

日本の肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした マシテンタンの安全性および有効性の評価

—マシテンタン 10 mg 製造販売後調査データを用いた解析結果—

林 泰 弘^{1),#} 浅 野 大 樹^{1),#} 大 塚 麻 美^{2),#}
川 岸 朋 代³⁾ 田 中 義 人⁴⁾ 那 知 新 也⁵⁾
原 田 喜 郎³⁾ 小 山 剛 志²⁾ 武 部 恭 子³⁾
大 村 淳 一¹⁾

要 約

目的：日本のリアルワールドにおける肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対するマシテンタンの長期的な安全性および有効性を評価することである。

方法：マシテンタンが使用された PAH を対象とした全例調査方式とし、登録は中央登録方式により行った。マシテンタン投与開始後最長 3 年間にわたる安全性および有効性の評価を行った。

結果：国内の 878 施設から 4344 例の患者が調査票固定症例として収集され、最終的に安全性解析対象症例は 3293 例、有効性解析対象症例は 2275 例とした。副作用発現割合は 25.8%（重篤な副作用発現割合 9.0%を含む）であり、おもな副作用とその発現割合は貧血 5.6%、頭痛 3.0%、肝機能異常 2.1%、血小板数減少 1.9%、末梢性

浮腫 1.4%であった。WHO 機能分類の改善率は 6 ヶ月後 22.3%、1 年後 22.8%、2 年後 22.7%、3 年後 21.2%であった。PAH 患者 2792 例における 1 年生存率は 92.7%、3 年生存率は 84.0%であった。

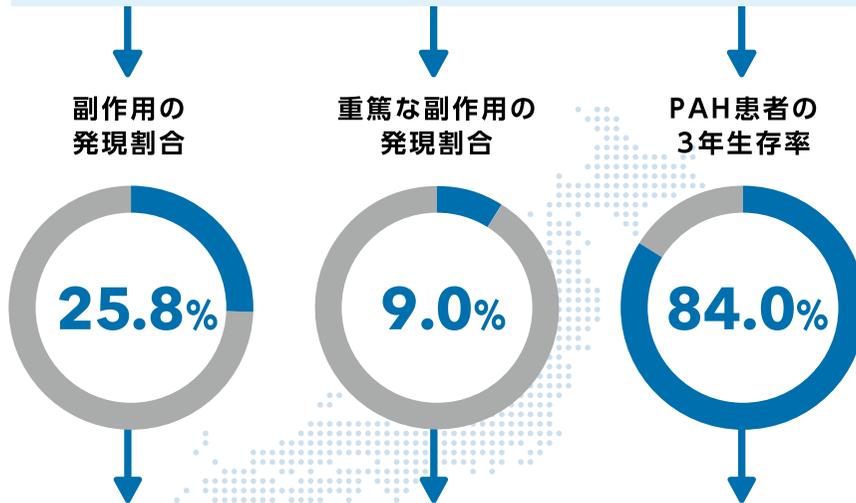
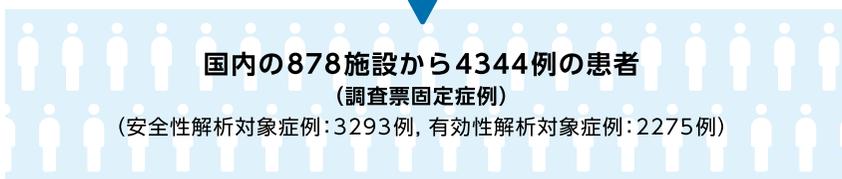
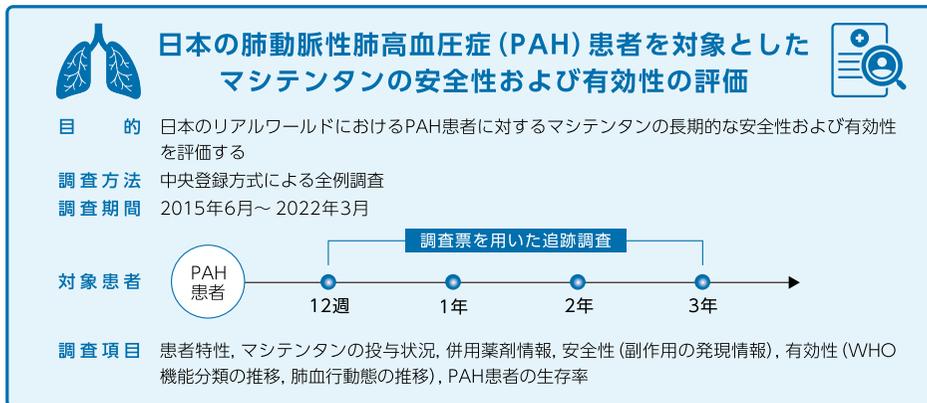
結論：本調査は、日本における PAH の実臨床調査研究として最大規模のコホートにて実施され、PAH を有する患者におけるマシテンタンの長期的な安全性と有効性を裏付けるものであった（**Graphical Figure**）。

はじめに

肺高血圧症（PH）はさまざまな遺伝性疾患、非遺伝性疾患の集合体であり、とくに肺動脈楔入圧（PAWP）が 15 mmHg 以下の場合、PAH と定義される¹⁾。PAH は肺動脈の狭窄や肥厚、肺動脈圧の異常上昇、および肺静脈抵抗を特徴とする予後不良の進行性疾患である²⁾。PH は世

Key words：肺動脈性肺高血圧症，マシテンタン，製造販売後調査

¹⁾ヤンセンファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ本部 イムノロジー・肺高血圧・ニューロサイエンス部肺高血圧症/循環器/眼科グループ ²⁾ヤンセンファーマ株式会社 メディカルアフェアーズデリバリーユニット
³⁾ヤンセンファーマ株式会社 ドラッグ・セイフティ & サーベイランス統括部 ⁴⁾ヤンセンファーマ株式会社 スタティスティクス & デシジョンサイエンス部 ⁵⁾ヤンセンファーマ株式会社 データマネジメント部
#：この 3 人の著者は本調査に等しく貢献した



国内のリアルワールドにおけるPAH治療に関するマシテンタンの長期投与の安全性と有効性が明らかとなった

Graphical Figure

界保健機関 (WHO) によって病因・病態別に 5 つの群に分類され、PAH の臨床分類は第 1 群である³⁾。PAH の自覚症状には、労作時息切れ、易疲労感、失神、胸痛などがあげられ、病態が進展すると右心不全を伴うようになる^{1,4)}。PH の臨床症状に基づく重症度分類には、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類と WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO 機能分類) が用いられる。WHO 機能分類では、重症度は Class I から Class IV に分類される⁵⁾。Class I は普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や前失神などが生じないもっとも軽度な段階で、Class IV は安静時にも呼吸困難や疲労がみられ、どんな身体活動でも自覚症状の増悪があり、一部の患者では右心不全の症状を呈するもっとも重度な段階である^{1,5)}。PAH の管理は困難であり、無治療例ならば診断確定からの生存期間中央値は 2.8 年、5 年生存率 34% 程度ときわめて予後不良の疾患であった⁶⁾。しかしながら、過去 30 年間に於いて治療薬の開発を含め診断および治療は劇的に変化しており、国内の PH 専門 3 施設からの報告では、1992 年から 2012 年における治療開始後の 5 年生存率は 85.8% と大きく改善したことが示されている⁷⁾。さらに「2022 ESC/ERS ガイドライン 肺高血圧症の診断と治療」³⁾において PH の血行動態定義が変更される、WHO 機能分類を用いた予後予測が推奨されるなど、さらなる進展が図られている。

現在、PAH の特異的治療薬として国内で承認されている薬剤は、作用機序に基づいて、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)、ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤、およびプロスタサイクリン (PGI₂) 受容体作動薬の 4 つのクラスに分類される¹⁾。マシテンタン (オプスミット[®]錠 10 mg) はエンドセリン A 受容体とエンドセリン B 受容体の両方を阻害する Dual-ERA であり、成人に対する PAH 治療薬として 2015 年に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) により承認を受けた。マシテンタンの安全性と有効性は、

PAH 患者を対象とした国際共同無作為化比較第Ⅲ相試験 (SERAPHIN 試験) で検証されているが、マシテンタン 10 mg が投与された 242 例の患者のなかでアジア人患者は 65 例 (26.9%) にとどまり⁸⁾、アジア人患者に関するデータは限られている。一方、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験である AC-055-307 試験⁹⁾では、日本人患者においてもマシテンタンの安全性と有効性が確認されているが、国内での治験症例が限られていることから、実臨床におけるさらなる評価が必要である。

本調査の目的は、日本の実臨床における PAH を有する患者に対するマシテンタンの長期投与の安全性と有効性、およびそれらに影響を与えると考えられる要因や疾患特性を明らかにすることである。

