

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	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	
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (一般名)	マシテンタン
	販売名	Opsumit tablets 10mg (米、加)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	肺動脈性肺高血圧症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	10mg を 1 日 1 回経口投与
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
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)	約 1.4 万人 <推定方法>	

記載する。)

厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患に定められており、本邦では平成 24 年度に 2,299 名が PAH の特定疾患医療受給者証の交付を受けている。

1988 年には本邦での原発性肺高血圧症 (IPAH) の推定患者数が 230 人と報告されていたが、その後、診断法の普及や治療薬の開発などにより患者数は増加した。

PAH 患者はそのほとんどが特発性 PAH (IPAH) 又は結合組織病に伴う PAH (CTD-PAH) であり、この 2 つの患者の合計がほぼ全ての PAH 患者数に相当すると考えられる。本邦における PAH の患者数を以下の表 1 のとおり推定した。PAH 患者の総数は最大で 1.4 万人程度と推定され、本邦の PAH 患者数は 5 万人未満である。

表 1 本邦における肺動脈性肺高血圧症の推定最大患者数

	患者数 (人)	PAH 発生率	PAH 患者数 (人)
特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)	-	-	2,299 ^{a)}
結合組織病に伴う PAH			
全身性エリテマトーデスに伴う PAH	60,122 ^{b)}	9.3 ^{d)} %	5,591
全身性強皮症に伴う PAH	28,386 ^{b)}	11.4 ^{d)} %	3,236
混合性結合組織病に伴う PAH	10,146 ^{b)}	16.0 ^{d)} %	1,623
先天性心疾患に伴う PAH		12.5 人 ^{e)}	1,500
HIV に伴う PAH	14,706 ^{c)}	0.5 ^{f)} %	74
門脈圧亢進症に伴う PAH	1,272 ^{g)}	4.2 ^{g)} %	53
計			14,376

a) 特定疾患医療受給者証交付件数 (平成 24 年) 及び患者統計 ¹⁾ より。ただし、遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH) 患者を含む患者数

b) 特定疾患医療受給者証交付件数 (平成 24 年) 及び患者統計 ¹⁾ および、全身性強皮症と多発性筋炎/皮膚筋炎との患者数の比率が 6:4 であることから ²⁾ 算出

c) 平成 24 年エイズ発生動向 ³⁾ (厚生労働省エイズ動向委員会) HIV 感染者数

d) 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⁾

e) 肺高血圧症診療マニュアル 2012 年 ⁵⁾、人口 100 万にあたり先天性心疾患にともなう PAH の頻度

f) 肺高血圧症診療マニュアル 2012 年 ⁵⁾、HIV 患者数における PAH 患者の発現頻度

g) 笠原 靖紀ら. 日本呼吸器学会 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 ⁶⁾

<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし </p> <p>(特記事項等)</p> <p>現在、日本における承認申請のための治験を実施中であり、2014年に肺動脈性肺高血圧症を効能・効果とした製造販売承認申請予定である。</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) </p>
<p>「医療上の必要性に係る基準への該当性(該</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) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) </p> <p>肺動脈性肺高血圧症は、肺細動脈の平滑筋細胞や内皮細胞の異常増殖により肺細動脈が閉塞・狭窄することで肺血管抵抗が上昇する難病指定の希少疾患である。肺血管抵抗の上昇は肺動脈圧の上昇を引き起こし、過度の右心負荷は右心不全を引き起こし、死に至る疾患である⁷⁾⁸⁾⁹⁾。従来は5年生存率が約30%とされており⁹⁾、近年では肺動脈を拡張する作用のある治療薬が開発されたことで、5年生存率は約60%近くまで上昇し生命予後は改善しつつあるとされる¹⁰⁾ものの、依然として根治は不可能であり、現状の使用可能な治療薬をすべて用いたとしても反応不良な症例も多い難治性疾患である。</p> <p>そこで、肺動脈性肺高血圧症に対するより有効な治療薬を開発し、生命予後を改善させることは意義がある。</p> <p>なお、PAH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</p>

当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

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”に該当すると考える。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米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

