

日本の実臨床における心肺疾患を合併した 肺動脈性肺高血圧症患者におけるマシテンタンの 安全性および有効性の検討

—製造販売後の全例調査データを用いた追加解析—

林 泰 弘¹⁾ 堀 尾 浩 史²⁾ 徳 茂 奈津子¹⁾

要 約

背景：肺動脈性肺高血圧症（PAH）は心肺疾患合併症を伴うことが多いことがよく知られている。しかし、この患者集団に対するマシテンタンの使用に関するエビデンスは限られている。

目的：日本人のマシテンタンの製造販売後調査データセットを用いて、心肺疾患合併症の有無を含むPAH患者全体におけるマシテンタンの安全性および有効性を評価することである。

方法：マシテンタンを投与された15歳以上のPAH患者を特定した。患者全体、ならびに肥満、糖尿病、高血圧症、冠動脈疾患の既往、軽度の肺実質病変および左室駆出率の保たれた心不全を示唆する所見を含む心肺疾患合併症がベースライン時に1つ以上認められた患者および認められなかつた患者について、肺血行動態の変化〔平均肺動脈圧（mPAP）、肺血管抵抗、心拍出量、心係数〕、副作用発現割合、生存率、治療パターン、世界保健機関機能分類の変化、6分間歩行距離の変化、その他の肺血行動態（平均右房圧）および心エコー指標（三尖弁収縮期圧較差、三尖弁輪収縮期移動距離）の変化に関

して記述的解析を実施した。

結果：心肺疾患合併症がない患者312例とある患者1408例を含む計1720例のPAH患者が特定された。平均年齢はそれぞれ44.8歳、55.9歳、53.9歳であった。3年生存率はそれぞれ86.5%，80.5%，81.6%，副作用発現割合はそれぞれ19.9%，31.5%，29.4%であった。3年間の追跡期間中、mPAPは、心肺疾患合併症がない患者、ある患者、患者全体で、それぞれ35.00から29.89 mmHg、41.72から33.24 mmHg、40.69から32.73 mmHgに低下した。

結論：日本のマシテンタン製造販売後調査データセットを用いた追加解析において、心肺疾患合併症を有するPAH患者は高齢であり、mPAPが高く、副作用発現割合も高い傾向にあった。しかし、3年生存率では大きな違いはみられなかつた。

はじめに

肺高血圧症（PH）は予後不良な病態生理学的疾患で、病因・病態別に5つの群に分類される。第1群が肺動脈性肺高血圧症（PAH）、第2群が左心疾患に伴うPH、第3群が慢性肺疾患およ

Key words : 肺動脈性肺高血圧症、マシテンタン、心肺疾患合併症

¹⁾ジョンソン・エンド・ジョンソン、メディカルアフェアーズ本部 イムノロジー・肺高血圧症・ニューロサイエンス部 ²⁾ジョンソン・エンド・ジョンソン、メディカルアフェアーズ本部 ストラテジックエビデンスジェネレーション&ディセミネーション部

び/または低酸素症に伴う PH, 第 4 群が肺動脈の閉塞に伴う PH, 第 5 群が詳細不明および/または多因子のメカニズムに伴う PH である^{1,2)}。

肺動脈のリモデリングをきたすことにより典型的な PH の臨床像を示す疾患群が PAH で¹⁾, 肺動脈の狭窄や肥厚, 肺動脈圧 (PAP) の異常上昇, および肺血管抵抗 (PVR) を特徴とする^{1,3)}。自覚症状として, 労作時の息切れ, 易疲労感, 失神, 胸痛などがあげられる¹⁾。PAH は進行性で³⁾, 無治療の場合予後はきわめて不良である。診断確定からの生存期間中央値は約 2.8 年, 3 年生存率は約 48%, 5 年生存率は約 34%との報告がある⁴⁾。

日本における PAH 患者数は, 2015 年の 2999 人から 2021 年には 4319 人へと増加している¹⁾。加えて, PAH 患者の高齢化も進んでいる。日本肺高血圧症患者レジストリ (JAPHR) によると, PAH 診断時の年齢 (平均値±標準偏差) は 2008~2015 年の期間では 47.9 ± 16.7 歳であったのに対し, 2016~2020 年では 52.7 ± 16.9 歳であった⁵⁾。

PAH 診断年齢の高齢化に伴い, 心疾患や肺疾患を合併している患者が増加している。心肺疾患合併 PAH は, 古典的 PAH とは異なる臨床像を呈する⁶⁾。高齢女性では左心疾患を合併する PAH, とくに左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) の合併が多く, 高血圧, 肥満, 糖尿病, 冠動脈性心疾患などがその危険因子とされている^{1,6)}。第 2 群に分類される左心疾患に伴う PH では, 肺高血圧の主因は左心疾患による肺動脈楔入圧 (PAWP) の上昇であり, 通常は PVR の上昇を伴わない。これに対し, 心疾患合併の PAH は, 肺循環動態上は肺動脈性の肺高血圧症に該当する^{1,6)}。ただし, 左心疾患に伴う PH においても, PVR が高く, PAWP が一見低く測定される場合があり, 誤分類の可能性に注意が必要である¹⁾。

肺疾患合併 PAH は, 肺疾患の程度が比較的軽度で, 第 3 群 PH (肺疾患合併 PH) とは分類されない PAH である¹⁾。高齢の男性に多く, 喫煙歴あり, 低酸素血症を呈しやすい, 肺拡散能

(DLco) が 45% 未満を示すといった特徴がある⁶⁾。肺疾患と PH が合併した場合, 肺疾患合併 PAH とするか, 第 3 群 PH に分類するかに明確な基準はなく, 現時点では, 肺病変の広範さなどが分類の目安となっている¹⁾。

心肺疾患合併 PAH の増加を受けて, 2022 年改訂版欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会 (ESC/ERS) ガイドラインでは, 心肺疾患合併の有無により異なる治療アルゴリズムが提唱された⁷⁾。心肺疾患合併のない PAH 患者に対しては, リスクに応じて複数の PAH 治療薬による併用療法で治療を開始することが推奨されており, 心肺疾患合併 PAH 患者に対しては, 単剤療法での治療開始を基本とし, 必要に応じて併用療法に移行することが推奨されている⁷⁾。2025 年改訂版日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会 (JCS/JPCPHS) ガイドラインにおいても, 心肺疾患合併 PAH 患者に対しては, PAH 治療薬を単剤から開始することが推奨クラス IIa, エビデンスレベル C で推奨されている¹⁾。

現在, 国内で承認されている PAH 治療薬には, エンドセリン経路を標的とするエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA), 一酸化窒素 (NO) 経路を標的とするホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬や可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬, プロスタサイクリン経路を標的とするプロスタサイクリン (PGI₂) 系薬や選択的プロスタサイクリン受容体作動薬と, 肺血管拡張作用の機序が異なる 3 系統が存在する¹⁾。2022 年改訂版 ESC/ERS ガイドラインでは, 心肺疾患合併 PAH 患者の単剤療法の選択肢の 1 つとして, これら 3 系統のうち ERA があげられている⁷⁾。国内では現在, アンブリセンタン, ボセンタン, マシテンタンの 3 剤の ERA が PAH 治療薬として承認されている¹⁾。

マシテンタン (オプスマット[®] 錠 10 mg) はエンドセリン A 受容体とエンドセリン B 受容体の双方を阻害するデュアル ERA である。2013 年に米国食品医薬品局 (FDA) と欧州医薬品庁 (EMA) で承認され, 日本においても 2015 年に PAH を適応症として承認された⁸⁾。PAH 患者に

おけるマシテンタンの有効性と安全性は、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験(SERAPHIN 試験)において検証され⁹⁾、さらに、日本国内で実施された製造販売後調査により、実臨床下の PAH 患者におけるマシテンタンの長期的な安全性と有効性が確認された¹⁰⁾。しかしながら、心肺疾患合併 PAH 患者におけるマシテンタンの安全性と有効性については、エビデンスが限られている。

本追加解析研究(本研究)は、実臨床下で心肺疾患合併 PAH 患者におけるマシテンタンの安全性および有効性を検討することを目的として、マシテンタンの製造販売後調査データを用いて実施した。

I 対象と方法

1 対象および調査方法

本研究は、2015年6月9日から2022年3月26日を調査実施期間としたマシテンタン10mg 製造販売後調査のデータの追加解析として実施した。製造販売後調査は、全例調査、中央登録方式により行われた¹⁰⁾。本研究の選択基準は、日本での発売後にマシテンタンを処方され製造販売後調査に参加した PH 患者で、医療機関からデータ使用・公表の許可が確認できた患者とした。除外基準は、15歳未満の患者、臨床分類が第2, 3, 4、および5群の PH 患者、有効性解析データが入手できない患者、PH 以外の理由でマシテンタンを処方された患者とした。患者の選択では、マッチングおよびその他のサンプリング手法は用いず、層別化は行わなかった。

2 評価項目

患者背景としてベースライン(製造販売後調査登録時点)の性別、年齢、PAH の病因[特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)/遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH)、膠原病(CTD)、先天性心疾患(CHD)、その他]、心肺疾患合併症(高度肥満^{※1}、糖尿病^{※2}、高血圧症^{※3}、冠動脈疾患^{※4}の既往、軽度の肺実質病変^{※5}、HFpEF を示唆する所見^{※6})、投与開始時の世界保健機関(WHO)機能分類、確定診断日からの年数、6 分間歩行距離、および PAH 治療薬の投与歴を集計した。

主要評価項目は、肺血行動態[平均肺動脈圧(mPAP)、PVR、心拍出量(CO)、心係数(CI)]のベースラインからの変化、副作用発現割合、および生存率とした。副次的な評価項目は治療パターン、WHO 機能分類のベースラインからの変化、6 分間歩行距離のベースラインからの変化、心エコーパラメータ[三尖弁収縮期圧較差、三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)]のベースラインからの変化、および平均右房圧(mRAP)のベースラインからの変化とした。

3 解析方法

全体集団とその部分集団(心肺疾患合併症の有無別)を対象に解析を行った。生存率はカブラン・マイヤー法を用いて推定し、生存率以外の有効性エンドポイントは、記述統計を用いて要約した。生存している患者または生存が不明な患者は、観察期間終了日で打ち切りとした。観察期間中に発現した副作用、および重篤な副作用の集計を行った。なお、本論文では全体で