I 調査方法

1 対象と方法

調査対象はマシテンタンが使用された PAH 患者全症例とした。本調査の調査実施期間は 2015 年 6 月 9 日から 2022 年 3 月 26 日とした。本調査は全例調査方式とし、登録は中央登録方式により行った。1 症例あたりの標準観察期間は 1 年間とし、マシテンタンを継続投与する場合は最長 3 年間追跡した。マシテンタンの長期投与における安全性と有効性を確実に把握するため、観察期間中に転院した症例についても追跡を行い、転院先で調査を継続して実施した。また、マシテンタンの投与歴がある症例が再度マシテンタンを投与された場合も調査対象とした。調査は調査票 1 (12 週後)、調査票 2 (1 年後)、調査票 3 (2 年後)、調査票 4 (3 年後) を用いて実施し、観察期間終了後に調査票を回収し、データクリーニングを実施して解析に使用した。調査項目は、患者の背景因子、PAH 治療薬の使用状況、併用薬剤、臨床検査値、安全性、有効性であった。本調査は承認条件として全例調査が付与され、日本における「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (GPSP)」に基づいて実施した。なお、本調査を論文公表するにあたっては、データ使用・

公表について許可が得られた医療施設のデータのみを使用した。

2 調査項目・解析方法 (安全性)

本解析では、患者登録時の患者背景、観察期間中に発現した副作用 (マシテンタンとの因果関係が否定できない有害事象) 発現状況、重篤な有害事象の発現状況、主要な患者背景因子別の副作用発現状況を安全性の調査項目として設定した。患者背景因子は、連続変数の場合は平均値、標準偏差、中央値を用いて、カテゴリカル変数の場合は頻度、割合を用いて要約した。観察期間中に発現した副作用および重篤な有害事象の集計では、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Version 25.1 の基本語 (PT) を用いた。安全性に影響を及ぼす患者背景因子を検討した。また、Cox 比例ハザードモデルに基づき各副作用の発現をイベントとした患者背景因子のカテゴリー間のハザード比を推定した。

3 調査項目・解析方法 (有効性)

本解析では、PH の WHO 機能分類、6 分間歩行距離、心エコー検査、肺血行動態を有効性の調査項目として設定し、以下に示す 4 事項を有効性評価基準とした。

1. PH の WHO 機能分類のベースラインからの変化：マシテンタン投与開始時 (投与前) の WHO 機能分類を基準として、1 段階以上改善した状態を「改善」、変化がない状態を「不変」、1 段階以上悪化した状態および死亡を「悪化」として、改善率を求めた。なお、WHO 機能分類の改善状況について、ベースラインの評価があり死亡した症例では、死亡日以降の各時期の評価を悪化で補完した。
2. 6 分間歩行距離のベースラインからの変化
3. 心エコー検査 [三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE)、心嚢液貯留の有無、三尖弁収縮期圧較差] のベースラインからの変化
4. 肺血行動態 (右心カテーテル検査) [平均肺動脈圧 (mPAP)、心拍出量 (CO)、心係数 (CI)、肺血管抵抗 (PVR)、全肺血管

抵抗 (TPR)、平均右房圧 (mRAP)] のベースラインからの変化：なお、PVR については、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 ヶ月後 15040 dyn・sec/cm⁵, 12 ヶ月後 21120 dyn・sec/cm⁵, 18 ヶ月後 23840 dyn・sec/cm⁵) は除外した。

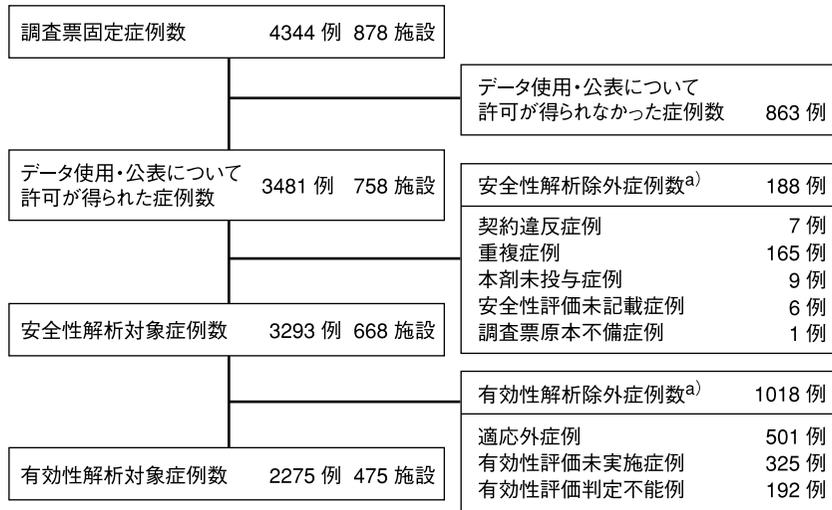
有効性評価は有効性解析対象集団を対象に解析を実施し、有効性の評価時期はマシテンタン投与前、投与開始 12 週後、6 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後、30 ヶ月後、36 ヶ月後とした。PH の WHO 機能分類のベースラインからの変化は推移表を作成し、例数および割合で示した。6 分間歩行距離、心エコーおよび肺血行動態の各項目については、各測定時期の測定値およびベースラインからの変化量の要約統計量 (平均値、標準偏差、中央値、最小値および最大値) を算出した。なお 2~4 の事項については、マシテンタン投与前後の測定値のある症例を対象に集計した変化量を Wilcoxon の 1 標本検定 (符号付順位検定) で評価した。有意水準は両側 5% とした。一方、PAH 患者の生存率については、安全性解析対象集団を対象に解析を実施し、Kaplan-Meier 法で推定した。

II 結 果

1 症例構成および患者背景

国内の 878 施設から 4344 例の患者が調査票固定症例数として収集された (図 1)。安全性解析対象症例は、データ使用・公表について許可が得られなかった症例 863 例および安全性解析除外症例 188 例 (契約違反症例 7 例、重複症例 165 例、マシテンタン未投与症例 9 例、安全性評価未記載症例 6 例、調査票原本不備症例 1 例) を除く 668 施設 3293 例とした。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 3293 例のうち、有効性解析除外症例 1018 例 (適応外症例 501 例、有効性評価未実施症例 325 例、有効性評価判定不能例 192 例) を除く 475 施設 2275 例とした。

安全性解析対象症例 3293 例における患者背景を表 1 に示す。年齢は 48.3±25.2 歳 (平均値



a) 同一症例で複数の理由に該当する場合、「症例採否基準」の定義順序を優先順位として1症例1件として集計した。

【安全性解析除外理由優先順位】

契約違反症例 > 全例確認書不整合 > 登録基準違反症例 > 重複症例 > 本剤未投与症例
> 安全性評価未記載症例 > 調査票原本不備症例

【有効性解析除外理由優先順位】

適応外症例 > 有効性評価未実施症例 > 有効性評価判定不能例

図 1 症例構成

±標準偏差)であり、67.9%が女性であった。「肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版)」¹⁾に基づきマシテンタンの使用理由を分類したところ、多いものから順に先天性心疾患PAHが27.0%(889例)、膠原病PAHが26.9%(887例)、特発性(遺伝性を含む)PAHが26.6%(876例)、その他PAH(門脈圧亢進症に伴うPAH等を含む)が4.3%(140例)であった。マシテンタン投与開始時のWHO機能分類は、Class Iが5.3%(175例)、Class IIが38.3%(1261例)、Class IIIが31.3%(1031例)、Class IVが8.5%(280例)であった。肝機能障害を有する患者の割合は17.7%(582例)、腎機能障害を有する患者の割合は16.3%(537例)であった。

2 マシテンタンの治療パターン

安全性解析対象症例3293例におけるマシテンタン投与期間は609.0±439.5日(平均値±標準偏差)であった。マシテンタン投与開始前の

PAH治療薬の投与歴は、投与歴有りが79.4%(2616例)、投与歴無しが20.6%(677例)であった(表2a)。PAH治療薬の投与歴の内訳としてはPDE5阻害薬が58.1%(1912例)ともっとも割合が高く、その次にERAが47.6%(1566例)、経口PGL₂が31.9%(1051例)であった。マシテンタンと併用したPAH治療薬の組み合わせは、マシテンタン単独が32.2%(1060例)ともっとも多く、次いでマシテンタン+PDE5阻害薬が27.6%(909例)であった(表2b)。マシテンタン投与期間中のPAH治療薬の併用状況は、マシテンタン単独が19.6%(646例)、マシテンタン以外のPAH治療薬併用が80.4%(2647例)であった。PAH治療薬としてPDE5阻害薬を併用している症例が62.3%(2052例)ともっとも多く、PDE5阻害薬のなかではタダラフィルの使用割合が47.7%(1572例)と高かった(表2c)。

