |  |
|       |    | 効能・効果    |   |  |
|       |    | 用法・用量    |   |  |
|       |    | 備考       |   |  |
|       | 仏国 | 販売名（企業名） | 承認審査中   |  |
|       |    | 効能・効果    |   |  |
|       |    | 用法・用量    |   |  |
|       |    | 備考       |   |  |
|       | 加国 | 販売名（企業名） | Opsumit (Actelion Pharmaceuticals Canada, Inc.)   |  |
|       |    | 効能・効果    | OPSUMIT（マシテンタン）は、特発性 PAH、遺伝性 PAH、膠原病に伴う PAH、又は先天性心疾患に伴う PAH のいずれかである WHO 機能クラス II 又は III の PAH 患者の死亡率減少を目的とした肺動脈性肺高血圧症（PAH、WHO グループ 1）の長期治療に適応する。OPSUMIT は単剤療法、又はホスホジエステラーゼ 5 阻害剤併用で効果的である。 |  |
|       |    | 用法・用量    | 1 日 1 回 10 mg を経口投与する。  |  |
|       |    | 備考       |   |  |
|       | 豪州 | 販売名（企業名） | 承認審査中   |  |
| 効能・効果 |    |          |   |  |
| 用法・用量 |    |          |   |  |
| 備考    |    |          |   |  |

欧米等 6 か国での標準的使用状況  
（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国    英国    独国    仏国    加国    豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

|    |                               |  |
|----|-------------------------------|--|
|    | 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線） |  |
| 米国 | ガイドライン名                       |  |
|    | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） |  |
|    | 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） |  |

|    |  |                                       |  |
|----|--|---------------------------------------|--|
|    |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|    |  | 備考                                    |  |
| 英国 |  | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|    |  | 備考                                    |  |
|    |  |                                       |  |
| 独国 |  | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|    |  | 備考                                    |  |
|    |  |                                       |  |
| 仏国 |  | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|    |  | 備考                                    |  |
|    |  |                                       |  |
| 加国 |  | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|    |  | 効能・効果                                 |  |
|    |  |                                       |  |

|  |    |                               |  |
|--|----|-------------------------------|--|
|  |    | (または効能・効果に関連のある記載箇所)          |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドラインの根拠論文                   |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  | 豪州 | ガイドライン名                       |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドラインの根拠論文                   |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  |    |                               |  |

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMedにて2013年11月25日までに以下のキーワードにて検索し選定した。

"pulmonary arterial hypertension" "macitentan"

【検索結果】合計19件ヒット

臨床試験 7件

非臨床試験 4件

Review 8件

上記から、日本人のマシテンタンの有用性を検討する上で重要と考えられる外国人でマシテンタンの有効性を評価した臨床試験および白人と日本人の薬物動態を比較した臨床試験の概要を以下に記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Pulido T, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):809-18.<sup>7)</sup>

肺動脈性肺高血圧症患者を対象として、投与開始から、死亡、心房中隔切開術、肺移植、プロスタノイドの静脈内又は皮下投与の開始、又は PAH の悪化などのイベント発現までの時間を主要評価項目とし、プラセボ、マシテンタン 3mg、マシテンタン 10mg のプラセボ対象無作為二重盲検試験が実施された。用法・用量は 1 日 1 回マシテンタン 3mg、10mg、またはプラセボであった。投与経路、使用剤形については記載がなかった。

結果、プラセボ 250 例、マシテンタン 3mg 250 例、マシテンタン 10mg 242 例での主要評価項目のイベント発現率はそれぞれ 46.4%、38.0%、31.4%であった。プラセボに対する 3mg 群のハザード比は 0.70(97.5%CI:0.52, 0.96、logrank p = 0.01)、10 mg 群で 0.55 (97.5% CI : 0.39, 0.76、logrank p < 0.001) であり、マシテンタンはプラセボに比べ有意に PAH の進行に関連するイベントの発現を減少させた。なお、最も多く発現したイベントは PAH の悪化であった。また、マシテンタン群でプラセボより多く発現した有害事象は頭痛、鼻咽頭炎および貧血であった。

2) Bruderer S, et al. Pharmacokinetics of macitentan in caucasian and Japanese subjects: the influence of ethnicity and sex. *Pharmacology*. 2013;91(5-6):331-8<sup>8)</sup>

白人及び日本人の男性および女性の健康成人での薬物動態を比較する単施設オープンラベル第 1 相試験を行った。白人及び日本人で各 10 人の男女が 1:1 の割合で割り付けられ、マシテンタン 10mg 錠 1 錠が単回経口投与され、マシテンタン及びその活性代謝物である ACT-132577 の血中濃度、安全性、忍容性を評価した。

結果、マシテンタンおよびその代謝物の血漿中濃度推移は、白人と日本人の間で  $C_{max}$  は類似していたが、血中半減期は白人に対して日本人が約 15%短かった。マシテンタンの暴露量は、日本人の男女間では類似していたが、白人では女性が男性より約 25%高かった。活性代謝物 ACT-132577 については、日本人、白人共に、女性の暴露量が男性に比べて約 15%高かった。以上から、多少の薬物動態の違いがあるものの有意差はなく、白人と日本人及び男女間においてマシテンタンの投与量を調節する必要はないと考えられた。

また、安全性については、白人男性において有害事象が多く発現したが、忍容性に影響を与えるものはなく、白人と日本人ともに忍容性に問題はなかった。

<日本における臨床試験等※>

1) 公表された試験はない。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) なし

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 次回改訂の ESC ガイドラインに推奨度 A の PAH 治療薬として掲載される予定である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 未承認のためなし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 日本で実施された臨床試験において成績が公表された試験はない。また、未承認薬であるため、日本での臨床使用の経験はない。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 米国、加国と同じ「肺動脈性肺高血圧症」を要望する。  
マシテンタンは海外で肺動脈性肺高血圧症に対する有用性が審査され、米国および加国で肺動脈性肺高血圧症治療薬として承認されていることから、本効能・効果が妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 米国、加国と同じ「1日1回10mgを経口投与」を要望する。  
白人と日本人の薬物動態に関する臨床試験の結果から、海外と同様の用法・用量が妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) マシテンタンは、経口剤で初めて PAH の進行を遅らせることが証明された薬剤であり、画期的な治療選択肢になり得る。  
また、既存の ERA は肝機能異常や末梢浮腫といった副作用によりしばしば投与継続が困難となるが、マシテンタンは他の ERA と比較して上記

のような副作用の発現率が少ないことが証明されていることから、他の ERA で治療が困難な患者に対しても使用することができる。

なお、2013年2月にフランス ニースで開催された第5回肺高血圧症ワールドシンポジウムでも、マシテンタンが推奨度 A の PAH 治療薬として次回改訂の ESC ガイドラインへ追加されることが示されている。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本人 PAH 患者におけるマシテンタンの有用性を検証する臨床試験

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 特定疾患医療受給者証交付件数（平成 23 年）及び患者統計
- 2) 1998 年度「厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班混合性結合組織病分科会」調査成績
- 3) 2003 年度「厚生労働科学研究免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業、全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究」調査成績
- 4) 肺高血圧症診療マニュアル 2012 年、人口 100 万にあたりの先天性心疾患にともなう PAH の頻度
- 5) Galiè N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009 Dec;34(6):1219-63.
- 6) 肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂）
- 7) Pulido T, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):809-18.
- 8) Bruderer S, et al. Pharmacokinetics of macitentan in caucasian and Japanese subjects: the influence of ethnicity and sex. Pharmacology. 2013;91(5-6):331-8