*¹: ICH 国際医薬用語集(MedDRA) - 「肥満」を含む基本語(PT)(例: 肥満、中心性肥満、肥満性心筋症、母体妊娠前の肥満、サルコペニア肥満) *²: MedDRA_高位用語(HLT)の糖尿病(サブタイプを含む)および/または高位グループ用語(HLGT)の糖尿病合併症 *³: MedDRA_標準化 MedDRA クエリ(SMQ)の高血圧(狭義)またはベースラインの血圧が140/90 mmHg以上 *⁴: MedDRA_SMQ の虚血性心疾患(狭義)、かつ両方のサブ SMQ(狭義): 心筋梗塞(SMQ)およびその他虚血性心疾患(SMQ) *⁵: MedDRA_PT の肺拡散能検査異常または肺拡散能検査値低下。SMQ の間質性肺疾患(狭義)および広義の以下から選択された PT: 抗合成酵素症候群、囊胞性肺疾患、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、肉芽腫性肺臓炎、ランゲルハンス細胞組織球症、ループス肺臓炎、リンパ管平滑筋腫症、化学性肺炎、結節性多発動脈炎、肺血鉄症、肺腎症候群、肺サルコイドーシス、拘束性肺疾患、リウマチ肺、サルコイドーシス、全身性硬化症肺、PT の肺気腫、PT の閉塞性気道障害、PT の呼吸系ガス交換障害 *⁶: 次の4つの条件のうち、①と②、①と③、または①と④を満たす患者: ①高齢者(60歳超)、②左心室肥大、③心房細動、④PAWP 高値(13~15 mmHg)

1%以上に発現した副作用、全体で0.3%以上に発現した重篤な副作用を、それぞれおもな副作用、おもな重篤な副作用として提示する。統計学的検定による群間比較は実施しなかった。有効性検査値(mPAP, PVR, CO, CI, 6分間歩行距離、三尖弁収縮期圧較差、TAPSE, mRAP)のベースラインからの変化では、Wilcoxonの符号付順位検定を実施した。

4 倫理的配慮

本研究でデータを用いたマシテンタンの製造販売後調査は、日本の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)に基づき実施され、個別のインフォームドコンセントは不要であったが、本研究においては、医療機関からデータの使用・公表の許可が確認できたデータに限定して解析を行った。データは個人が特定できないよう匿名化され、アクセス制限されたサーバに保管した。本研究のプロトコルは、特定非営利活動法人MINS研究倫理審査委員会により承認された(MINS-REC-250218)。

II 結 果

1 症例構成および患者背景

製造販売後調査の調査票固定症例4344例から、データ使用・公表について許可が得られなかった863例、安全性解析対象除外症例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)、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)、除外基準該当症例555例(15歳未満の症例368例、有効性解析データが入手できない症例260例)(重複あり)を除く1720例が、本研究の対象となった(図1)。このうち、心肺疾患合併なしは312例、ありは1408例であった。

患者背景を表1に示す。全体集団の年齢は53.9±18.7歳(平均値±標準偏差)、73.5%(1264例)が女性であった。病因はIPAH/HPAHおよびCTDがそれぞれ37.3%(642例)、CHDが

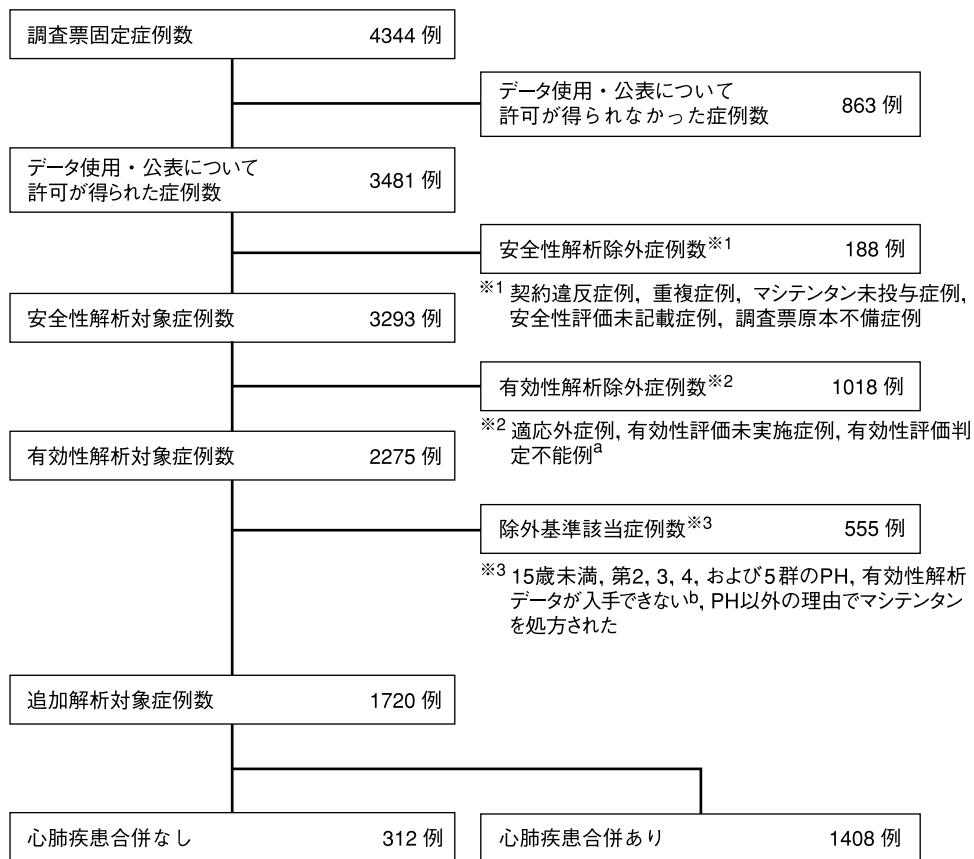
19.1%(329例)、その他が6.2%(107例)であった。マシテンタン投与開始時のWHO機能分類は、Class Iが5.5%(95例)、Class IIが45.1%(776例)、Class IIIが39.8%(684例)、Class IVが9.6%(165例)であった。確定診断日からの年数は5.10±7.57年であった。

心肺疾患合併なしの集団の年齢は44.8±17.4歳、75.3%(235例)が女性であった。病因はIPAH/HPAHが32.4%(101例)、CTDが29.2%(91例)、CHDが32.7%(102例)、その他が5.8%(18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10.3%(32例)、Class IIが52.9%(165例)、Class IIIが32.4%(101例)、Class IVが4.5%(14例)であった。確定診断日からの年数は7.20±8.51年であった。

心肺疾患合併ありの集団の年齢は55.9±18.3歳、73.1%(1029例)が女性であった。病因はIPAH/HPAHが38.4%(541例)、CTDが39.1%(551例)、CHDが16.1%(227例)、その他が6.3%(89例)であった。心肺疾患合併症の内訳は高度肥満が0.3%(4例)、糖尿病が10.4%(147例)、高血圧症が94.6%(1332例)、冠動脈疾患の既往が5.3%(74例)、軽度の肺実質病変が15.1%(213例)、HFpEFを示唆する所見が12.1%(170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4.5%(63例)、Class IIが43.4%(611例)、Class IIIが41.4%(583例)、Class IVが10.7%(151例)であった。確定診断日からの年数は4.67±7.28年であった。

2 マシテンタンの治療パターン

マシテンタン投与開始前のPAH治療薬の投与歴を表2に示す。全体集団で投与歴なしが20.6%(354例)、投与歴ありが79.4%(1366例)であった。PAH治療薬の内訳はPDE5阻害薬が59.6%(1025例)ともっと多く、次いでERAが50.7%(872例)、経口PGI₂が37.3%(641例)の順であった。心肺疾患合併なしの集団では、投与歴なしのが12.5%(39例)、投与歴ありが87.5%(273例)であり、内訳はPDE5阻害薬が



^a: 投与前後にデータが揃っていない、最終投与日+30日以内のデータがない症例

^b: 本研究のアローワンスに適合する有効性データが1件もない症例

図 1 症例構成

68.3% (213 例) ともっとも多く、次いで ERA が 63.8% (199 例)、経口 PGI₂ が 41.7% (130 例) の順であった。心肺疾患合併ありの集団では、投与歴なしが 22.4% (315 例)、投与歴ありが 77.6% (1093 例) であり、内訳は PDE5 阻害薬が 57.7% (812 例) ともっと多く、次いで ERA が 47.8% (673 例)、経口 PGI₂ が 36.3% (511 例) の順であった。

マジテンタンと併用した PAH 治療薬の組合せは、全体集団ではマジテンタンのみが 31.4% (540 例) ともっと多く、次いでマジテンタン+PDE5 阻害薬が 23.0% (396 例) であった（表 3）。心肺疾患合併なしの集団ではマジテンタン単独とマジテンタン+PDE5 阻害薬がとも

に 26.9% (84 例) ともっと多く、次いでマジテンタン+経口 PGI₂+PDE5 阻害薬が 20.2% (63 例) であった。心肺疾患合併ありの集団ではマジテンタン単独が 32.4% (456 例) ともっと多く、次いでマジテンタン+PDE5 阻害薬が 22.2% (312 例) であった。

マジテンタン投与期間中の PAH 治療薬の併用状況は、全体集団ではマジテンタン単独が 15.7% (270 例)、マジテンタン以外の PAH 治療薬併用が 84.3% (1450 例) であった（表 4）。PAH 治療薬として PDE5 阻害薬を併用している症例が 67.0% (1152 例) ともっと多く、PDE5 阻害薬のなかではタダラフィルの使用割合が 50.4% (867 例) と高かった。心肺疾患合併なし

表1 患者背景

項目	カテゴリー	全体 n=1720	心肺疾患合併なし n=312	心肺疾患合併あり n=1408
年齢	15歳以上 30歳未満 30歳以上 50歳未満 50歳以上 65歳未満 65歳以上 75歳未満 75歳以上 平均値±標準偏差 中央値（範囲）	207 (12.0) 492 (28.6) 411 (23.9) 345 (20.1) 265 (15.4) 53.9±18.7 56.0 (15~90)	66 (21.2) 131 (42.0) 64 (20.5) 35 (11.2) 16 (5.1) 44.8±17.4 43.0 (15~85)	141 (10.0) 361 (25.6) 347 (24.6) 310 (22.0) 249 (17.7) 55.9±18.3 59.0 (15~90)
性別	男 女	456 (26.5) 1264 (73.5)	77 (24.7) 235 (75.3)	379 (26.9) 1029 (73.1)
病因	IPAH/HPAH CTD CHD その他	642 (37.3) 642 (37.3) 329 (19.1) 107 (6.2)	101 (32.4) 91 (29.2) 102 (32.7) 18 (5.8)	541 (38.4) 551 (39.1) 227 (16.1) 89 (6.3)
心肺疾患合併症	高度肥満 糖尿病 高血圧症 冠動脈疾患の既往 軽度の肺実質病変 HFpEF を示唆する所見	4 (0.2) 147 (8.5) 1332 (77.4) 74 (4.3) 213 (12.4) 170 (9.9)	0 0 0 0 0 0	4 (0.3) 147 (10.4) 1332 (94.6) 74 (5.3) 213 (15.1) 170 (12.1)
投与開始時の WHO 機能分類	Class I Class II Class III Class IV	95 (5.5) 776 (45.1) 684 (39.8) 165 (9.6)	32 (10.3) 165 (52.9) 101 (32.4) 14 (4.5)	63 (4.5) 611 (43.4) 583 (41.4) 151 (10.7)
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 平均値±標準偏差※ 中央値（範囲）※	697 (40.5) 210 (12.2) 155 (9.0) 283 (16.5) 270 (15.7) 105 (6.1) 5.10±7.57 1.85 (-1.0~52.7)	77 (24.7) 46 (14.7) 27 (8.7) 54 (17.3) 75 (24.0) 33 (10.6) 7.20±8.51 3.85 (0.0~50.0)	620 (44.0) 164 (11.6) 128 (9.1) 229 (16.3) 195 (13.8) 72 (5.1) 4.67±7.28 1.43 (-1.0~52.7)