3 安全性

安全性解析対象症例3293例におけるおもな

表 1 患者背景

項目	カテゴリー	症例数 (%)
		安全性解析対象症例
例数		3293
年齢 (歳)	15 歳未満 15 歳以上 65 歳未満 65 歳以上 不明・未記載 平均値 標準偏差 中央値 (範囲)	482 (14.6) 1646 (50.0) 1122 (34.1) 43 (1.3) 48.3 25.2 53.0 (0~98)
性別	女性 男性 不明・未記載	2236 (67.9) 1051 (31.9) 6 (0.2)
使用理由	特発性 (遺伝性を含む) PAH 膠原病 PAH 先天性心疾患 PAH その他 PAH その他 PH PH 以外 不明・未記載	876 (26.6) 887 (26.9) 889 (27.0) 140 (4.3) 458 (13.9) 36 (1.1) 7 (0.2)
投与開始時の WHO 機能分類	Class I Class II Class III Class IV 不明・未記載	175 (5.3) 1261 (38.3) 1031 (31.3) 280 (8.5) 546 (16.6)
確定診断日からの年数	1 年未満 1 年以上 3 年未満 3 年以上 5 年未満 5 年以上 10 年未満 10 年以上 不明・未記載	1262 (38.3) 403 (12.2) 305 (9.3) 473 (14.4) 405 (12.3) 445 (13.5)
合併症 (肝機能障害)	有り 無し	582 (17.7) 2711 (82.3)
合併症 (腎機能障害)	有り 無し	537 (16.3) 2756 (83.7)

PAH：肺動脈性肺高血圧症，PH：肺高血圧症，WHO：世界保健機関

副作用および重篤な副作用とその発現割合を表 3 に示した。副作用発現割合は、25.8% (848 例) であった。おもな副作用とその発現割合は、貧血が 5.6% (185 例)，頭痛が 3.0% (99 例)，肝

機能異常が 2.1% (69 例)，血小板数減少が 1.9% (63 例)，末梢性浮腫が 1.4% (46 例) であった。重篤な副作用発現割合は、9.0% (297 例) であった。おもな重篤な副作用とその発現割合は、貧

表 2a PAH 治療薬の投与歴

項目	カテゴリー	症例数 (%)
		安全性解析対象症例
例数		3293
PAH 治療薬の前治療歴	無し	677 (20.6)
	有り	2616 (79.4)
ERA		1566 (47.6)
	ボセンタン水和物	1277 (38.8)
	アンプリセンタン	414 (12.6)
PDE5 阻害薬		1912 (58.1)
	シルデナフィルクエン酸塩	856 (26.0)
	タダラフィル	1322 (40.1)
sGC 刺激剤	リオシグアト	268 (8.1)
経口 PGI ₂	ベラプロストナトリウム	1051 (31.9)
静注 PGI ₂	エポプロステノールナトリウム	305 (9.3)
注射 PGI ₂	トレプロスチニル	61 (1.9)
吸入 PGI ₂	イロprost	19 (0.6)
IP 受容体作動薬	セレキシバグ	80 (2.4)

PAH：肺動脈性肺高血圧症，ERA：エンドセリン受容体拮抗薬，
PDE5：ホスホジエステラーゼ 5，sGC：可溶性グアニル酸シクラーゼ，
PGI₂：プロスタサイクリン，IP：選択的プロスタサイクリン

表 2b マシテンタンと併用した PAH 治療薬の組み合わせ

カテゴリー	症例数 (%)
	安全性解析対象症例
例数	3293
マシテンタンのみ (併用薬無し)	1060 (32.2)
マシテンタン+ERA	6 (0.2)
マシテンタン+経口 PGI ₂	218 (6.6)
マシテンタン+静注 PGI ₂	34 (1.0)
マシテンタン+ERA+経口 PGI ₂	2 (0.1)
マシテンタン+ERA+静注 PGI ₂	0 (0.0)
マシテンタン+ERA+経口 PGI ₂ +PDE5 阻害薬	12 (0.4)
マシテンタン+ERA+静注 PGI ₂ +PDE5 阻害薬	2 (0.1)
マシテンタン+経口 PGI ₂ +PDE5 阻害薬	444 (13.5)
マシテンタン+静注 PGI ₂ +PDE5 阻害薬	179 (5.4)
マシテンタン+PDE5 阻害薬	909 (27.6)
マシテンタン+その他	427 (13.0)

PAH：肺動脈性肺高血圧症，ERA：エンドセリン受容体拮抗薬，
PGI₂：プロスタサイクリン，PDE5：ホスホジエステラーゼ 5

表 2c マシテンタン投与期間中の PAH 治療薬の併用状況

項目	カテゴリー	症例数 (%)
		安全性解析対象症例
例数		3293
併用 PAH 治療薬	無し	646 (19.6)
	有り	2647 (80.4)
ERA		70 (2.1)
	ボセンタン水和物	42 (1.3)
	アンプリセンタン	28 (0.9)
PDE5 阻害薬		2052 (62.3)
	シルデナフィルクエン酸塩	660 (20.0)
	タダラフィル	1572 (47.7)
sGC 刺激剤	リオシグアト	530 (16.1)
経口 PGI ₂	ベラプロストナトリウム	894 (27.1)
静注 PGI ₂	エポプロステノールナトリウム	324 (9.8)
注射 PGI ₂	トレプロスチニル	121 (3.7)
吸入 PGI ₂	イロプロスト	73 (2.2)
IP 受容体作動薬	セレキシバグ	614 (18.6)

PAH：肺動脈性肺高血圧症，ERA：エンドセリン受容体拮抗薬，
PDE5：ホスホジエステラーゼ 5，sGC：可溶性グアニル酸シクラーゼ，
PGI₂：プロスタサイクリン，IP：選択的プロスタサイクリン

血が 1.6% (53 例)，心不全が 0.9% (31 例)，血小板数減少が 0.5% (15 例)，血圧低下が 0.4% (13 例)，死亡が 0.4% (12 例)，白血球数減少および右室不全が各 0.3% (10 例) であった。

使用理由別の副作用発現割合は，膠原病 PAH で 32.7% (290/887 例) ともっとも高く，先天性心疾患 PAH で 17.9% (159/889 例) ともっとも低かった。膠原病 PAH に発現したおもな副作用は，貧血が 77 例，頭痛が 33 例，肝機能異常が 26 例，血小板数減少が 24 例，末梢性浮腫が 22 例であった。先天性心疾患 PAH に発現したおもな副作用は，貧血が 29 例，肝機能異常が 20 例，頭痛が 19 例，血小板数減少が 12 例，血圧低下が 10 例であった (附表 1)。

併用薬剤有無別の副作用発現割合は，併用薬剤有りで 26.1% (841/3223 例)，併用薬剤無しで 10.0% (7/70 例) であり，併用薬剤無しとくらべて併用薬剤有りで副作用発現割合が高かった。併用薬剤有りに発現したおもな副作用は，貧血が 184 例，頭痛が 99 例，肝機能異常が 68

例，血小板数減少が 62 例，末梢性浮腫が 45 例であった。併用薬剤無しで 2 例以上に発現した副作用は，白血球数減少が 2 例であった (附表 2)。

初発副作用が発現するまでの期間に対する要因に関して，「年齢」「使用理由」「投与開始時の WHO 機能分類」「確定診断日からの年数」「合併症 (肝機能障害)」および「合併症 (腎機能障害)」を変数とした Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した (表 4)。なお，副作用が発現しなかった症例は観察期間終了日で打ち切りとした。その結果，「ハザード比の 95% 信頼区間の下限値が 1 超かつハザード比が 2 以上」または「ハザード比 95% 信頼区間の上限値が 1 未満かつハザード比が 0.5 以下」を満たす患者背景因子は認められなかった。

4 有効性

有効性解析対象症例 2275 例のうち，投与開始 6 ヶ月後，1 年後，2 年後および 3 年後に WHO 機能分類が評価された症例における WHO 機能

表 3 おもな副作用および重篤な副作用の発現状況

副作用等の種類 (PT)	副作用等の発現症例数 (発現割合%)
	安全性解析対象症例
例数	3293
副作用* ¹	848 (25.8)
貧血	185 (5.6)
頭痛	99 (3.0)
肝機能異常	69 (2.1)
血小板数減少	63 (1.9)
末梢性浮腫	46 (1.4)
血圧低下	40 (1.2)
浮腫	38 (1.2)
下痢	35 (1.1)
白血球数減少	33 (1.0)
鉄欠乏性貧血	33 (1.0)
重篤な副作用* ²	297 (9.0)
貧血	53 (1.6)
心不全	31 (0.9)
血小板数減少	15 (0.5)
血圧低下	13 (0.4)
死亡	12 (0.4)
白血球数減少	10 (0.3)
右室不全	10 (0.3)