ウ 欧米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

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

海外の最新の PAH 治療アルゴリズム¹¹⁾ や日本の肺高血圧症治療ガイドライン¹²⁾ では、治療薬として、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤又はプロスタノイドの 3 系統での単剤療法または併用療法が推奨されている。特に、経口 ERA の出現により PAH 患者の生命予後を大きく改善したとされている。その一方で、既存の ERA は肝機能異常や末梢浮腫を引き起こしたり、併用薬との薬物相互作用により継続使用が困難になる場合がある。

一方、第 4 回 肺高血圧症世界シンポジウム (於：ダナポイント、2009 年) において、PAH 治療薬の評価としては、PAH の臨床的悪化に至るまでの時間を主要評価項目とし、無作為化比較試験で行うことが強く推奨されている¹³⁾。しかし、現在市販の PAH 治療薬は PAH が希少疾患であることから臨床的悪化を主要評価とすることが難しいため、6 分間歩行試験や肺血行動態パラメータといった代替エンドポイントを主要評価としてその有効性が評価されてきた。なお、6 分間歩行試験においてはその改善と PAH の予後予測の関係に疑問視する報告がある¹⁴⁾。

マシテンタンは有効性と安全性を向上させる目的で開発された新規の経口 ERA である。表 2 に示す通り、他の PAH 治療薬で、臨床試験における副次又は探索的な評価項目として臨床的悪化が評価された試験では、その多くが短期の評価期間で且つ数十例程度の臨床的悪化例を集積するに留まっているが、マシテンタンは PAH 患者 700 例以上を対象とした海外プラセボ対照比較試験 (SERAPHIN) において、平均 115 週間の長期投与が行われ、PAH の治療の主目的となる死亡や病状の進行 (PAH 症状の臨床的悪化のイベント発現までの時間) を遅らせることを PAH 治療薬として初めて立証した¹⁵⁾。

表 2 PAH 対象試験において集積された臨床的悪化例数

試験名	薬剤名	評価期間	集積した臨床的悪化例数 (プラセボ及び実薬の合計)
BREATHE	Bosentan	28 週	23
EARLY	Bosentan	32 週 ^{a)}	16
ARIES-1	Ambrisentan	12 週	12
ARIES-2	Ambrisentan	12 週	20
SUPER-1	Sildenafil	12 週	17
PHIRST	Tadalafil	16 週	43
PATENT-1	Riociguat	12 週	13
STEP	Iloprost Bosentan	12 週	5
PACE	Sildenafil Epoprostenol	16 週	32
SERAPHIN	Macitentan	115 週 ^{b)}	285

a) EARLY 試験では試験期間は 24 週間であったが、臨床的悪化までの時間は継続投与期間を含む 32 週間であった。

b) 本試験では評価期間をあらかじめ設定せず、目標としたイベント数に達した時点で試験を終了する計画であったため、評価期間は患者により異なった。115 週間は評価期間の平均値を示した。

また、副作用において他の ERA と比べると、ボセンタンでの肝酵素上昇は 10%以上、浮腫は 3–10%、アンブリセンタンでの浮腫は 10%以上であるが、マシテンタンではいずれも 3%以下であり、副作用の発現率は低い¹⁶⁾。

さらに、薬物相互作用では、ボセンタンはワルファリン又はシルデナフィルとの併用で併用薬の血漿中濃度の低下、ボセンタン又はアンブリセンタンとシクロスポリンとの併用で ERA の血漿中濃度の上昇をみるが、マシテンタンはいずれの併用でも血漿中濃度に影響を与えず、他剤との相互作用も少ないことが示されている¹⁶⁾。

以上から、マシテンタンは長期的な有効性に優れ、副作用や薬物相互作用の問題で他の ERA で治療が困難な患者に対しても使用できることから、PAH の治療薬として極めて高い有用性が期待される。

また、2013 年 12 月に公表された最新の PAH 治療アルゴリズム¹¹⁾でも、マシテンタンは生命予後を改善する薬剤として最も推奨度の高い治療薬とされ、PAH の標準療法の 1 つとして位置づけられている。