特記がない場合は n (%)

※：不明・未記載をのぞく全体集団 1615 例、心肺疾患合併なし 279 例、心肺疾患合併あり 1336 例の統計量。

CHD：先天性心疾患、CTD：膠原病、HFpEF：左室駆出率の保れた心不全、HPAH：遺伝性肺動脈性肺高血圧症、IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症、WHO：世界保健機関

の集団ではマシテンタン単独が 15.4% (48 例)、マシテンタン以外の PAH 治療薬併用が 84.6% (264 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 68.3% (213 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 52.6% (164 例) と高かつた。心肺疾患合併ありの集団ではマシテンタン単独が 15.8% (222 例)、マシテンタン以外の PAH 治療薬併用が 84.2% (1186 例) であった。PAH 治療薬として PDE5 阻害薬を併用している

表2 PAH治療薬の前治療歴

項目	カテゴリー	全体 n=1720	心肺疾患合併なし n=312	心肺疾患合併あり n=1408
PAH治療薬の前治療歴	なし	354 (20.6)	39 (12.5)	315 (22.4)
	あり	1366 (79.4)	273 (87.5)	1093 (77.6)
PDE5阻害薬	シルデナフィルクエン酸塩	1025 (59.6)	213 (68.3)	812 (57.7)
	タダラフィル	468 (27.2)	86 (27.6)	382 (27.1)
ERA	872 (50.7)	199 (63.8)	673 (47.8)	
	ボセンタン水和物	694 (40.3)	153 (49.0)	541 (38.4)
	アンブリセンタン	258 (15.0)	55 (17.6)	203 (14.4)
経口PGI ₂	ベラプロストナトリウム	641 (37.3)	130 (41.7)	511 (36.3)
静注PGI ₂	エポプロステノールナトリウム	212 (12.3)	51 (16.3)	161 (11.4)
sGC刺激剤	リオシングアト	94 (5.5)	17 (5.4)	77 (5.5)
注射PGI ₂	トレプロスチニル	48 (2.8)	10 (3.2)	38 (2.7)
IP受容体作動薬	セレキシバグ	41 (2.4)	0	41 (2.9)
吸入PGI ₂	イロプロスト	12 (0.7)	1 (0.3)	11 (0.8)

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

症例が66.7% (939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49.9% (703例)と高かった。

3 安全性

おもな副作用および重篤な副作用とその発現割合を表5に示す。全体で1%以上に発現した副作用、および0.3%以上に発現した重篤な副作用を、それぞれおもな副作用、おもな重篤な副作用として提示した。全体集団における副作用の発現割合は29.4% (506例)であった。おもな副作用とその発現割合は、貧血が6.7% (116例)、頭痛が3.7% (64例)、肝機能異常が2.3% (39例)、血小板数減少が2.2% (38例)、鉄欠乏性貧血が1.5% (26例)、血圧低下が1.5% (25例)、下痢が1.3% (23例)、浮腫および末梢性浮腫が各1.3% (22例)、白血球数減少が1.2% (20例)、心不全が1.1% (19例)であった。重

篤な副作用の発現割合は10.3% (178例)であった。おもな重篤な副作用とその発現割合は、貧血が1.9% (32例)、心不全が1.1% (19例)、死亡、血圧低下および血小板数減少が各0.5% (9例)、間質性肺疾患が0.4% (7例)、白血球数減少、鉄欠乏性貧血、心嚢液貯留および肺高血圧症が各0.3% (6例)であった。

心肺疾患合併なしの集団における副作用の発現割合は19.9% (62例)であった。おもな副作用とその発現割合は、貧血が4.8% (15例)、肝機能異常が3.2% (10例)、頭痛が2.6% (8例)、白血球数減少が1.3% (4例)、血小板数減少が1.0% (3例)、血圧低下および浮腫が各0.6% (2例)、末梢性浮腫が0.3% (1例)であった。重篤な副作用の発現割合は5.4% (17例)であった。おもな重篤な副作用とその発現割合は、貧血が1.3% (4例)、死亡および白血球数減少が

表3 マシテンタンと併用したPAH治療薬

カテゴリー	全体 n=1720	心肺疾患合併なし n=312	心肺疾患合併あり n=1408
マシテンタンのみ（併用薬なし）	540 (31.4)	84 (26.9)	456 (32.4)
マシテンタン+PDE5阻害薬	396 (23.0)	84 (26.9)	312 (22.2)
マシテンタン+経口PGI ₂ +PDE5阻害薬	298 (17.3)	63 (20.2)	235 (16.7)
マシテンタン+静注PGI ₂ +PDE5阻害薬	126 (7.3)	24 (7.7)	102 (7.2)
マシテンタン+経口PGI ₂	122 (7.1)	17 (5.4)	105 (7.5)
マシテンタン+静注PGI ₂	26 (1.5)	9 (2.9)	17 (1.2)
マシテンタン+ERA	5 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.3)
マシテンタン+ERA+経口PGI ₂ +PDE5阻害薬	3 (0.2)	0	3 (0.2)
マシテンタン+ERA+静注PGI ₂ +PDE5阻害薬	2 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.1)
マシテンタン+ERA+経口PGI ₂	1 (0.1)	0	1 (0.1)
マシテンタン+ERA+静注PGI ₂	0	0	0
マシテンタン+その他	201 (11.7)	29 (9.3)	172 (12.2)

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

表4 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	全体 n=1720	心肺疾患合併なし n=312	心肺疾患合併あり n=1408
併用PAH治療薬	なし	270 (15.7)	48 (15.4)	222 (15.8)
	あり	1450 (84.3)	264 (84.6)	1186 (84.2)
PDE5阻害薬		1152 (67.0)	213 (68.3)	939 (66.7)
	タダラフィル	867 (50.4)	164 (52.6)	703 (49.9)
	シリデナフィルクエン酸塩	399 (23.2)	70 (22.4)	329 (23.4)
経口PGI ₂	ベラプロストナトリウム	552 (32.1)	102 (32.7)	450 (32.0)
IP受容体作動薬	セレキシパグ	415 (24.1)	60 (19.2)	355 (25.2)
sGC刺激剤	リオシグアト	293 (17.0)	43 (13.8)	250 (17.8)
静注PGI ₂	エポプロステノールナトリウム	235 (13.7)	55 (17.6)	180 (12.8)
注射PGI ₂	トレプロスチニル	101 (5.9)	21 (6.7)	80 (5.7)
吸入PGI ₂	イロプロスト	50 (2.9)	7 (2.2)	43 (3.1)
ERA		40 (2.3)	6 (1.9)	34 (2.4)
	ボセンタン水和物	20 (1.2)	2 (0.6)	18 (1.3)
	アンブリセンタン	20 (1.2)	4 (1.3)	16 (1.1)

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

表5 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)	全体 n=1720	心肺疾患合併なし n=312	心肺疾患合併あり n=1408
副作用 ^{※1}	506 (29.4)	62 (19.9)	444 (31.5)
貧血	116 (6.7)	15 (4.8)	101 (7.2)
頭痛	64 (3.7)	8 (2.6)	56 (4.0)
肝機能異常	39 (2.3)	10 (3.2)	29 (2.1)
血小板数減少	38 (2.2)	3 (1.0)	35 (2.5)
鉄欠乏性貧血	26 (1.5)	0	26 (1.8)
血圧低下	25 (1.5)	2 (0.6)	23 (1.6)
下痢	23 (1.3)	0	23 (1.6)
浮腫	22 (1.3)	2 (0.6)	20 (1.4)
末梢性浮腫	22 (1.3)	1 (0.3)	21 (1.5)
白血球数減少	20 (1.2)	4 (1.3)	16 (1.1)
心不全	19 (1.1)	0	19 (1.3)
重篤な副作用 ^{※2}	178 (10.3)	17 (5.4)	161 (11.4)
貧血	32 (1.9)	4 (1.3)	28 (2.0)
心不全	19 (1.1)	0	19 (1.3)
死亡	9 (0.5)	1 (0.3)	8 (0.6)
血圧低下	9 (0.5)	0	9 (0.6)
血小板数減少	9 (0.5)	0	9 (0.6)
間質性肺疾患	7 (0.4)	0	7 (0.5)
白血球数減少	6 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.4)
鉄欠乏性貧血	6 (0.3)	0	6 (0.4)
心嚢液貯留	6 (0.3)	0	6 (0.4)
肺高血圧症	6 (0.3)	0	6 (0.4)

n (%)

MedDRA/J version 25.1

^{※1}: 全体で 1% 以上に発現した副作用, ^{※2}: 全体で 0.3% 以上に発現した重篤な副作用

PT : 基本語

各 0.3% (1 例) であった。

心肺疾患合併ありの集団における副作用の発現割合は 31.5% (444 例) であった。おもな副作用とその発現割合は、貧血が 7.2% (101 例)、頭痛が 4.0% (56 例)、血小板数減少が 2.5% (35 例)、肝機能異常が 2.1% (29 例)、鉄欠乏性貧血が 1.8% (26 例)、血圧低下および下痢が各 1.6% (23 例)、末梢性浮腫が 1.5% (21 例)、浮腫が 1.4% (20 例)、心不全が 1.3% (19 例)、白血球数減少が 1.1% (16 例) であった。重篤な副作用の発現割合は 11.4% (161 例) であった。おもな重篤な副作用とその発現割合は、貧血が 2.0% (28 例)、心不全が 1.3% (19 例)、血圧低

下および血小板数減少が各 0.6% (9 例)、死亡が 0.6% (8 例)、間質性肺疾患が 0.5% (7 例)、鉄欠乏性貧血、心嚢液貯留および肺高血圧症が各 0.4% (6 例)、白血球数減少が 0.4% (5 例) であった。

4 有効性

WHO 機能分類が評価された症例における WHO 機能分類の推移を表6～8に示す。全体集団における WHO 機能分類の改善率は、6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後、36 カ月後で、それぞれ 22.4%、22.8%、22.6%、20.8% であった (表 6)。

心肺疾患合併なしの集団における WHO 機能

表 6 WHO 機能分類の推移と改善率（全体集団）

6 カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	69 (94.5)	4 (5.5)	0	0	0	73	—
Class II	37 (6.4)	498 (86.3)	31 (5.4)	3 (0.5)	8 (1.4)	577	6.4%
Class III	13 (2.6)	179 (35.9)	258 (51.8)	10 (2.0)	38 (7.6)	498	38.6%
Class IV	4 (3.5)	22 (19.5)	27 (23.9)	19 (16.8)	41 (36.3)	113	46.9%
総計	123	703	316	32	87	1261	22.4%