MedDRA/J Version 25.1

*¹: 1%以上に発現した副作用の種類を提示, *²: 0.3%以上に発現した重篤な副作用の種類を提示

PT: 基本語

分類の推移を表 5 に示した。投与開始時に WHO 機能分類が Class II, Class III, Class IV であった症例の WHO 機能分類の改善率は、6 ヶ月後にそれぞれ 8.7%, 39.8%, 47.1%, 1 年後にそれぞれ 9.2%, 40.3%, 44.6%, 2 年後にそれぞれ 8.6%, 40.8%, 36.1%, 3 年後にそれぞれ 9.4%, 38.5%, 25.2% であり、6 ヶ月後と 1 年後の改善率は同様の傾向であった。

有効性検査値として、6 分間歩行距離、TAPSE、三尖弁収縮期圧較差、mPAP、CO、CI、PVR、TPR、mRAP について、投与開始時（投与前）からの変化を検討した結果を表 6 に示した。投与開始時および 6 ヶ月後の各有効性検査値の平均は、6 分間歩行距離では、それぞれ 351.8 m (標準偏差: 117.5) および 398.8 m

(標準偏差: 122.5) であり、6 ヶ月後の投与開始時からの差の平均は 47.0 m (標準偏差: 84.6) であった。TAPSE では、それぞれ 19.1 mm (標準偏差: 11.8) および 20.1 mm (標準偏差: 4.9) であり、6 ヶ月後の投与開始時からの差の平均は 1.0 mm (標準偏差: 12.4) であった。三尖弁収縮期圧較差では、それぞれ 59.1 mmHg (標準偏差: 24.3) および 50.1 mmHg (標準偏差: 22.6) であり、6 ヶ月後の投与開始時からの差の平均は -9.0 mmHg (標準偏差: 20.7) であった。mPAP では、それぞれ 41.0 mmHg (標準偏差: 15.4) および 32.5 mmHg (標準偏差: 13.8) であり、6 ヶ月後の投与開始時からの差の平均は -8.5 mmHg (標準偏差: 12.0) であった。CO では、それぞれ 4.2 L/min (標準偏差: 1.7) お

表 4 初発副作用が発現するまでの期間に対する患者背景因子の多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル)

背景要因	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	
年齢 (歳) : 15 歳未満 vs 15~65 歳未満 (基準)	0.522	0.351	0.776
年齢 (歳) : 65 歳以上 vs 15~65 歳未満 (基準)	1.131	0.951	1.345
使用理由 : 膠原病 PAH vs 特発性 (遺伝性を含む) PAH (基準)	1.150	0.947	1.397
使用理由 : 先天性心疾患 PAH vs 特発性 (遺伝性を含む) PAH (基準)	0.810	0.624	1.050
使用理由 : その他 PAH vs 特発性 (遺伝性を含む) PAH (基準)	0.772	0.519	1.150
使用理由 : その他 PH vs 特発性 (遺伝性を含む) PAH (基準)	0.953	0.740	1.228
使用理由 : PH 以外 vs 特発性 (遺伝性を含む) PAH (基準)	0.000	0.000	2.07E+144
投与開始時 WHO 機能分類 : Class I vs Class III (基準)	0.898	0.618	1.304
投与開始時 WHO 機能分類 : Class II vs Class III (基準)	0.838	0.704	0.998
投与開始時 WHO 機能分類 : Class IV vs Class III (基準)	1.302	1.017	1.667
確定診断日からの年数 : 1~3 年未満 vs 1 年未満 (基準)	0.785	0.615	1.004
確定診断日からの年数 : 3~5 年未満 vs 1 年未満 (基準)	0.848	0.654	1.100
確定診断日からの年数 : 5~10 年未満 vs 1 年未満 (基準)	0.831	0.664	1.039
確定診断日からの年数 : 10 年以上 vs 1 年未満 (基準)	0.765	0.589	0.993
合併症 (肝機能障害) : 有り vs 無し (基準)	1.343	1.113	1.620
合併症 (腎機能障害) : 有り vs 無し (基準)	1.372	1.134	1.659

PAH : 肺動脈性肺高血圧症, PH : 肺高血圧症, WHO : 世界保健機関

よび 5.1 L/min (標準偏差 : 1.9) であり, 6 ヶ月後の投与開始時からの差の平均は 0.9 L/min (標準偏差 : 1.8) であった。CI では, それぞれ 3.0 L/min/m² (標準偏差 : 1.1) および 3.6 L/min/m² (標準偏差 : 1.5) であり, 6 ヶ月後の投与開始時からの差の平均は 0.6 L/min/m² (標準偏差 : 1.5) であった。PVR では, それぞれ 8.8 mmHg/L/min (標準偏差 : 5.8) および 4.6 mmHg/L/min (標準偏差 : 2.8) であり, 6 ヶ月後の投与開始時からの差の平均は -4.2 mmHg/L/min (標準偏差 : 5.4) であった。TPR では, それぞれ 10.6 mmHg/L/min (標準偏差 : 5.9) および 6.4 mmHg/L/min (標準偏差 : 3.4) であり, 6 ヶ月後の投与開始時からの差の平均は -4.2 mmHg/L/min (標準偏差 : 5.6) であった。mRAP では, それぞれ 6.7 mmHg (標準偏差 : 4.8) および 5.4 mmHg (標準偏差 : 3.3) であり, 6 ヶ月後の投与開始時からの差の平均は -1.3 mmHg (標準偏差 : 5.4) であった。

安全性解析対象症例 3293 例から, 使用理由「PH 以外」「不明・未記載」の症例を除いた PAH および PH 患者 3250 例の投与開始から 3 年後ま

での生存率を図 2a に示した。なお, 3 年後までに死亡していない症例は観察期間終了日で打ち切りとした。PAH および PH 患者 3250 例における 1 年生存率は 91.7%, 3 年生存率は 82.4% であった。このうち, PAH 患者 2792 例における 1 年生存率は 92.7%, 3 年生存率は 84.0% であった。使用理由別の 1 年生存率は, 高い順に先天性心疾患 PAH で 96.4%, 特発性 (遺伝性を含む) PAH で 91.9%, 膠原病 PAH で 90.0%, その他 PAH で 89.3% であった。3 年生存率は, 高い順に先天性心疾患 PAH で 92.8%, 特発性 (遺伝性を含む) PAH で 82.9%, その他 PAH で 82.5%, 膠原病 PAH で 76.4% であった (図 2b)。投与開始時の WHO 機能分類別の 1 年生存率は, 高い順に Class I で 100.0%, Class II で 98.0%, Class III で 92.1%, Class IV で 66.5% であった。3 年生存率は, 高い順に Class I で 99.0%, Class II で 92.6%, Class III で 77.9%, Class IV で 50.8% であった (図 2c)。

III 考 察

国際共同無作為化比較第 III 相試験である

表5 WHO機能分類の推移 [6ヵ月後, 1年後, 2年後および3年後, 症例数 (%)^{*1}]

6ヵ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	117 (95.1)	6 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	123	—
Class II	70 (8.7)	692 (85.5)	33 (4.1)	4 (0.5)	10 (1.2)	809	8.7%
Class III	19 (3.2)	217 (36.6)	303 (51.1)	10 (1.7)	44 (7.4)	593	39.8%
Class IV	5 (3.6)	29 (20.7)	32 (22.9)	25 (17.9)	49 (35.0)	140	47.1%
総計	211	944	368	39	103	1665	22.3%
1年後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	103 (93.6)	6 (5.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	110	—
Class II	71 (9.2)	644 (83.6)	36 (4.7)	3 (0.4)	16 (2.1)	770	9.2%
Class III	22 (3.9)	207 (36.4)	272 (47.9)	6 (1.1)	61 (10.7)	568	40.3%
Class IV	6 (4.3)	27 (19.4)	29 (20.9)	16 (11.5)	61 (43.9)	139	44.6%
総計	202	884	338	25	138	1587	22.8%
2年後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	73 (92.4)	6 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	79	—
Class II	51 (8.6)	476 (80.3)	32 (5.4)	3 (0.5)	31 (5.2)	593	8.6%
Class III	25 (5.3)	167 (35.5)	176 (37.4)	4 (0.8)	99 (21.0)	471	40.8%
Class IV	5 (4.1)	20 (16.4)	19 (15.6)	7 (5.7)	71 (58.2)	122	36.1%
総計	154	669	227	14	201	1265	22.7%
3年後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	44 (78.6)	12 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	56	—
Class II	44 (9.4)	339 (72.7)	31 (6.7)	3 (0.6)	49 (10.5)	466	9.4%
Class III	19 (5.2)	121 (33.2)	98 (26.9)	3 (0.8)	123 (33.8)	364	38.5%
Class IV	5 (4.7)	13 (12.1)	9 (8.4)	4 (3.7)	76 (71.0)	107	25.2%
総計	112	485	138	10	248	993	21.2%