備考

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
	米国	販売名 (企業名)	Opsumit (Actelion Pharmaceuticals US, Inc.)
		効能・効果	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 による入院期間も減少させる。
		用法・用量	1 日 1 回 10 mg を経口投与する。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Opsumit (Actelion Pharmaceuticals UK Ltd)
		効能・効果	本剤の単剤投与又は併用投与の適応は、WHO 機能分類クラス II~III の <u>肺動脈性肺高血圧症 (PAH)</u> を有する成人患者の長期治療である。 本剤の有効性は以下の PAH 患者で示されている。特発性 PAH, 遺伝性 PAH, 結合組織病に伴う PAH, 修復術後の単純先天性心疾患に伴う PAH
		用法・用量	1 日 1 回 10 mg を経口投与する。
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	Opsumit (Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH)
		効能・効果	本剤の単剤投与又は併用投与の適応は、WHO 機能分類クラス II~III の <u>肺動脈性肺高血圧症 (PAH)</u> を有する成人患者の長期治療である。 本剤の有効性は以下の PAH 患者で示されている。特発性 PAH, 遺伝性 PAH, 結合組織病に伴う PAH, 修復術後の単純先天性心疾患

			に伴う PAH	
		用法・用量	1 日 1 回 10 mg を経口投与する。	
		備考		
仏国		販売名（企業名）	Opsumit（Actelion Pharmaceuticals France SAS）	
		効能・効果	本剤の単剤投与又は併用投与の適応は、WHO 機能分類クラス II～III の肺動脈性肺高血圧症（PAH）を有する成人患者の長期治療である。 本剤の有効性は以下の PAH 患者で示されている。特発性 PAH、遺伝性 PAH、結合組織病に伴う PAH、修復術後の単純先天性心疾患に伴う PAH	
		用法・用量	1 日 1 回 10 mg を経口投与する。	
		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		
豪国		販売名（企業名）	Opsumit（Actelion Pharmaceuticals Australia Pty Ltd）	
		効能・効果	Opsumit は単剤療法又は既承認 PAH 治療薬（ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤又は吸入プロスタノイド）との併用療法として、WHO 機能クラス II、III 又は IV の特発性肺動脈性肺高血圧症（PAH）、遺伝性 PAH、膠原病に伴う PAH、又はシャント修復後の先天性心疾患に伴う PAH の治療に適応する。	
		用法・用量	1 日 1 回 10 mg を経口投与する。	
		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 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (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
英国	ガイドライ 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 (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
独国	ガイドライ 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 (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
仏国	ガイドライ 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 (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	
	加国	ガイドライン名	
		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 (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	
	豪州	ガイドライン名	
		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 (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	

	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2014年2月4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26件ヒット

臨床試験	7件
非臨床試験	4件
Review	9件
Correspondence	4件
その他	2件

<海外における臨床試験等>

上記報告のうち、要望内容に関連する試験報告は1) および2) の2報であった。また、1) で報告された臨床試験に関する意見を含む意見報告を3) に示す。

1) Pulido T, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):809-18.¹⁵⁾

概要は要望書の通りのため省略する。なお、最新のPAH治療アルゴリズム¹¹⁾では当該論文が引用文献番号31で引用されている。

2) Bruderer S, et al. Pharmacokinetics of macitentan in caucasian and Japanese subjects: the influence of ethnicity and sex. Pharmacology. 2013;91(5-6):331-8¹⁷⁾

概要は要望書の通りのため省略する。

3) Dingemans J, et al. Efficacy, safety and clinical pharmacology of macitentan in comparison to other endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Expert Opin Drug Saf. 2013;13(2).¹⁶⁾

マシテンタンに関する大規模プラセボ対照比較第Ⅲ相試験（SERAPHIN）は700例以上のPAH患者が参加した長期投与試験であり、この試験で臨床増悪に関連する複合イベントの発現を指標として有効性が評価され、1日10mg投与群が最も優れた。

一方、マシテンタンの安全性を他のERAと比較すると、血中ヘモグロビン濃度への影響はボセンタンおよびアンブリセンタンと同等であったが、

肝機能ではボセンタン、浮腫・体液貯留ではアンブリセンタンに比べ、マシテンタンの安全性が高いことが示されている。

その他、マシテンタンは薬物相互作用が少なく、1種類の薬理的活性代謝物を持つ。腎障害患者および肝障害患者に投与する場合でも用量調節が不要である。

これらの特徴からマシテンタンは PAH の長期的な薬物投与の重要な選択肢となる。

<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) 要望書の通り、報告なし。

(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) 要望書の通り、記載なし。

<日本における教科書等>

1) 要望書の通り、記載なし。

(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) 2013年12月に公表された最新の PAH の治療アルゴリズム¹¹⁾では、マシテンタンは WHO-FC[※] II および III の PAH 患者に対して最も推奨度の高い治療薬の1つとして位置づけられている。