12 カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	60 (92.3)	4 (6.2)	1 (1.5)	0	0	65	—
Class II	38 (6.9)	464 (84.2)	33 (6.0)	2 (0.4)	14 (2.5)	551	6.9%
Class III	16 (3.3)	172 (35.5)	236 (48.8)	6 (1.2)	54 (11.2)	484	38.8%
Class IV	5 (4.4)	21 (18.6)	24 (21.2)	12 (10.6)	51 (45.1)	113	44.2%
総計	119	661	294	20	119	1213	22.8%

24 カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	37 (88.1)	5 (11.9)	0	0	0	42	—
Class II	31 (6.9)	366 (81.3)	25 (5.6)	3 (0.7)	25 (5.6)	450	6.9%
Class III	18 (4.4)	142 (34.5)	159 (38.7)	4 (1.0)	88 (21.4)	411	38.9%
Class IV	5 (5.0)	15 (14.9)	16 (15.8)	4 (4.0)	61 (60.4)	101	35.6%
総計	91	528	200	11	174	1004	22.6%

36 カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	24 (68.6)	11 (31.4)	0	0	0	35	—
Class II	28 (7.7)	264 (72.7)	25 (6.9)	3 (0.8)	43 (11.8)	363	7.7%
Class III	14 (4.4)	105 (32.7)	89 (27.7)	3 (0.9)	110 (34.3)	321	37.1%
Class IV	4 (4.4)	10 (11.1)	7 (7.8)	3 (3.3)	66 (73.3)	90	23.3%
総計	70	390	121	9	219	809	20.8%

n (%)

パーセンテージは、投与開始時の WHO 機能分類ごとの総計を分母とする。

WHO：世界保健機関

分類の改善率は、6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後、36 カ月後で、それぞれ 20.1%、19.7%、19.6%、13.9% であった（表 7）。

心肺疾患合併ありの集団における WHO 機能分類の改善率は、6 カ月後、12 カ月後、24 カ月

後、36 カ月後で、それぞれ 22.9%、23.5%，23.3%，22.3% であった（表 8）。

マシテンタン投与後の有効性検査値として、mPAP, PVR, CO, CI, 6 分間歩行距離、三尖弁収縮期圧較差、TAPSE, mRAP について、投

表7 WHO機能分類の推移と改善率（心肺疾患合併なしの集団）

6カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	24 (96.0)	1 (4.0)	0	0	0	25	—
Class II	9 (7.3)	106 (86.2)	6 (4.9)	0	2 (1.6)	123	7.3%
Class III	5 (6.0)	29 (34.9)	44 (53.0)	1 (1.2)	4 (4.8)	83	41.0%
Class IV	0	3 (37.5)	2 (25.0)	0	3 (37.5)	8	62.5%
総計	38	139	52	1	9	239	20.1%

12カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	24 (96.0)	1 (4.0)	0	0	0	25	—
Class II	10 (8.1)	100 (81.3)	8 (6.5)	0	5 (4.1)	123	8.1%
Class III	4 (5.1)	27 (34.6)	38 (48.7)	1 (1.3)	8 (10.3)	78	39.7%
Class IV	0	2 (25.0)	3 (37.5)	0	3 (37.5)	8	62.5%
総計	38	130	49	1	16	234	19.7%

24カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	14 (93.3)	1 (6.7)	0	0	0	15	—
Class II	6 (6.2)	80 (82.5)	4 (4.1)	0	7 (7.2)	97	6.2%
Class III	5 (8.1)	22 (35.5)	22 (35.5)	1 (1.6)	12 (19.4)	62	43.5%
Class IV	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	3 (60.0)	5	40.0%
総計	25	104	27	1	22	179	19.6%

36カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	10 (71.4)	4 (28.6)	0	0	0	14	—
Class II	5 (5.6)	71 (79.8)	2 (2.2)	0	11 (12.4)	89	5.6%
Class III	4 (9.1)	11 (25.0)	15 (34.1)	1 (2.3)	13 (29.5)	44	34.1%
Class IV	0	1 (25.0)	0	0	3 (75.0)	4	25.0%
総計	19	87	17	1	27	151	13.9%

n (%)

パーセンテージは、投与開始時のWHO機能分類ごとの総計を分母とする。

WHO：世界保健機関

与開始時（投与前）からの変化を検討した。全体集団の結果を表9に示す。投与開始時と6カ月後時点において、mPAPは、それぞれ42.70±14.45 mmHgと33.83±13.23 mmHgで、両時点の差は−8.87±12.48 mmHgであった。PVRは、

それぞれ8.92±5.85 mmHg/L/minと6.00±15.98 mmHg/L/minで、差は−2.93±17.08 mmHg/L/minであった。CIは、それぞれ2.833±0.986 L/min/m²と3.457±1.013 L/min/m²で、差は0.624±1.136 L/min/m²であった。6分間歩

表8 WHO機能分類の推移と改善率（心肺疾患合併ありの集団）

6カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	45 (93.8)	3 (6.3)	0	0	0	48	—
Class II	28 (6.2)	392 (86.3)	25 (5.5)	3 (0.7)	6 (1.3)	454	6.2%
Class III	8 (1.9)	150 (36.1)	214 (51.6)	9 (2.2)	34 (8.2)	415	38.1%
Class IV	4 (3.8)	19 (18.1)	25 (23.8)	19 (18.1)	38 (36.2)	105	45.7%
総計	85	564	264	31	78	1022	22.9%

12カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	36 (90.0)	3 (7.5)	1 (2.5)	0	0	40	—
Class II	28 (6.5)	364 (85.0)	25 (5.8)	2 (0.5)	9 (2.1)	428	6.5%
Class III	12 (3.0)	145 (35.7)	198 (48.8)	5 (1.2)	46 (11.3)	406	38.7%
Class IV	5 (4.8)	19 (18.1)	21 (20.0)	12 (11.4)	48 (45.7)	105	42.9%
総計	81	531	245	19	103	979	23.5%

24カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	23 (85.2)	4 (14.8)	0	0	0	27	—
Class II	25 (7.1)	286 (81.0)	21 (5.9)	3 (0.8)	18 (5.1)	353	7.1%
Class III	13 (3.7)	120 (34.4)	137 (39.3)	3 (0.9)	76 (21.8)	349	38.1%
Class IV	5 (5.2)	14 (14.6)	15 (15.6)	4 (4.2)	58 (60.4)	96	35.4%
総計	66	424	173	10	152	825	23.3%

36カ月後 投与開始時	Class I	Class II	Class III	Class IV	死亡	総計	改善率
Class I	14 (66.7)	7 (33.3)	0	0	0	21	—
Class II	23 (8.4)	193 (70.4)	23 (8.4)	3 (1.1)	32 (11.7)	274	8.4%
Class III	10 (3.6)	94 (33.9)	74 (26.7)	2 (0.7)	97 (35.0)	277	37.5%
Class IV	4 (4.7)	9 (10.5)	7 (8.1)	3 (3.5)	63 (73.3)	86	23.3%
総計	51	303	104	8	192	658	22.3%

n (%)

パーセンテージは、投与開始時のWHO機能分類ごとの総計を分母とする。

WHO：世界保健機関

行距離は、それぞれ 347.86 ± 121.36 m と 395.63 ± 127.04 m で、差は 47.78 ± 86.34 m であった。また、投与開始時と 36 カ月後時点において、mPAP は、それぞれ 40.69 ± 13.76 mmHg と 32.73 ± 15.97 mmHg で、両時点の差は -7.97 ± 13.29

mmHg であった。PVR は、それぞれ 8.31 ± 5.17 mmHg/L/min と 4.79 ± 2.94 mmHg/L/min で、差は -3.52 ± 5.11 mmHg/L/min であった。CI は、それぞれ 3.305 ± 1.287 L/min/m² と 3.534 ± 1.043 L/min/m² で、差は 0.230 ± 1.262 L/min/m²

であった。6分間歩行距離は、それぞれ393.48±145.39mと432.07±132.89mで、差は38.59±115.23mであった。

心肺疾患合併なしの集団の結果を表10に示す。投与開始時および6ヵ月後時点において、mPAPは、それぞれ36.89±12.16mmHgと35.00±12.97mmHgで、両時点の差は-1.89±7.06mmHgであった。PVRは、それぞれ5.57±2.57mmHg/L/minと3.70±1.44mmHg/L/minで、差は-1.87±2.07mmHg/L/minであった。CIは、それぞれ3.066±1.125L/min/m²と3.339±1.159L/min/m²で、差は0.273±0.899L/min/m²であった。6分間歩行距離は、それぞれ361.10±130.80mと397.83±111.92mで、差は36.73±56.12mであった。また、投与開始時および36ヵ月後時点において、mPAPは、それぞれ35.00±9.47mmHgと29.89±8.43mmHgで、両時点の差は-5.11±8.55mmHgであった。PVRは、それぞれ5.54±2.01mmHg/L/minと4.81±1.38mmHg/L/minで、差は-0.73±1.97mmHg/L/minであった。CIは、それぞれ3.454±1.600L/min/m²と3.676±1.991L/min/m²で、差は0.222±0.829L/min/m²であった。6分間歩行距離は、それぞれ443.11±134.00mと409.67±121.53mで、差は-33.44±61.35mであった。

心肺疾患合併ありの集団の結果を表11に示す。投与開始時および6ヵ月後時点において、mPAPは、それぞれ43.45±14.59mmHgと33.68±13.30mmHgで、両時点の差は-9.77±12.76mmHgであった。PVRは、それぞれ9.28±6.00mmHg/L/minと6.24±16.78mmHg/L/minで、差は-3.04±17.95mmHg/L/minであった。CIは、それぞれ2.807±0.971L/min/m²と3.471±0.999L/min/m²で、差は0.664±1.156L/min/m²であった。6分間歩行距離は、それぞれ345.21±119.98mと395.19±130.42mで、差は49.98±91.27mであった。また、投与開始時および36ヵ月後時点において、mPAPは、それぞれ41.72±14.23mmHgと33.24±16.99mmHgで、両時点の差は-8.48±13.98mmHgであった。PVRは、それぞれ8.70±5.37mmHg/L/minと

4.79±3.10mmHg/L/minで、差は-3.91±5.30mmHg/L/minであった。CIは、それぞれ3.282±1.262L/min/m²と3.513±0.872L/min/m²で、差は0.231±1.325L/min/m²であった。6分間歩行距離は、それぞれ382.59±147.06mと436.99±136.16mで、差は54.40±118.70mであった。