*1: 割合 (%) は, 投与開始時の WHO 機能分類ごとの総計を分母とした。

WHO: 世界保健機関

SERAPHIN 試験では限定された患者集団での安全性, 有効性が検証されており, 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験である AC-055-307 試験では症例数が限られていたこと^{8,9)}から, マシテンタンに特化した包括的な情報はいまだ十分得られておらず, 実際の臨床現場における日本人患者のデータが

求められている。本調査では, 日本の診療下においてさまざまな背景を有する PAH 患者集団を対象に, 実臨床におけるマシテンタンの長期投与時の安全性および有効性を評価した。本結果は国内最大規模のマシテンタン内服患者のデータである。

表 6 有効性検査値の結果

項目	時期	全症例			前後データのある症例のみの集計								Wilcoxon の符号付 順位検定*1	
		例数	平均値	標準 偏差	例数	前 (開始時)		後 (各時期)		差 (後-前)		変化率 (差/前×100)		
						平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差	平均値		標準 偏差
6 分間 歩行 距離 (m)	開始時	717	377.4	133.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 週後	136	412.3	131.2	101	383.0	126.4	411.7	133.9	28.7	79.8	14.7	60.1	p=0.0007***
	6 ヶ月後	173	397.4	118.7	119	351.8	117.5	398.8	122.5	47.0	84.6	21.2	49.1	p<0.0001***
	12 ヶ月後	154	416.2	132.1	107	391.3	133.3	418.1	130.7	26.8	107.5	18.2	56.2	p=0.0001***
	18 ヶ月後	98	408.3	134.4	63	404.1	114.5	420.6	121.7	16.5	89.7	8.8	41.4	p=0.1754
	24 ヶ月後	107	447.9	152.8	74	432.2	141.3	443.5	156.4	11.3	89.9	8.2	52.9	p=0.2257
	30 ヶ月後	57	422.4	140.2	39	398.9	119.2	432.3	146.4	33.4	111.8	13.3	43.7	p=0.2086
	36 ヶ月後	88	449.9	126.9	57	405.4	147.4	447.9	137.6	42.5	113.5	26.1	76.6	p=0.0216*
TAPSE (mm)	開始時	913	18.7	8.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 週後	261	20.1	6.3	210	18.2	5.1	20.4	5.9	2.2	5.3	16.6	35.6	p<0.0001***
	6 ヶ月後	344	20.0	5.2	271	19.1	11.8	20.1	4.9	1.0	12.4	18.6	81.1	p<0.0001***
	12 ヶ月後	308	20.4	7.2	229	18.9	7.5	20.4	7.1	1.6	4.8	16.0	60.9	p<0.0001***
	18 ヶ月後	232	20.5	5.5	184	18.9	5.0	20.4	4.6	1.4	5.1	13.4	35.9	p=0.0006***
	24 ヶ月後	258	19.8	5.5	185	18.9	4.9	20.1	5.6	1.3	5.1	10.2	28.4	p=0.0007***
	30 ヶ月後	158	19.7	5.7	115	17.9	5.0	19.8	5.5	1.9	5.2	15.9	37.1	p=0.0011**
	36 ヶ月後	167	19.7	4.4	131	18.8	5.2	19.6	4.4	0.9	5.5	10.2	33.2	p=0.0232*
三尖弁 収縮期 圧較差 (mmHg)	開始時	1543	57.2	23.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 週後	451	50.5	21.3	419	60.7	22.6	50.7	21.3	-10.0	18.0	-12.9	27.7	p<0.0001***
	6 ヶ月後	542	49.5	22.5	497	59.1	24.3	50.1	22.6	-9.0	20.7	-2.4	172.7	p<0.0001***
	12 ヶ月後	470	48.8	22.7	407	59.0	23.8	50.0	22.4	-9.0	20.4	-7.8	58.3	p<0.0001***
	18 ヶ月後	333	48.7	22.9	308	59.0	24.1	48.7	23.1	-10.3	22.6	3.1	206.5	p<0.0001***
	24 ヶ月後	348	49.0	23.8	311	59.2	23.6	49.2	23.6	-10.0	23.1	-0.1	219.1	p<0.0001***
	30 ヶ月後	214	49.6	21.8	189	56.7	21.8	49.7	22.2	-6.9	23.0	15.1	322.4	p<0.0001***
	36 ヶ月後	221	46.7	23.1	198	56.1	24.2	46.7	23.2	-9.4	23.6	12.4	286.4	p<0.0001***
mPAP (mmHg)	開始時	1284	38.3	15.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 週後	169	34.4	12.8	154	44.3	13.9	34.1	12.4	-10.3	10.6	-20.5	22.9	p<0.0001***
	6 ヶ月後	235	32.7	14.2	193	41.0	15.4	32.5	13.8	-8.5	12.0	-18.0	24.3	p<0.0001***
	12 ヶ月後	221	33.0	14.4	188	42.4	15.2	33.6	14.5	-8.8	14.6	-13.2	72.3	p<0.0001***
	18 ヶ月後	133	32.3	11.5	108	44.0	14.3	33.0	10.5	-11.0	12.8	-20.6	25.8	p<0.0001***
	24 ヶ月後	160	32.4	13.5	130	40.4	13.7	32.3	12.4	-8.1	13.8	-14.7	32.8	p<0.0001***
	30 ヶ月後	91	32.1	13.8	73	42.2	15.0	33.6	14.0	-8.6	13.7	-17.3	27.5	p<0.0001***
	36 ヶ月後	80	33.5	16.3	67	41.6	15.3	33.0	15.8	-8.6	13.5	-17.8	29.1	p<0.0001***
CO (L/min)	開始時	1188	4.4	1.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 週後	161	5.4	2.1	144	4.2	1.6	5.5	2.0	1.3	1.5	39.0	49.2	p<0.0001***
	6 ヶ月後	222	5.1	1.9	175	4.2	1.7	5.1	1.9	0.9	1.8	31.1	52.0	p<0.0001***
	12 ヶ月後	210	5.1	1.7	171	4.3	1.6	5.2	1.6	0.9	1.7	30.7	49.5	p<0.0001***
	18 ヶ月後	128	5.4	1.9	102	4.6	1.7	5.6	1.8	1.0	1.9	33.9	52.3	p<0.0001***
	24 ヶ月後	151	5.1	2.1	113	4.6	1.9	5.4	2.0	0.7	2.3	28.1	55.0	p<0.0001***
	30 ヶ月後	87	5.2	1.4	67	4.3	1.5	5.1	1.4	0.8	1.6	28.6	52.5	p=0.0001***
	36 ヶ月後	78	5.0	1.5	62	4.5	1.9	5.1	1.5	0.5	1.8	24.3	50.5	p=0.0070**

表 6 有効性検査値の結果 (つづき)