※ WHO-FC : WHO が定めた PAH の重症度を示す指標で I ~ IV の 4 段階であり、IV が最も重症である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 要望書の通り、未承認のため記載なし。

(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) 日本人 PAH 患者を対象にマシテンタンの有効性、安全性、薬物動態を検討するオープンラベル第 II / III 相試験を実施中である。

(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) 要望された効能・効果と同じ「肺動脈性肺高血圧症」が妥当と考える。
マシテンタンは海外 SERAPHIN 試験で PAH 患者に対して臨床増悪までの時間を有意に延長することが検証され¹⁵⁾、その有用性が審査され、米国、加国、EU、豪州およびスイスで PAH 治療薬として承認されている。

<要望用法・用量について>

- 1) 要望された用法・用量と同じ「1日1回10mgを経口投与」が妥当と考える。
プラセボを対象とした海外 SERAPHIN 試験において、マシテンタンは1日1回10mgの経口投与で3mg及びプラセボに比べ高い有効性が示されていること¹⁵⁾、マシテンタンの単回及び反復投与第I相試験にて3~10mgの範囲で白人と日本人の薬物動態に大きな相違がないこと¹⁷⁾、10mg反復投与時の日本人での安全性成績から、白人と日本人の間にマシテンタンの投与量を調節する必要はないと判断された。また、現在実施中の国内臨床試験でもマシテンタンを1日1回10mg投与であることから妥当と考えられた。

<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平均 115 週間の大規模臨床試験で証明され、単剤投与または他の PAH 治療薬との併用療法で投与可能であることから、PAH 治療薬の第一選択薬となり得る。
また、既存の ERA は肝機能異常や末梢浮腫などの副作用や他剤との薬物相互作用によりしばしば投与継続が困難な場合があるが、マシテンタンは他の ERA と比べ、副作用の発現率が少ないこと、薬物相互作用が少ないことが示されていることから、他の ERA で治療困難な患者にも使用することができる。
海外では 2013 年 12 月に公表された最新の PAH 治療アルゴリズム¹¹⁾に、マシテンタンは生命予後を改善する薬剤として最も推奨度の高い治療薬とされ、PAH の標準療法の 1 つとして位置づけられている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 現在、日本人の PAH 患者に対して、マシテンタンの有効性、安全性、薬物動態を検討する第II/III相試験を実施中である。当該試験結果および海外試験等既存の試験結果をもって日本における申請パッケージとすることに対して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との試験相談で合意を得

ている。

5. 備考

<その他>

1) 特になし。

6. 参考文献一覧

- 1) 特定疾患医療受給者証交付件数（平成 24 年）及び患者統計
- 2) 竹原 和彦 よくわかる強皮症の全て 永井書店 2004 年;第 1 版
- 3) 平成 24 年エイズ発生動向（厚生労働省エイズ動向委員会）
- 4) 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
- 5) 肺高血圧症診療マニュアル 2012 年
- 6) 笠原 靖紀ら. 日本呼吸器学会 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会
- 7) Marc Humbert, et al. Cellular and Molecular Pathobiology of Pulmonary Arterial Hypertension. JACC 2004; 43 (12): 13S-24S.
- 8) McLaughlin VV, et al. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126 (1): 78S-92S.
- 9) D' Alonzo GE, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension - results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343-9.
- 10) Benza RL, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. Chest. 2012 Aug;142(2):448-56.
- 11) Galiè N, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:D60-72
- 12) 肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂）
- 13) Mclaughlin VV, et al. End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension JACC2009; 54(1); S97-S107.
- 14) Savarese G, et al: Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2012; 60: 1192-201
- 15) Pulido T, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension.N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):809-18.
- 16) Dingemanse J, et al. Efficacy, safety and clinical pharmacology of macitentan in comparison to other endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Expert Opin Drug

Saf. 2013;13(2).

1 7) 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