マシテンタンの投与開始から3年後までの生存率をカプラン・マイヤー法を用いて解析した(図2)。全体集団における1年生存率は92.1%，3年生存率は81.6%であった(図2a)。心肺疾患合併なしの集団における1年生存率は93.3%，3年生存率は86.5%であった。心肺疾患合併ありの集団における1年生存率は91.9%，3年生存率は80.5%であった。

年齢別でみると、65歳未満では、全体集団の1年生存率は95.7%，3年生存率は90.1%であった(図2b)。心肺疾患合併なしの集団の1年生存率は95.4%，3年生存率は91.7%であった。心肺疾患合併ありの集団の1年生存率は95.9%，3年生存率は89.6%であった。一方、65歳以上では、全体集団における1年生存率は85.1%，3年生存率は63.0%であった(図2c)。心肺疾患合併なしの集団における1年生存率は82.1%，3年生存率は56.4%であった。心肺疾患合併ありの集団における1年生存率は85.4%，3年生存率は63.7%であった。

PAHの病因ごとにみると、PAHの病因がIPAH/HPAHの患者では、全体集団の1年生存率は91.7%，3年生存率は81.6%であった(図2d)。心肺疾患合併なしの集団の1年生存率は94.8%，3年生存率は82.1%であった。心肺疾患合併ありの集団における1年生存率は91.2%，3年生存率は81.5%であった。PAHの病因がCTDの患者では、全体集団の1年生存率は91.2%，3年生存率は76.8%であった(図2e)。心肺疾患合併なしの集団の1年生存率は90.0%，3年生存率は83.7%であった。心肺疾患合併ありの集団の1年生存率は91.3%，3年生存率は75.7%であった。PAHの病因がCHDの患者では、全体集団の1年生存率は95.7%，3年生存率は90.6%であった(図2f)。心肺疾患

表9 臨床検査値の推移（全体集団）

項目	時期	全症例		前後データのある症例のみの集計					
		n	平均値土標準偏差	前(開始時)	後(各時期)	平均値土標準偏差	差(後-前)	平均値土標準偏差	変化率 (差/前×100)
mPAP (mmHg)	開始時	1113	39.81±13.99	—	—	—	—	—	—
	12週後	152	35.17±12.69	141	45.09±13.47	34.89±12.31	-10.20±10.52	-20.37±22.66	p<0.0001
	6ヵ月後	199	34.42±13.47	166	42.70±14.45	33.83±13.23	-8.87±12.48	-18.04±24.08	p<0.0001
	12ヵ月後	193	34.34±14.27	168	42.57±14.14	34.50±14.44	-8.07±14.29	-11.47±75.69	p<0.0001
	18ヵ月後	117	33.67±9.87	101	44.28±14.20	33.31±9.90	-10.97±13.11	-19.84±26.00	p<0.0001
	24ヵ月後	133	33.50±12.69	112	41.19±11.92	33.05±12.11	-8.13±13.70	-15.72±30.97	p<0.0001
	30ヵ月後	79	33.29±12.52	66	42.56±13.72	33.73±12.98	-8.83±13.42	-17.31±27.74	p<0.0001
	36ヵ月後	70	33.97±16.24	59	40.69±13.76	32.73±15.97	-7.97±13.29	-17.85±28.79	p<0.0001
PVR (mmHg/L/min)	開始時	898	10.04±52.50	—	—	—	—	—	—
	12週後	133	5.29±3.70	117	10.41±6.53	5.16±3.38	-5.25±5.45	-42.98±35.87	p<0.0001
	6ヵ月後	176	6.22±14.23	136	8.92±5.85	6.00±15.98	-2.93±17.08	0.86±42.41	p<0.0001
	12ヵ月後	175	6.89±19.92	147	9.12±6.02	7.13±21.68	-1.99±22.43	18.02±57.26	p<0.0001
	18ヵ月後	110	7.86±28.07	84	9.58±7.56	8.34±32.09	-1.24±33.37	46.08±68.86	p<0.0001
	24ヵ月後	121	5.44±4.23	92	9.76±7.63	5.10±3.76	-4.66±7.56	-31.36±43.05	p<0.0001
	30ヵ月後	74	5.58±4.54	60	8.96±6.25	5.68±4.93	-3.28±7.18	-21.58±51.20	p<0.0001
	36ヵ月後	66	5.68±4.77	49	8.31±5.17	4.79±2.94	-3.52±5.11	-21.44±54.49	p<0.0001
CO (L/min)	開始時	1060	4.549±1.827	—	—	—	—	—	—
	12週後	147	5.595±1.886	134	4.294±1.476	5.607±1.885	1.313±1.552	37.685±45.699	p<0.0001
	6ヵ月後	190	5.407±1.682	155	4.394±1.633	5.349±1.664	0.955±1.746	31.428±49.913	p<0.0001
	12ヵ月後	187	5.299±1.525	159	4.430±1.534	5.296±1.505	0.866±1.718	29.134±49.419	p<0.0001
	18ヵ月後	115	5.645±1.692	97	4.695±1.633	5.738±1.739	1.043±1.991	32.661±52.674	p<0.0001
	24ヵ月後	129	5.359±2.001	103	4.692±1.897	5.436±2.018	0.744±2.200	27.331±54.061	p=0.0002
	30ヵ月後	77	5.322±1.285	62	4.478±1.644	5.321±1.231	0.843±1.593	30.587±53.071	p<0.0001
	36ヵ月後	68	5.119±1.393	55	4.767±1.841	5.187±1.389	0.420±1.858	19.282±43.237	p=0.0296
CI (L/min/m ²)	開始時	956	2.937±1.059	—	—	—	—	—	—
	12週後	136	3.589±1.151	121	2.738±0.875	3.609±1.181	0.871±1.030	37.755±46.634	p<0.0001
	6ヵ月後	174	3.534±1.043	136	2.833±0.986	3.457±1.013	0.624±1.136	30.779±47.666	p<0.0001
	12ヵ月後	161	3.479±1.102	128	2.860±1.002	3.444±1.123	0.585±1.311	30.189±53.964	p<0.0001
	18ヵ月後	107	3.742±1.078	76	3.117±1.089	3.806±1.102	0.689±1.362	31.883±48.144	p<0.0001
	24ヵ月後	126	3.504±1.235	85	3.093±1.163	3.489±1.299	0.396±1.417	21.307±47.683	p=0.0038
	30ヵ月後	73	3.493±0.702	45	2.939±0.918	3.468±0.750	0.529±0.955	26.999±41.993	p=0.0005
	36ヵ月後	61	3.438±0.936	38	3.305±1.287	3.534±1.043	0.230±1.262	16.056±38.626	p=0.0957

6分間歩行距離 (m)	開始時	666	373.43±135.13	—	—	—	—	—	—	—
	12週後	123	406.06±130.78	95	377.59±121.66	403.44±130.63	25.85±78.39	14.10±61.51	$p=0.0026$	
	6ヵ月後	155	392.95±122.89	108	347.86±121.36	395.63±127.04	47.78±86.34	22.18±51.09	$p<0.0001$	
	12ヵ月後	139	410.36±132.60	94	387.41±137.84	409.79±131.90	22.38±109.36	18.54±59.33	$p=0.0012$	
	18ヵ月後	91	402.17±137.32	59	405.09±117.36	417.08±124.78	11.98±89.57	7.77±42.26	$p=0.3890$	
	24ヵ月後	97	445.62±153.80	65	428.93±143.42	437.56±157.71	8.63±92.46	8.35±56.10	$p=0.3672$	
	30ヵ月後	52	410.45±140.84	36	401.61±123.40	420.95±146.75	19.34±103.85	9.70±43.31	$p=0.5850$	
	36ヵ月後	79	438.43±124.05	50	393.48±145.39	432.07±132.89	38.59±115.23	27.11±81.38	$p=0.0746$	
	三尖弁収縮期 圧差 (mmHg)									
	開始時	1428	57.10±23.02	—	—	—	—	—	—	
	12週後	405	50.53±20.83	379	60.90±22.48	50.76±20.80	—	—	—	
	6ヵ月後	485	49.19±22.14	450	59.14±23.94	49.68±22.40	-10.14±17.71	-13.07±27.17	$p<0.0001$	
	12ヵ月後	428	48.82±22.68	376	58.83±23.06	50.00±22.64	-9.46±20.52	-3.86±17.80	$p<0.0001$	
	18ヵ月後	301	49.01±23.28	282	59.18±23.11	48.93±23.47	-8.83±19.31	-10.02±35.86	$p<0.0001$	
	24ヵ月後	311	48.27±23.79	282	58.77±22.75	48.32±23.37	-10.25±21.27	-1.73±188.68	$p<0.0001$	
	30ヵ月後	193	48.87±21.70	170	57.23±22.11	48.90±21.95	-10.45±22.04	-0.30±229.72	$p<0.0001$	
	36ヵ月後	203	45.94±22.38	182	56.13±22.63	45.86±22.33	-8.33±22.83	14.96±339.76	$p<0.0001$	
	TAPSE (mm)									
	開始時	866	18.90±8.47	—	—	—	—	—	—	
	12週後	238	20.51±6.04	193	18.51±4.79	20.73±5.54	2.22±5.36	16.82±36.11	$p<0.0001$	
	6ヵ月後	320	20.32±4.93	255	19.27±12.07	20.38±4.64	1.10±12.74	19.75±83.30	$p<0.0001$	
	12ヵ月後	274	20.94±7.10	205	19.30±7.57	20.88±7.00	1.58±4.93	16.50±63.75	$p<0.0001$	
	18ヵ月後	209	20.88±5.23	169	19.13±4.77	20.64±4.27	1.51±5.22	14.09±37.17	$p=0.0007$	
	24ヵ月後	233	19.97±5.46	167	19.08±4.79	20.30±5.57	1.22±5.29	9.86±29.37	$p=0.0046$	
	30ヵ月後	139	20.11±5.62	101	18.07±4.69	20.17±5.32	2.10±5.36	16.95±38.30	$p=0.0007$	
	36ヵ月後	151	20.04±4.14	119	18.99±4.72	20.05±4.11	1.06±4.92	10.53±32.46	$p=0.0208$	
	mRAP (mmHg)									
	開始時	1053	7.01±5.36	—	—	—	—	—	—	
	12週後	147	5.49±3.07	134	6.10±4.15	5.43±2.97	-0.68±4.63	16.41±106.28	$p=0.3289$	
	6ヵ月後	195	5.52±3.51	162	6.85±5.07	5.36±3.43	-1.48±5.68	4.17±79.59	$p=0.0049$	
	12ヵ月後	186	5.60±3.63	157	6.47±5.57	5.55±3.42	-0.92±5.94	24.57±119.57	$p=0.3090$	
	18ヵ月後	114	5.13±2.98	96	6.30±5.03	4.98±2.76	-1.32±5.62	7.43±131.96	$p=0.0407$	
	24ヵ月後	128	5.48±3.32	106	7.11±5.54	5.28±3.33	-1.83±5.62	-0.10±95.40	$p=0.0019$	
	30ヵ月後	79	5.00±3.28	65	7.05±5.78	5.18±3.29	-1.86±6.14	1.12±74.39	$p=0.0277$	
	36ヵ月後	66	5.39±5.66	56	5.80±3.80	5.21±6.07	-0.59±7.41	30.77±227.42	$p=0.1135$	

