

# NEWS RELEASE



2015年6月9日  
日本新薬株式会社  
広報部  
TEL : 075-321-9103

各位

## 肺動脈性肺高血圧症治療剤「オプスミット<sup>®</sup>錠 10 mg」の販売開始のお知らせ

日本新薬株式会社（本社：京都市南区、社長：前川重信、以下「日本新薬」）が、国内においてアクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社（本社：東京都渋谷区、社長：田中諭、以下「アクテリオンジャパン」）と共同で開発し、今年3月に製造販売承認を取得した肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療剤「オプスミット<sup>®</sup>錠 10 mg」（一般名：マシテンタン 以下、本剤）につきまして、本日、販売を開始いたしましたのでお知らせします。

本剤は、エンドセリン受容体拮抗薬に分類され、海外で実施された国際共同第Ⅲ相臨床試験（SERAPHIN 試験）において、本剤1日1回10 mg投与により、プラセボと比較して morbidity / mortality 複合エンドポイントの発現リスクを 45%減少させました（ $p < 0.0001$ ）。また、国内臨床試験においても肺血管抵抗、6分間歩行距離及び WHO 機能分類クラスの改善が認められました。

現在、国内の臨床現場で汎用されているPAH治療剤は、3種類の異なる作用機序（PDE5阻害薬、IP受容体作動薬、エンドセリン受容体拮抗薬）に分類されますが、このたびの本剤の発売で、日本新薬では、既に発売中の「アドシルカ<sup>®</sup>錠20mg」と現在開発中のNS-304（一般名：セレキシパグ）に加え、異なる3種類すべての作用機序のPAH治療剤を品揃えすることになります。

本剤は、アクテリオンジャパンが販売し、販売促進活動は日本新薬とアクテリオンジャパンが共同で行いますが、難治性の疾患であるPAHに対する薬物治療の選択肢が広がることで、患者さんやそのご家族の方々の大きな福音となることを願うとともに、両社協力して本剤を確実にいち早く医療現場にお届けしたいと考えています。

## <製品概要>

- 【承認取得日】 2015年3月26日  
【薬価収載日】 2015年5月20日  
【発売日】 2015年6月9日  
【製品名】 オプスミット<sup>®</sup>錠 10mg  
【承認番号】 オプスミット<sup>®</sup>錠 10mg (承認番号：22700AMX00649000)  
【一般名】 マシテンタン (洋名：Macitentan)  
【組成・成分】 オプスミット<sup>®</sup>錠 10mg 1錠中にマシテンタン 10mg  
【効能・効果】 肺動脈性肺高血圧症  
【用法・用量】 通常、成人には、マシテンタンとして10mgを1日1回経口投与する。  
【薬価】 オプスミット<sup>®</sup>錠 10mg : 14,594.00円  
【包装】 30錠 (15錠×2) PTP

## <製品写真>



## <補足説明>

### 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) について

PAHは患者の心臓及び肺の間の動脈の血圧が異常に高いことによって特徴づけられる慢性かつ生命を脅かす疾患です。PAHの症状は非特異的であり、日常生活における軽度の息切れ及び疲労感といったものから、右心不全及び身体活動の厳しい制限、そして最終的には平均余命の短縮など様々です。PAHは肺高血圧症 (PH) の分類の中の一つのグループです。このグループには特発性 PAH、遺伝性 PAH、及び結合組織病、HIV 感染症並びに先天性心疾患などにより引き起こされる PAH があります。最近の 10 年間で PAH の病態生理学的な理解が大きく前進し、治療ガイドライン及び新しい治療法の開発が平行して行われています。PAH の病因として確立されている 3 つの機序を標的とした薬剤として、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)、IP 受容体作動薬 (プロスタサイクリン誘導体) 及び PDE5 阻害薬 (ホスホジ