項目	時期	全症例			前後データのある症例のみの集計								Wilcoxon の符号付 順位検定*1	
		例数	平均値	標準 偏差	前 (開始時)		後 (各時期)		差 (後-前)		変化率 (差/前×100)			
					例数	平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差	平均値		標準 偏差
CI (L/min/ m ²)	開始時	1104	3.1	1.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 週後	149	3.6	1.1	130	2.8	0.9	3.7	1.2	0.9	1.1	37.8	48.0	p<0.0001***
	6 ヶ月後	205	3.7	1.4	160	3.0	1.1	3.6	1.5	0.6	1.5	28.3	49.9	p<0.0001***
	12 ヶ月後	184	3.6	1.1	142	2.9	1.0	3.6	1.2	0.6	1.3	31.1	54.2	p<0.0001***
	18 ヶ月後	121	3.7	1.0	81	3.1	1.1	3.8	1.1	0.6	1.4	30.7	47.8	p<0.0001***
	24 ヶ月後	151	3.6	1.3	100	3.2	1.2	3.6	1.3	0.4	1.4	22.9	47.7	p=0.0002***
	30 ヶ月後	83	3.5	0.8	50	3.0	0.9	3.4	0.8	0.4	1.0	23.6	42.6	p=0.0038**
	36 ヶ月後	71	3.5	1.0	45	3.3	1.4	3.6	1.0	0.3	1.4	20.9	47.1	p=0.0633
PVR (mmHg/ L/min)	開始時	983	9.7	50.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 週後	143	5.3	3.8	127	10.9	8.7	5.2	3.5	-5.7	7.5	-42.6	35.8	p<0.0001***
	6 ヶ月後	190	5.0	3.5	147	8.8	5.8	4.6	2.8	-4.2	5.4	-35.1	41.0	p<0.0001***
	12 ヶ月後	184	5.3	3.8	153	9.6	7.9	5.3	3.8	-4.3	7.6	-29.8	42.4	p<0.0001***
	18 ヶ月後	114	5.3	3.2	84	9.7	7.6	4.9	2.7	-4.8	7.5	-28.7	50.4	p<0.0001***
	24 ヶ月後	134	5.3	4.1	99	9.7	7.6	5.0	3.7	-4.7	7.4	-32.3	42.0	p<0.0001***
	30 ヶ月後	77	5.7	4.9	62	9.3	6.4	5.9	5.3	-3.3	7.4	-21.4	51.6	p<0.0001***
	36 ヶ月後	71	5.8	4.7	53	8.7	5.4	4.9	3.0	-3.8	5.2	-23.7	53.3	p<0.0001***
TPR (mmHg/ L/min)	開始時	371	11.1	6.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 週後	64	7.2	4.4	55	12.7	7.1	7.2	4.6	-5.5	6.3	-34.3	46.5	p<0.0001***
	6 ヶ月後	82	7.4	5.3	54	10.6	5.9	6.4	3.4	-4.2	5.6	-26.7	42.1	p<0.0001***
	12 ヶ月後	79	7.5	4.4	54	11.9	6.6	7.5	4.5	-4.4	6.0	-27.3	40.9	p<0.0001***
	18 ヶ月後	41	7.3	4.5	25	10.4	6.2	6.0	2.9	-4.4	6.0	-24.9	46.0	p=0.0003***
	24 ヶ月後	54	7.5	5.0	31	11.9	6.9	7.2	5.4	-4.7	6.0	-29.7	47.5	p<0.0001***
	30 ヶ月後	37	6.7	3.7	25	10.3	5.6	6.3	3.6	-4.0	6.2	-26.8	42.9	p=0.0009***
	36 ヶ月後	31	7.6	4.7	22	10.8	6.3	6.7	4.6	-4.2	6.3	-21.6	51.3	p=0.0029**
mRAP (mmHg)	開始時	1209	7.1	5.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 週後	161	5.6	3.2	145	6.1	4.1	5.5	3.0	-0.6	4.6	17.0	105.9	p=0.3412
	6 ヶ月後	224	5.6	3.4	185	6.7	4.8	5.4	3.3	-1.3	5.4	3.4	75.8	p=0.0058**
	12 ヶ月後	210	5.8	4.1	173	6.6	5.5	5.6	4.0	-1.0	6.3	22.4	123.3	p=0.0948
	18 ヶ月後	128	5.4	3.2	104	6.3	4.9	5.2	3.0	-1.1	5.5	9.5	128.3	p=0.1066
	24 ヶ月後	152	5.7	3.4	123	7.2	5.3	5.5	3.4	-1.7	5.6	1.0	94.9	p=0.0011**
	30 ヶ月後	89	5.5	3.5	70	7.1	5.6	5.3	3.3	-1.8	6.0	1.4	72.9	p=0.0279*
	36 ヶ月後	76	5.6	5.4	63	5.9	3.8	5.3	5.8	-0.6	7.2	28.7	215.2	p=0.0998

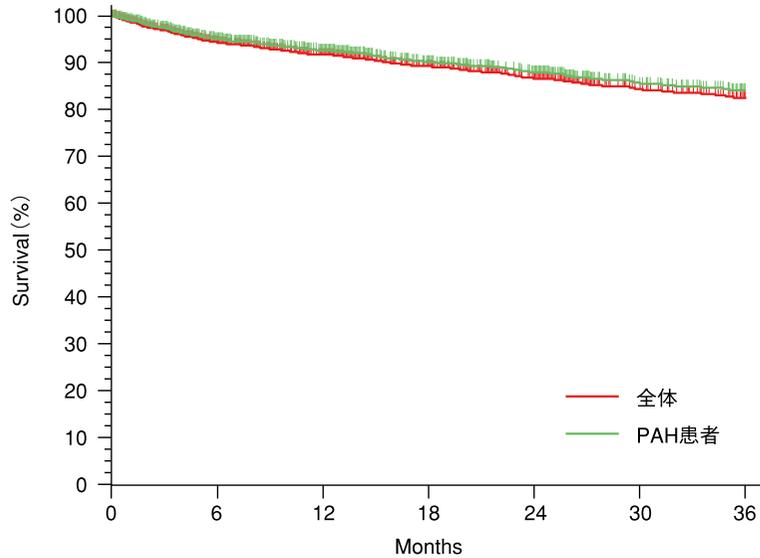
*1: 中央値 (95%信頼区間)

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001

TAPSE: 三尖弁輪収縮期移動距離, mPAP: 平均肺動脈圧, CO: 心拍出量, CI: 心係数, PVR: 肺血管抵抗, TPR: 全肺血管抵抗, mRAP: 平均右房圧

本結果の患者背景のうち、女性の割合、患者の平均年齢および投与開始時の WHO 機能分類の分布は、SERAPHIN 試験やマシテンタン内服患者を対象とした韓国 50 施設におけるレジス

トリ研究、日本国内の PH 専門施設のレジストリ (Japan PH Registry: JAPHR) の PAH 患者 631 例を含むデータ (2008 年から 2020 年) を用いた報告と同様の傾向が認められた^{8,10,11)}。一



全体	Events	0	169	64	53	48	37	28
	At Risk	3250	2477	2226	1780	1641	1273	1193
	Survival (%)	100.0	94.3	91.7	89.2	86.7	84.3	82.4
	Cumulative events	0	169	233	286	334	371	399
PAH患者	Events	0	130	49	46	38	32	22
	At Risk	2792	2175	1982	1591	1483	1156	1088
	Survival (%)	100.0	94.9	92.7	90.1	87.9	85.6	84.0
	Cumulative events	0	130	179	225	263	295	317

※死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。

全体：安全性解析対象症例から使用理由「PH以外」、 「不明・未記載」の症例を除いたPH症例

PAH患者：全体から使用理由「その他PH」を除いたPAH症例

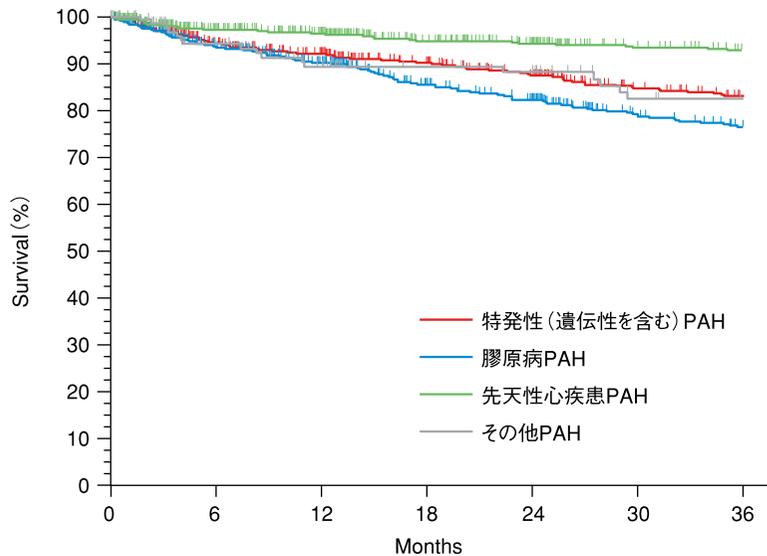
PAH：肺動脈性肺高血圧症, PH：肺高血圧症

図 2a PAH および PH 患者の生存率 (Kaplan-Meier 法)

方、2008年に開始されたメディカル・データ・ビジョン (MDV) 社の日本国内の PAH 患者 518 例を含むデータを用いた報告や、OPUS レジストリ (2014 年から 2020 年) および OrPHeUS コホート (2013 年から 2017 年) を用いた PAH 患者に関する米国のリアルワールドデータ研究 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02126943 および NCT03197688) では、本結果にくらべ平均年齢が高い [それぞれ 67.23 歳および 60 歳 (中央値)] 等患者背景に相違がみられた^{12,13)}。PAH のサブタイプ分類では特発性 PAH が 50~60% を占めることが多くのレジストリ研究で示されているが³⁾、本結果および韓国の製造販売後調査研究においては、特発性 (遺伝性を含む) PAH