* : 変化量について検定を行った。
CI : 心係数, CO : 心拍出量, mPAP : 平均右房圧, mRAP : 平均肺動脈圧, PVR : 肺血管抵抗, TAPSE : 三尖弁輪収縮期移動距離

表 10 臨床検査値の推移（心肺疾患合併なしの集団）

項目	時期	全症例			前後データのある症例				
		n	平均値土標準偏差	n	前(開始時)	後(各時期)	差(後-前)	平均値土標準偏差	変化率 (差/前×100)
mPAP (mmHg)	開始時	170	39.28±13.22	—	—	—	—	—	—
	12週後	26	38.35±15.59	21	40.33±10.83	35.57±13.94	-4.76±10.95	-11.09±23.83	p=0.0485
	6ヵ月後	27	34.15±11.76	19	36.89±12.16	35.00±12.97	-1.89±7.06	-3.98±21.41	p=0.3678
	12ヵ月後	39	35.46±14.03	32	42.25±12.97	36.50±14.90	-5.75±9.34	-13.70±24.06	p=0.0007
	18ヵ月後	19	34.21±8.99	14	40.43±13.22	33.57±8.35	-6.86±13.67	-9.76±32.39	p=0.1722
	24ヵ月後	19	37.00±12.12	15	39.47±10.97	36.67±12.77	-2.80±11.98	-4.89±33.02	p=0.1691
	30ヵ月後	10	29.20±7.25	6	31.17±7.49	30.67±5.92	-0.50±5.24	0.23±18.11	p=0.8125
	36ヵ月後	12	30.25±7.52	9	35.00±9.47	29.89±8.43	-5.11±8.55	-12.64±22.09	p=0.1484
	開始時	132	7.16±4.44	—	—	—	—	—	—
	12週後	21	6.31±5.03	14	8.10±4.64	5.24±3.37	-2.86±3.39	-32.03±29.03	p=0.0067
PVR (mmHg/L/min)	6ヵ月後	22	4.65±2.56	13	5.57±2.57	3.70±1.44	-1.87±2.07	-22.50±34.53	p=0.0134
	12ヵ月後	33	6.23±5.32	23	8.24±5.48	6.43±6.06	-1.81±3.50	-20.36±42.94	p=0.0126
	18ヵ月後	19	5.59±3.15	13	6.88±2.69	4.93±1.57	-1.95±3.09	-6.06±74.27	p=0.0327
	24ヵ月後	15	5.76±2.98	8	6.99±2.59	6.29±2.70	-0.70±1.66	-10.20±26.68	p=0.2500
	30ヵ月後	9	5.80±2.72	5	5.57±2.55	5.17±2.59	-0.39±1.08	-3.80±28.92	p=0.6250
	36ヵ月後	10	5.75±3.77	6	5.54±2.01	4.81±1.38	-0.73±1.97	-5.65±35.99	p=0.6250
	開始時	156	4.891±2.551	—	—	—	—	—	—
	12週後	24	5.311±1.842	19	4.803±1.552	5.498±1.877	0.696±1.391	17.935±31.697	p=0.0602
	6ヵ月後	27	5.580±1.876	19	4.872±1.926	5.611±2.180	0.739±1.472	20.720±35.300	p=0.0711
	12ヵ月後	36	5.104±1.623	27	4.576±1.502	5.106±1.696	0.530±1.334	14.560±30.494	p=0.0495
	18ヵ月後	19	5.187±1.187	14	4.994±1.497	5.213±1.307	0.219±1.628	10.582±35.821	p=0.6257
	24ヵ月後	17	5.102±2.119	11	4.919±1.821	5.632±2.415	0.713±2.168	16.695±34.673	p=0.1748
	30ヵ月後	10	4.585±1.100	6	4.670±2.036	4.450±1.023	-0.220±1.316	4.644±30.559	p=0.6875
	36ヵ月後	11	5.133±1.542	8	4.706±1.502	5.208±1.784	0.501±1.374	12.962±25.911	p=0.3984
CO (L/min)	開始時	143	3.136±1.100	—	—	—	—	—	—
	12週後	23	3.432±1.246	18	3.059±1.116	3.457±1.304	0.398±0.881	16.402±32.331	p=0.1160
	6ヵ月後	23	3.508±1.020	14	3.066±1.125	3.339±1.159	0.273±0.899	14.907±35.524	p=0.3175
	12ヵ月後	31	3.200±0.994	24	2.939±1.034	3.043±0.944	0.103±0.793	7.899±28.624	p=0.5350
	18ヵ月後	16	3.656±0.934	10	3.387±0.913	3.496±0.886	0.109±1.156	8.842±37.000	p=0.8457
	24ヵ月後	17	3.301±1.169	10	3.508±1.107	3.606±1.406	0.098±1.036	4.246±29.080	p=0.6250
	30ヵ月後	9	3.326±0.826	3	3.103±1.274	2.680±0.734	-0.423±0.589	-8.584±18.805	p=0.5000
	36ヵ月後	10	3.488±1.408	5	3.454±1.600	3.676±1.991	0.222±0.829	7.289±19.887	p=0.8125

6分間歩行距離 (m)	開始時	101	418.73±124.69	—	—	—	—	—	—
	12週後	23	428.88±137.90	17	393.88±140.02	422.88±153.92	29.00±57.71	9.28±19.43	$p=0.0566$
	6ヵ月後	22	403.20±108.24	18	361.10±130.80	397.83±111.92	36.73±56.12	18.39±38.48	$p=0.0129$
	12ヵ月後	21	478.00±116.31	12	460.50±100.16	486.33±112.32	25.83±30.94	5.37±7.82	$p=0.0210$
	18ヵ月後	15	402.02±135.99	9	470.83±122.89	442.59±125.35	-28.24±95.11	-4.01±21.23	$p=0.7344$
	24ヵ月後	15	497.49±106.94	10	520.30±95.39	498.33±121.14	-21.97±112.14	-3.03±20.14	$p=0.7695$
	30ヵ月後	7	507.03±107.76	5	520.80±92.24	524.44±125.76	3.64±45.21	0.10±7.26	$p=0.5625$
	36ヵ月後	12	426.83±108.53	9	443.11±134.00	409.67±121.53	-33.44±61.35	-4.99±15.88	$p=0.0859$
	三尖弁収縮期 圧差(mmHg)								
	開始時	240	55.61±23.84	—	—	—	—	—	—
12週後	65	53.34±22.90	56	57.81±24.72	54.59±23.73	-3.22±12.54	-3.11±23.72	$p=0.1004$	
	6ヵ月後	81	50.33±24.83	71	53.88±25.88	50.54±25.56	-3.34±14.93	-3.20±28.35	$p=0.1915$
	12ヵ月後	78	48.91±23.12	60	55.44±24.47	51.33±22.17	-4.11±19.80	-1.56±34.12	$p=0.2272$
	18ヵ月後	55	46.33±24.64	50	51.72±23.04	44.81±24.16	-6.91±18.69	-10.38±34.12	$p=0.0052$
	24ヵ月後	58	50.39±27.62	49	52.74±24.04	48.06±25.51	-4.68±22.83	-1.74±41.72	$p=0.0306$
	30ヵ月後	34	46.73±21.75	26	47.83±22.25	46.86±23.82	-0.97±14.22	3.00±35.94	$p=0.9584$
	36ヵ月後	40	47.09±21.93	29	53.85±23.09	46.80±19.71	-7.05±22.58	-7.06±31.82	$p=0.2076$
	TAPSE (mm)								
開始時	140	18.80±5.03	—	—	—	—	—	—	—
	12週後	36	20.64±4.15	28	19.38±4.64	20.28±3.11	0.90±4.10	9.51±28.41	$p=0.2072$
	6ヵ月後	44	20.75±4.23	35	18.73±5.55	20.14±4.36	1.41±5.12	31.02±131.42	$p=0.3020$
	12ヵ月後	48	19.85±5.57	31	19.26±5.12	20.70±4.88	1.44±5.20	31.66±145.98	$p=0.2719$
	18ヵ月後	38	21.68±4.25	30	20.30±4.56	21.52±4.35	1.22±5.40	11.79±36.86	$p=0.1562$
	24ヵ月後	41	19.53±5.79	27	19.20±4.66	20.00±4.90	0.80±4.96	7.19±26.36	$p=0.4703$
	30ヵ月後	24	20.10±5.04	13	18.24±3.84	20.99±4.53	2.75±4.15	18.39±26.73	$p=0.0283$
	36ヵ月後	26	18.08±3.15	19	19.11±3.55	19.01±2.79	-0.11±3.43	1.37±17.19	$p=0.9631$
mRAP (mmHg)	開始時	156	6.29±4.57	—	—	—	—	—	—
	12週後	24	7.00±3.82	19	6.68±3.67	7.79±3.60	1.11±3.87	21.44±62.14	$p=0.2982$
	6ヵ月後	27	6.89±4.13	19	5.42±3.20	6.84±3.93	1.42±4.17	39.15±82.44	$p=0.1786$
	12ヵ月後	37	5.95±3.31	29	6.41±7.19	6.10±3.04	-0.31±7.22	19.25±75.08	$p=0.3541$
	18ヵ月後	19	6.11±4.05	13	5.31±2.87	5.62±2.66	0.31±3.82	38.69±105.43	$p=0.8984$
	24ヵ月後	18	5.44±2.75	14	7.57±10.23	4.71±2.05	-2.86±9.55	-10.83±42.55	$p=0.3223$
	30ヵ月後	10	6.30±4.50	6	5.83±2.64	6.17±4.22	0.33±2.73	3.33±47.84	$p=0.8750$
	36ヵ月後	13	6.62±3.78	10	5.10±4.18	6.30±3.92	1.20±3.74	15.48±60.56	$p=0.3984$

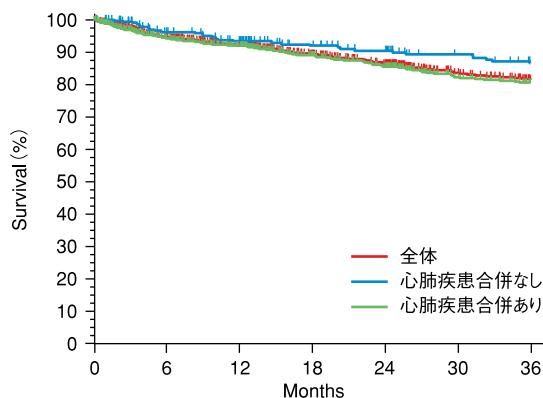
* : 変化量について検定を行った。
CI : 心係数, CO : 心拍出量, mPAP : 平均肺動脈圧, mRAP : 平均右房圧, PVR : 肺血管抵抗, TAPSE : 三尖弁輪収縮期移動距離