エステラーゼ-5 阻害薬) があります。PAH の治療は、10 年前の運動耐容能の症状に基づいた改善から、今日では病気の進行を遅らせることになりました。PAH に対する認知度の向上及び無作為化比較試験成績をもとに作成されたエビデンスに基づいたガイドラインは、早期治療介入、治療目標指向の治療及び併用治療の必要性を強調しています。

### オプスミット® (マシテンタン) について

本剤は、全く新しいデュアルエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) であり、有効性及び安全性に取り組み、ERA の開発を標的とした独自の創薬プロセスの結果として見いだされました。

### PDE5 阻害薬について

PDE5 と呼ばれる酵素は、肺の血管に多く分布しており、血管を拡張させる体内物質サイクリック GMP (cGMP) を分解します。PDE5 阻害薬は、この PDE5 による cGMP の分解を阻害し、cGMP の働きを強めて肺の血管を拡張させる薬剤です。

### IP 受容体作動薬について

IP 受容体は、プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) が結合することによって血管拡張等に働きます。肺高血圧症の患者さんではこの働きが弱まっています。IP 受容体刺激薬は、この働きを強める薬剤です。

### エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) について

血管を収縮させる働きを持つ体内物質エンドセリンは、エンドセリン受容体に結合することで作用し、肺高血圧症の患者さんの体内に多く存在しています。ERA は、このエンドセリンとエンドセリン受容体との結合を阻害する薬剤です。エンドセリン受容体には A と B の 2 種類があり、A と B の両方の受容体を阻害するマシテンタン、ボセンタンと、A 受容体を阻害するアンブリセンタンがあります。

### SERAPHIN 試験について

SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome : PAH における臨床的転帰を改善するエンドセリン受容体拮抗薬による試験) は明確に定義された morbidity/mortality を主要評価項目にした PAH 患者における大規模かつ長期間の無作為化比較試験です。この主要なフェーズ III 試験は、独自の創薬プロセスの結果として見いだされた全く新しいデュアルエンドセリン受容体拮抗薬である本剤の有効性及び安全性を症状を有する PAH 患者において最初の morbidity イベント発現までの時間及び全ての理由の死亡を主要評価項目として評価するためにデザインされました。

世界的な患者登録は 2009 年 12 月に計 742 例の患者で完了しました。患者は 2 つの本剤の用量 (1 日 3 mg 又は 10 mg) 又はプラセボを服薬するよう 1:1:1 に無作為化されました。患者は試験期間中、

PDE-5 阻害薬又は経口／吸入プロスタノイドのどちらかの PAH 基礎治療を服薬することが許されました。このイベント駆動型試験は北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋、アフリカの約 40 ヶ国 151 施設で実施され、287 例の患者のイベント発現確認とともに 2012 年上半期に完了しました。

### SERAPHIN 試験データについて

患者はプラセボ (n=250)、本剤 3 mg (n=250) または本剤 10 mg (n=242) に無作為化されました。主要評価項目イベントはこれらの群においてそれぞれ患者の 46.4%、38.0%及び 31.4%に発現しました。プラセボに対する本剤 3 mg のハザード比は 0.70 (97.5%信頼区間, 0.52~0.96; p=0.0108)、及びプラセボに対する本剤 10 mg のハザード比は 0.55 (97.5%信頼区間, 0.39~0.76; p<0.0001) でした。PAH の悪化は最も多く発現した主要評価項目イベントでした。この評価項目における本剤の効果は PAH に対する基礎治療に関係なく認められました。

### 安全性及び忍容性プロファイルについて

SERAPHIN 試験において、プラセボ群と比較して 3%を超える頻度差で報告された本剤投与による有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、貧血、気管支炎、尿路感染症、咽頭炎及びインフルエンザでした。

### (引用文献)

1. Pulido T et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-18.
2. Bolli MH et al. The Discovery of N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide (Macitentan), an Orally Active, Potent Dual Endothelin Receptor Antagonist. *J Med Chem.* 2012; 55:7849-61.
3. Iglarz M. et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;327(3):736-745.

以上