の割合はそれぞれ 26.6% および 35.8% であった¹⁰⁾。

マシテンタン投与開始時にマシテンタンと他の PAH 治療薬を併用していた症例は過半数を占めており、マシテンタン単独での治療を受けていた症例は 32.2% であった。マシテンタン投与開始時の PAH 治療薬の組み合わせとしては、マシテンタン+PDE5 阻害薬が 27.6% とともに頻度が高く、マシテンタン投与期間中における併用状況においても同組み合わせが 62.3% と最も高いことが示された。この傾向は OPUS レジストリ/OrPHeUS コホートを用いた米国のリアルワールドデータ研究においても同様であった¹³⁾。「2022 ESC/ERS ガイドライン



特発性 (遺伝性を含む) PAH	Events	0	47	16	12	15	13	9
	At Risk	876	692	638	539	501	410	387
	Survival (%)	100.0	94.1	91.9	90.0	87.4	84.8	82.9
	Cumulative events	0	47	63	75	90	103	112
膠原病PAH	Events	0	52	23	25	18	12	11
	At Risk	887	659	589	456	425	314	293
	Survival (%)	100.0	93.4	90.0	85.6	82.1	79.3	76.4
	Cumulative events	0	52	75	100	118	130	141
先天性心疾患 PAH	Events	0	24	5	9	4	3	2
	At Risk	889	723	665	521	485	373	352
	Survival (%)	100.0	97.1	96.4	94.8	94.1	93.3	92.8
	Cumulative events	0	24	29	38	42	45	47
その他PAH	Events	0	7	5	0	1	4	0
	At Risk	140	101	90	75	72	59	56
	Survival (%)	100.0	94.1	89.3	89.3	88.1	82.5	82.5
	Cumulative events	0	7	12	12	13	17	17

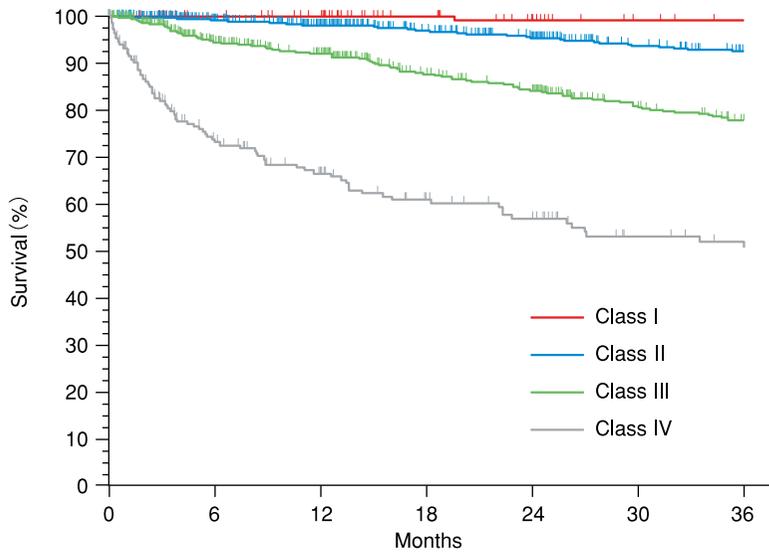
※死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。

PAH：肺動脈性肺高血圧症

図 2b 使用理由別 PAH 患者の生存率 (Kaplan-Meier 法)

肺高血圧症の診断と治療」では、心肺系合併症を有さない患者に対しては ERA+PDE5 阻害薬の併用療法が、心肺系合併症を有する患者に対しては ERA または PDE5 阻害薬の単剤療法が推奨されている³⁾。また、2024 年に開催された第 7 回肺高血圧症ワールド・シンポジウムでは、併用療法が主要な治療法としてあげられ、併存疾患の有無にかかわらず適用される治療アルゴリズムが示された¹⁴⁾。マシテンタン単独またはマシテンタン+PDE5 阻害薬を選択するうえで

の心肺系合併症の関与の有無についてはさらなる検討が必要である。一方、韓国の製造販売後調査研究では追跡期間中にマシテンタンが単独で使用されていた割合が 65.67%であった¹⁰⁾。治療パターンの違いに影響を与える可能性の高い因子としては、実臨床における各国の保険制度の違いが指摘されている。実際に、韓国においては高リスク PAH 患者であることが併用療法の保険適用条件とされており、そのため処方傾向が日本および米国とは異なるものと推察



Class I	Events	0	0	0	0	1	0	0
	At Risk	166	146	139	106	98	77	74
	Survival (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	99.0	99.0	99.0
	Cumulative events	0	0	0	0	1	1	1
Class II	Events	0	9	10	9	11	10	7
	At Risk	1111	946	877	738	692	564	535
	Survival (%)	100.0	99.1	98.0	96.9	95.4	93.8	92.6
	Cumulative events	0	9	19	28	39	49	56
Class III	Events	0	43	16	25	20	15	12
	At Risk	863	671	618	490	457	352	328
	Survival (%)	100.0	94.4	92.1	87.7	84.1	80.7	77.9
	Cumulative events	0	43	59	84	104	119	131
Class IV	Events	0	53	11	8	5	4	2
	At Risk	219	128	106	83	73	50	46
	Survival (%)	100.0	73.1	66.5	60.9	57.0	53.0	50.8
	Cumulative events	0	53	64	72	77	81	83
不明・未記載	Events	0	25	12	4	1	3	1
	At Risk	433	284	242	174	163	113	105
	Survival (%)	100.0	93.1	89.0	87.1	86.6	84.5	83.7
	Cumulative events	0	25	37	41	42	45	46

※死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。

PAH：肺動脈性肺高血圧症，WHO：世界保健機関

図 2c WHO 機能分類別 PAH 患者の生存率 (Kaplan-Meier 法)

される。また、本調査と他の国内のデータベース研究を比較すると、JAPHR ではマシテンタン承認後の 2016 年から 2020 年において、経口/吸入併用療法のうち 2 剤の組み合わせとして、ERA と NO [PDE5 阻害薬または sGC 刺激剤 (リオシグアト)] を含む処方パターンが半数を超えていることが報告されており¹¹⁾、本調査と同様の傾向が認められた。一方、PH 専門施設以外の

一般病院も含めた日本全国の医療機関を対象にしている MDV 社のデータを用いた報告では、2008 年から 2020 年において、患者の 65.83% が単剤療法を受けており、マシテンタンの処方も 23.36% にとどまっていた¹²⁾。調査期間が異なるため一概に比較検討できないが、その要因の一つとして専門施設と一般病院における治療パターンの違いが指摘されており、一般病院にお

けるマシテンタンの処方や併用療法に対するアクセシビリティの改善が望まれる。

本結果における副作用発現割合は25.8% (848/3293例)であり、本結果で認められたおもな副作用はSERAPHIN試験⁸⁾またはAC-055-307試験⁹⁾において関連事象を含め因果関係を問わず認められた事象であった。重篤な副作用発現割合は9.0% (297/3293例)であり、特段の安全性懸念は認められなかった。一方、韓国の製造販売後調査研究では、副作用は7.92% (37/467例)に認められた。日本と韓国のPAH治療における医療環境や患者背景などが異なるため、副作用発現割合の差異の明確な理由は不明であったものの、原疾患や合併症の有無等による全身状態の悪化が副作用発現に影響を及ぼしている可能性が考えられた。したがって本結果において、マシテンタンの安全性について新たな懸念は認められなかった。

本結果におけるWHO機能分類の改善率は6ヵ月後22.3%、1年後22.8%、2年後22.7%、3年後21.2%であった。SERAPHIN試験や韓国の製造販売後調査研究、OPUSレジストリ/OrPHeUSコホートをを用いた米国のリアルワールドデータ研究においても本結果と同様の傾向が認められた^{8,10,13)}。本結果におけるPAH患者の1年生存率は92.7%、3年生存率は84.0%であった。米国(2006年から2009年)およびフランス(2002年から2003年)におけるPAH患者のレジストリ報告やMDV社およびJAPHRのデータを用いた報告、OPUSレジストリ/OrPHeUSコホートをを用いた米国のリアルワールドデータ研究においても本結果と同様の結果が認められた^{12,13,15~17)}。患者背景や生存率の起點日等の違いもあるため、種々の報告と一概に比較することはできないが、マシテンタンを投与された日本のPAH患者の生存率と大きな違いは認められなかった。

本結果のリミテーションは、以下の3点である。1) 比較対照群のない単群調査である。2) データ使用・公表について許可が得られなかった20%の脱落症例が今回の解析結果に影響し

た可能性がある。3) マシテンタン以外のPAH治療薬の治療方針、継続率については今回の解析の対象外である。以上をふまえ、他の試験と本調査で得られたリアルワールドデータの比較に際しては注意を要すると考えられる。