表 11 臨床検査値の推移（心肺疾患合併ありの集団）

項目	時期	n	平均値土標準偏差	全症例				前後データのある症例			
				前(開始時)	後(各時期)	平均値土標準偏差	平均値土標準偏差	差(後-前)	平均値土標準偏差	(差/前)×100	変化率
mPAP (mmHg)	開始時	943	39.91±14.13	—	—	—	—	—	—	—	—
	12週後	126	34.52±11.98	120	45.93±13.75	34.78±12.07	—	-11.15±10.20	-21.99±22.15	p<0.0001	p<0.0001
	6ヵ月後	172	34.47±13.75	147	43.45±14.59	33.68±13.30	-9.77±12.76	-19.86±23.87	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	12ヵ月後	154	34.06±14.36	136	42.65±14.44	34.03±14.34	-8.62±15.20	-10.95±83.38	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	18ヵ月後	98	33.56±10.07	87	44.90±14.32	33.26±10.17	-11.63±12.97	-21.46±24.66	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	24ヵ月後	114	32.92±12.74	97	41.45±12.10	32.49±11.98	-8.96±13.82	-17.39±30.48	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	30ヵ月後	69	33.88±13.04	60	43.70±13.71	34.03±13.48	-9.67±13.72	-19.06±28.03	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	36ヵ月後	58	34.74±17.46	50	41.72±14.23	33.24±16.99	-8.48±13.98	-18.78±29.93	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
PVR (mmHg/L/min)	開始時	766	10.54±56.81	—	—	—	—	—	—	—	—
	12週後	112	5.10±3.39	103	10.73±6.70	5.15±3.40	-5.58±5.60	-44.47±36.57	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	6ヵ月後	154	6.45±15.18	123	9.28±6.00	6.24±16.78	-3.04±17.95	3.33±44.40	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	12ヵ月後	142	7.04±21.98	124	9.29±6.12	7.26±23.48	-2.03±24.39	25.14±629.49	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	18ヵ月後	91	8.34±30.84	71	10.08±8.06	8.97±34.90	-1.11±36.31	55.62±745.80	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	24ヵ月後	106	5.39±4.38	84	10.02±7.90	4.98±3.84	-5.03±7.80	-33.38±43.87	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	30ヵ月後	65	5.55±4.75	55	9.27±6.40	5.73±5.10	-3.55±7.44	-23.20±52.63	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	36ヵ月後	56	5.67±4.96	43	8.70±5.37	4.79±3.10	-3.91±5.30	-23.64±56.55	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
CO (L/min)	開始時	904	4.490±1.666	—	—	—	—	—	—	—	—
	12週後	123	5.651±1.897	115	4.210±1.453	5.625±1.894	1.415±1.559	40.948±46.926	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	6ヵ月後	163	5.379±1.652	136	4.327±1.585	5.312±1.586	0.985±1.784	32.924±51.550	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	12ヵ月後	151	5.346±1.502	132	4.400±1.544	5.335±1.467	0.935±1.782	32.115±52.042	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	18ヵ月後	96	5.735±1.766	83	4.645±1.658	5.827±1.793	1.182±2.021	36.385±54.292	p<0.0001	p=0.0004	p=0.0004
	24ヵ月後	112	5.398±1.989	92	4.665±1.913	5.412±1.979	0.748±2.216	28.603±55.933	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	30ヵ月後	67	5.432±1.282	56	4.458±1.413	5.414±1.222	0.957±1.588	33.367±54.383	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	36ヵ月後	57	5.116±1.377	47	4.777±1.906	5.183±1.334	0.407±1.940	20.358±45.653	p=0.0454	p=0.0454	p=0.0454
CI (L/min/m ²)	開始時	813	2.902±1.049	—	—	—	—	—	—	—	—
	12週後	113	3.621±1.134	103	2.682±0.819	3.636±1.163	0.954±1.036	41.487±47.852	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	6ヵ月後	151	3.538±1.049	122	2.807±0.971	3.471±0.999	0.664±1.156	32.601±48.650	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	12ヵ月後	130	3.545±1.120	104	2.841±0.999	3.537±1.144	0.696±1.383	35.332±57.142	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	18ヵ月後	91	3.757±1.105	66	3.076±1.113	3.853±1.129	0.777±1.377	35.374±48.896	p<0.0001	p=0.0043	p=0.0043
	24ヵ月後	109	3.536±1.247	75	3.038±1.166	3.473±1.293	0.435±1.462	23.581±49.330	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	30ヵ月後	64	3.516±0.687	42	2.928±0.908	3.525±0.727	0.597±0.944	29.541±42.142	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	36ヵ月後	51	3.428±0.833	33	3.282±1.126	3.513±0.872	0.231±1.325	17.384±40.765	p=0.1151	p=0.1151	p=0.1151

6分間歩行距離 (m)	開始時	565	365.33±135.43	—	—	—	—	—	—
		100	400.81±129.24	78	374.04±117.99	399.20±125.73	25.16±82.51	15.16±67.33	$p=0.0160$
6ヵ月後	12ヵ月後	133	391.26±125.44	90	345.21±119.98	395.19±130.42	49.98±91.27	22.94±53.41	$p<0.0001$
	12ヵ月後	118	398.32±132.13	82	376.72±139.80	398.59±131.41	21.87±116.61	20.47±63.28	$p=0.0073$
18ヵ月後	24ヵ月後	76	402.20±138.47	50	393.26±113.59	412.49±125.40	19.23±87.57	9.89±44.84	$p=0.2463$
	30ヵ月後	82	436.14±159.59	55	412.32±145.03	426.51±161.94	14.19±88.49	10.42±60.28	$p=0.2149$
36ヵ月後	45	395.42±140.33	31	382.39±117.81	404.26±144.72	21.87±110.73	11.25±46.52	$p=0.5130$	
	67	440.51±127.25	41	382.59±147.06	436.99±136.16	54.40±118.70	34.16±88.21	$p=0.0132$	
<u>三尖弁収縮期 圧差(mmHg)</u>		—	—	—	—	—	—	—	—
12ヵ月後	1188	57.41±22.85	—	61.44±22.07	50.10±20.22	—	—	—	—
	340	50.00±20.40	323	60.13±23.47	49.52±21.79	-10.61±21.22	-14.79±27.39	$p<0.0001$	
6ヵ月後	404	48.96±21.59	379	59.48±22.76	49.75±22.76	-9.72±19.12	-3.99±193.43	$p<0.0001$	
	350	48.80±22.62	316	60.78±22.86	49.81±23.28	-10.97±21.75	-11.63±36.01	$p<0.0001$	
18ヵ月後	246	49.61±22.97	232	60.03±22.32	48.37±22.95	-11.66±21.72	0.14±207.46	$p<0.0001$	
	253	47.79±22.86	233	58.93±21.73	49.27±21.66	-9.66±23.86	0.00±252.11	$p<0.0001$	
30ヵ月後	159	49.33±21.73	144	56.57±22.59	45.68±22.85	-10.89±21.09	17.11±369.02	$p<0.0001$	
	163	45.65±22.55	153	—	—	—	9.03±310.68	$p<0.0001$	
<u>TAPSE (mm)</u>		—	—	—	—	—	—	—	—
12ヵ月後	726	18.93±8.99	—	18.36±4.81	20.80±5.86	2.45±5.53	18.06±37.19	$p<0.0001$	
	202	20.49±6.33	165	19.36±12.81	20.41±4.69	1.05±13.57	17.96±73.10	$p<0.0001$	
12ヵ月後	276	20.25±5.04	220	17.4	20.92±7.32	1.61±4.89	13.80±32.38	$p<0.0001$	
	226	21.17±7.38	174	19.31±7.94	20.45±4.24	1.57±5.20	14.58±37.34	$p=0.0023$	
18ヵ月後	171	20.71±5.42	139	18.88±4.79	20.35±5.70	1.30±5.37	10.37±29.97	$p=0.0051$	
	192	20.07±5.39	140	19.05±4.83	20.05±5.44	2.00±5.53	16.74±39.84	$p=0.0058$	
30ヵ月後	115	20.12±5.76	88	18.05±4.82	20.24±4.29	1.28±5.14	12.27±34.39	$p=0.0170$	
	125	20.45±4.22	100	18.96±4.92	—	—	—	—	
<u>mRAP (mmHg)</u>		—	—	—	—	—	—	—	—
12ヵ月後	897	7.14±5.48	—	6.01±4.24	5.03±2.68	-0.97±4.69	15.60±111.99	$p=0.1397$	
	123	5.20±2.82	115	7.03±5.25	5.17±3.33	-1.87±5.75	-0.07±78.48	$p=0.0004$	
6ヵ月後	168	5.30±3.36	143	6.48±5.16	5.42±3.50	-1.06±5.63	25.76±127.57	$p=0.1238$	
	149	5.51±3.72	128	6.46±5.29	4.88±2.78	-1.58±5.83	2.54±135.52	$p=0.0247$	
18ヵ月後	95	4.94±2.70	83	7.04±4.52	5.37±3.48	-1.67±4.82	1.44±100.77	$p=0.0031$	
	110	5.48±3.41	92	7.17±6.01	5.08±3.21	-2.08±6.36	0.89±76.86	$p=0.0172$	
30ヵ月後	69	4.81±3.06	59	—	—	—	33.49±245.95	$p=0.0344$	
	53	5.09±6.02	46	5.96±3.75	4.98±6.45	-0.98±7.96	—	—	

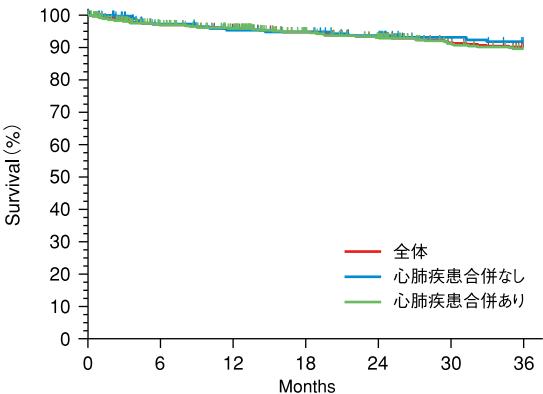
* : 変化量について検定を行った。
CI : 心係数, CO : 心拍出量, mPAP : 平均右房圧, mRAP : 平均肺動脈圧, PVR : 肺血管抵抗, TAPSE : 三尖弁輪収縮期移動距離



	Events	0	43	34	34	36	28	19
全体	At Risk	1720	1416	1308	1078	1008	812	765
	Survival (%)	100.0	94.5	92.1	89.4	86.4	83.6	81.6
	Cumulative events	0	89	123	157	193	221	240
心肺疾患合併なし	Events	0	9	8	3	3	2	5
	At Risk	312	270	252	196	185	158	149
	Survival (%)	100.0	96.2	93.3	91.9	90.5	89.4	86.5
	Cumulative events	0	11	19	22	25	27	32
心肺疾患合併あり	Events	0	34	26	31	33	26	14
	At Risk	1408	1146	1056	882	823	654	616
	Survival (%)	100.0	94.1	91.9	88.9	85.5	82.3	80.5
	Cumulative events	0	78	104	135	168	194	208