結 論

本調査は、日本の実臨床におけるPAH治療に関するマシテンタンの長期投与の安全性と有効性を明らかにした。本調査は国内におけるマシテンタン内服患者データとして最大規模のコホートであった。直接的な比較は困難であるものの、マシテンタンの安全性プロファイルは主要な臨床研究とおおむね一致しており、新たな安全性リスクは確認されなかった。以上の結果は、日本人患者に対するPAH治療薬を選択するにあたってマシテンタンが適切な選択肢であることを示している。

【利益相反】 本調査はヤンセンファーマ株式会社が主導して実施し、本調査に関わる費用は販売提携先の日本新薬株式会社とヤンセンファーマ株式会社で折半した。本調査のプロトコル作成、実施、集計解析、論文作成および投稿に関する費用は、ヤンセンファーマ株式会社が負担した。著者の林泰弘、浅野大樹、大塚麻美、川岸朋代、田中義人、那知新也、原田喜郎、小山剛志、武部恭子、大村淳一はヤンセンファーマ株式会社の社員である。

【謝 辞】 本調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供くださった全国の調査担当医師の方々に厚く御礼申し上げます。本調査、および本論文のためのデータ解析を行っていただいたエイツーヘルスケア株式会社様、および論文執筆の作成支援をいただきましたEMC株式会社様に感謝いたします。EMC株式会社は、GPP2022を遵守し、著者の指示のもと論文草案の編集と投稿手続きの支援を行いました。

文 献

- 1) 日本循環器学会ほか. 肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf (2024年12月10日閲覧)
- 2) Vachiéry JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012;21:313-20.

- 3) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618-731.
- 4) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
- 5) Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT); Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
- 6) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
- 7) Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, Fukuda K, Matsubara H. Survival of Japanese patients with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2017;119:1479-84.
- 8) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-18.
- 9) ヤンセンファーマ株式会社. オプスミット®錠 10 mg インタビューフォーム, 2024年11月改訂(第9版).
- 10) Jung SY, Chang SA, Song JM, Choi JY, Kim HK, Choi JH, et al. Real-world safety and clinical outcomes of macitentan in Asian patients with pulmonary arterial hypertension: a prospective multicenter study. *Drugs Real World Outcomes* 2023;10:41-9.
- 11) Tamura Y, Kumamaru H, Inami T, Matsubara H, Hirata K, Tsujino I, et al. Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) Network. Changes in the characteristics and initial treatments of pulmonary hypertension between 2008 and 2020 in Japan. *JACC Asia* 2022;2:273-84.
- 12) Omura J, Kitahara K, Takano M, Idehara K, Kim SW. Real-world clinical practice of pulmonary arterial hypertension in Japan: insights from a large administrative database. *Pulm Circ* 2023;13:e12275.
- 13) McLaughlin V, Channick R, Kim NH, Flynn M, Leroy S, Wetherill G, et al. Combination therapy with macitentan and phosphodiesterase type-5 inhibitor (PDE5i) in pulmonary arterial hypertension (PAH): real-world data from OPUS and OrPHeUS. *Eur Heart J* 2020;41:ehaa946.2297.
- 14) Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401325.
- 15) Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448-56.
- 16) Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, et al; French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549-55.
- 17) Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, et al; Japan PH Registry (JAPHR) Network. Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2017;82:275-82.

Evaluation of the Safety and Effectiveness of Macitentan in Japanese Patients with Pulmonary Arterial Hypertension:

Results of an Analysis of Macitentan 10 mg Post-marketing Surveillance Data

Yasuhiro Hayashi^{1),#}, Daiki Asano^{1),#}, Asami Otsuka^{2),#},
Tomoyo Kawagishi³⁾, Yoshihito Tanaka⁴⁾, Shinya Nachi⁵⁾,
Yoshio Harada³⁾, Takeshi Koyama²⁾, Kyoko Takebe³⁾,
and Junichi Omura¹⁾

¹⁾*Janssen Pharmaceutical K. K. Medical Affairs Immunology/Pulmonary Hypertension/
Neuroscience Department*

²⁾*Janssen Pharmaceutical K. K. Medical Affairs Delivery Unit*

³⁾*Janssen Pharmaceutical K. K. Japan Safety & Surveillance Division*

⁴⁾*Janssen Pharmaceutical K. K. Statistics & Decision Sciences Department*

⁵⁾*Janssen Pharmaceutical K. K. Data Management Department*

Those authors contributed equally to this work.

Objective: To evaluate the long-term safety and efficacy of macitentan in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in real-world clinical practice.

Method: All PAH patients treated with macitentan were enrolled via central registration. Safety and efficacy were evaluated for up to 3 years after the initiation of macitentan.

Results: Data were collected for 4344 patients with locked surveillance forms from 878 Japanese institutions. The numbers of patients ultimately included in the safety and efficacy populations were 3293 and 2275, respectively. The overall incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 25.8%, including 9.0% of severe ADRs. The most common adverse drug reactions were anaemia (5.6%), headache (3.0%), hepatic function abnormal (2.1%), platelet count decreased (1.9%), and oedema peripheral (1.4%). The rate of improvement in World Health Organization functional class was 22.3% after 6 months, 22.8% after 1 year, 22.7% after 2 years, and 21.2% after 3 years. The 1- and 3-year survival rates in 2792 PAH patients were 92.7% and 84.0%, respectively.

Conclusion: The results of this post-marketing surveillance, which was conducted in the largest cohort of PAH patients in a real-world setting in Japan to date, support the long-term safety and efficacy of macitentan in PAH patients.

<2024年12月3日 受稿>

附表 1 使用理由別の副作用発現状況（全体で 1%以上）

副作用等の種類 (PT)	使用理由							
	全体	特発性 (遺伝性を 含む) PAH	膠原病 PAH	先天性 心疾患 PAH	その他 PAH	その他 PH	PH 以外	不明・ 未記載
	副作用等の種類別発現症例数（発現割合%）							
安全性解析 対象症例	3293	876	887	889	140	458	36	7
副作用	848 (25.8)	239 (27.3)	290 (32.7)	159 (17.9)	35 (25.0)	115 (25.1)	9 (25.0)	1 (14.3)
貧血	185 (5.6)	45 (5.1)	77 (8.7)	29 (3.3)	7 (5.0)	26 (5.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
頭痛	99 (3.0)	33 (3.8)	33 (3.7)	19 (2.1)	7 (5.0)	5 (1.1)	2 (5.6)	0 (0.0)
肝機能異常	69 (2.1)	13 (1.5)	26 (2.9)	20 (2.2)	2 (1.4)	8 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数 減少	63 (1.9)	21 (2.4)	24 (2.7)	12 (1.3)	1 (0.7)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	46 (1.4)	9 (1.0)	22 (2.5)	3 (0.3)	1 (0.7)	8 (1.7)	3 (8.3)	0 (0.0)
血圧低下	40 (1.2)	14 (1.6)	9 (1.0)	10 (1.1)	1 (0.7)	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	38 (1.2)	7 (0.8)	15 (1.7)	9 (1.0)	0 (0.0)	6 (1.3)	1 (2.8)	0 (0.0)
下痢	35 (1.1)	15 (1.7)	13 (1.5)	4 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数 減少	33 (1.0)	13 (1.5)	9 (1.0)	8 (0.9)	1 (0.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性 貧血	33 (1.0)	13 (1.5)	14 (1.6)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 25.1

PT：基本語，PAH：肺動脈性肺高血圧症，PH：肺高血圧症

附表 2 併用薬剤有無別の副作用発現状況 (全体 20 例以上)

	併用薬の有無		
	有り	無し	総計
安全性解析対象症例	3223	70	3293
副作用等の発現症例数	841	7	848
副作用等の発現割合%	26.1	10.0	25.8
副作用等の種類 (PT)	副作用の種類別発現症例数 (発現割合%)		
貧血	184 (5.7)	1 (1.4)	185 (5.6)
頭痛	99 (3.1)	0 (0.0)	99 (3.0)
肝機能異常	68 (2.1)	1 (1.4)	69 (2.1)
血小板数減少	62 (1.9)	1 (1.4)	63 (1.9)
末梢性浮腫	45 (1.4)	1 (1.4)	46 (1.4)
血圧低下	40 (1.2)	0 (0.0)	40 (1.2)
浮腫	38 (1.2)	0 (0.0)	38 (1.2)
下痢	35 (1.1)	0 (0.0)	35 (1.1)
鉄欠乏性貧血	33 (1.0)	0 (0.0)	33 (1.0)
白血球数減少	31 (1.0)	2 (2.9)	33 (1.0)
心不全	31 (1.0)	0 (0.0)	31 (0.9)
浮動性めまい	22 (0.7)	1 (1.4)	23 (0.7)
呼吸困難	21 (0.7)	0 (0.0)	21 (0.6)
悪心	21 (0.7)	0 (0.0)	21 (0.6)

MedDRA/J Version 25.1

PT：基本語