死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。

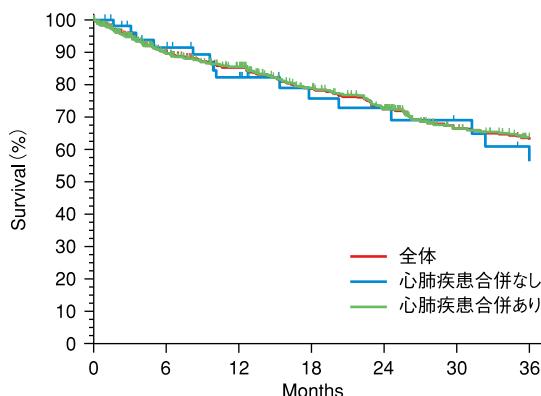
図 2a 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率



	Events	0	15	12	9	13	11	10
全体	At Risk	1110	969	916	781	745	634	609
	Survival (%)	100.0	97.0	95.7	94.7	93.1	91.5	90.1
	Cumulative events	0	32	44	53	66	77	87
心肺疾患合併なし	Events	0	6	4	1	2	1	2
	At Risk	261	228	218	172	162	141	135
	Survival (%)	100.0	97.1	95.4	94.9	93.7	93.1	91.7
	Cumulative events	0	7	11	12	14	15	17
心肺疾患合併あり	Events	0	9	8	8	11	10	8
	At Risk	849	741	698	609	583	493	474
	Survival (%)	100.0	96.9	95.9	94.6	92.9	91.1	89.6
	Cumulative events	0	25	33	41	52	62	70

死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。

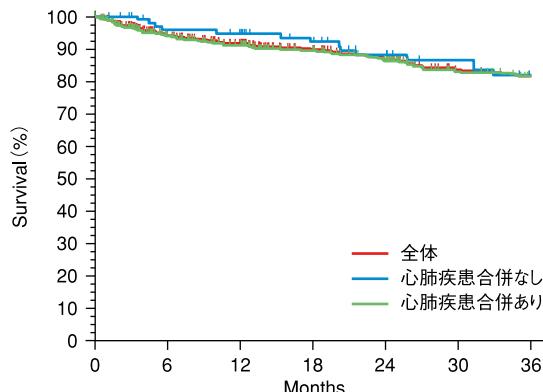
図 2b 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率（65 歳未満）



	Events	0	28	22	25	23	17	9
全体	At Risk	610	447	392	297	263	178	156
	Survival (%)	100.0	89.7	85.1	78.7	72.4	66.5	63.0
	Cumulative events	0	57	79	104	127	144	153
心肺疾患合併なし	Events	0	3	4	2	1	1	3
	At Risk	51	42	34	24	23	17	14
	Survival (%)	100.0	91.5	82.1	75.8	72.6	68.8	56.4
	Cumulative events	0	4	8	10	11	12	15
心肺疾患合併あり	Events	0	25	18	23	22	16	6
	At Risk	559	405	358	273	240	161	142
	Survival (%)	100.0	89.5	85.4	79.0	72.4	66.3	63.7
	Cumulative events	0	53	71	94	116	132	138

死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。

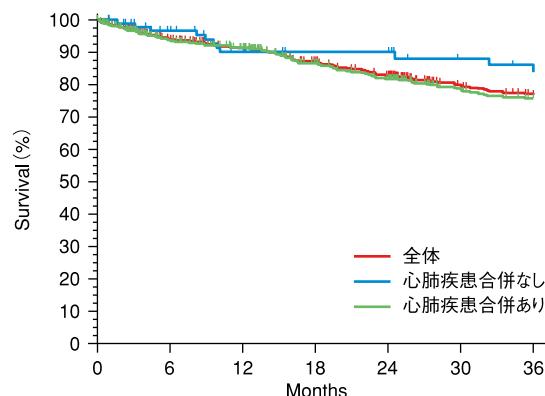
図 2c 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率（65 歳以上）



	Events	0	17	14	9	15	12	8
全体	At Risk	642	540	500	425	393	327	309
	Survival (%)	100.0	94.2	91.7	89.9	86.6	83.6	81.6
	Cumulative events	0	35	49	58	73	85	93
心肺疾患合併なし	Events	0	4	1	2	3	1	3
	At Risk	101	91	88	71	63	57	52
	Survival (%)	100.0	95.8	94.8	92.2	88.1	86.6	82.1
	Cumulative events	0	4	5	7	10	11	14
心肺疾患合併あり	Events	0	13	13	7	12	11	5
	At Risk	541	449	412	354	330	270	257
	Survival (%)	100.0	94.0	91.2	89.5	86.4	83.1	81.5
	Cumulative events	0	31	44	51	63	74	79

死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。HPAH: 遺伝性肺動脈性肺高血圧症, IPAH: 特発性肺動脈性肺高血圧症

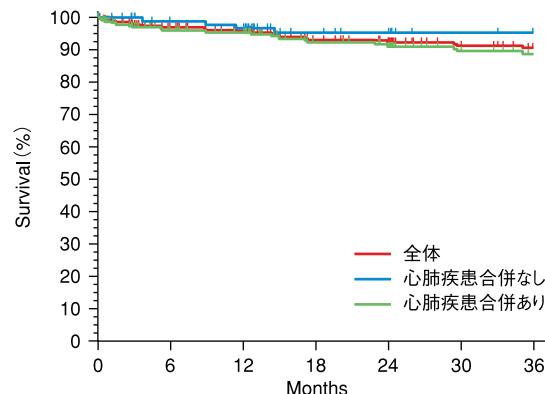
図 2d 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率（病因：IPAH/HPAH）



	Events	0	18	14	19	18	10	10
	At Risk	642	516	470	378	351	262	245
	Survival (%)	100.0	93.8	91.2	87.0	82.8	79.8	76.8
	Cumulative events	0	37	51	70	88	98	108
全体	Events	0	2	5	0	0	1	2
心肺疾患合併なし	At Risk	91	78	67	53	53	42	40
心肺疾患合併なし	Survival (%)	100.0	96.5	90.0	90.0	90.0	88.0	83.7
心肺疾患合併なし	Cumulative events	0	3	8	8	8	9	11
心肺疾患合併あり	Events	0	16	9	19	18	9	8
心肺疾患合併あり	At Risk	551	438	403	325	298	220	205
心肺疾患合併あり	Survival (%)	100.0	93.3	91.3	86.5	81.6	78.5	75.7
心肺疾患合併あり	Cumulative events	0	34	43	62	80	89	97

死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。CTD：膠原病

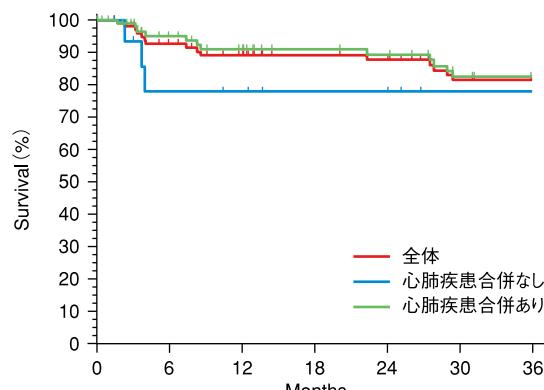
図 2e 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率（病因：CTD）



	Events	0	3	3	6	2	2	1
	At Risk	329	279	265	211	202	172	163
	Survival (%)	100.0	96.8	95.7	93.2	92.3	91.2	90.6
	Cumulative events	0	10	13	19	21	23	24
全体	Events	0	1	2	1	0	0	0
心肺疾患合併なし	At Risk	102	91	88	65	62	55	53
心肺疾患合併なし	Survival (%)	100.0	98.9	96.8	95.3	95.3	95.3	95.3
心肺疾患合併なし	Cumulative events	0	1	3	4	4	4	4
心肺疾患合併あり	Events	0	2	1	5	2	2	1
心肺疾患合併あり	At Risk	227	188	177	146	140	117	110
心肺疾患合併あり	Survival (%)	100.0	95.8	95.3	92.2	91.0	89.4	88.6
心肺疾患合併あり	Cumulative events	0	9	10	15	17	19	20

死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。CHD：先天性心疾患

図 2f 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率（病因：CHD）



	Events	0	5	3	0	1	4	0
	At Risk	107	81	73	64	62	51	48
	Survival (%)	100.0	92.5	89.0	89.0	87.6	81.3	81.3
	Cumulative events	0	7	10	10	11	15	15
全体	Events	0	2	0	0	0	0	0
	At Risk	18	10	9	7	7	4	4
	Survival (%)	100.0	77.8	77.8	77.8	77.8	77.8	77.8
	Cumulative events	0	3	3	3	3	3	3
心肺疾患合併なし	Events	0	2	0	0	0	0	0
	At Risk	18	10	9	7	7	4	4
	Survival (%)	100.0	77.8	77.8	77.8	77.8	77.8	77.8
	Cumulative events	0	3	3	3	3	3	3
心肺疾患合併あり	Events	0	3	3	0	1	4	0
	At Risk	89	71	64	57	55	47	44
	Survival (%)	100.0	95.0	90.9	90.9	89.3	82.4	82.4
	Cumulative events	0	4	7	7	8	12	12

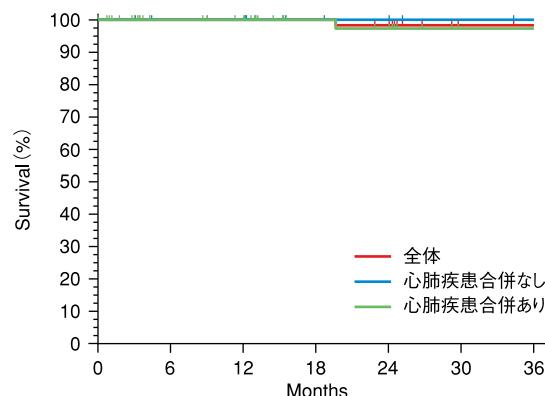
死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。

図 2g 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率（病因：その他）

合併なしの集団の1年生存率は96.8%，3年生存率は95.3%であった。心肺疾患合併ありの集団の1年生存率は95.3%，3年生存率は88.6%であった。その他の病因の患者では、全体集団の1年生存率は89.0%，3年生存率は81.3%であった（図2g）。心肺疾患合併なしの集団の1年生存率は77.8%，3年生存率は77.8%であった。心肺疾患合併ありの集団の1年生存率は90.9%，3年生存率は82.4%であった。

マシテンタン投与開始時のWHO機能分類ごとにみると、投与開始時のWHO機能分類がClass Iの患者（95例）では、全体集団の1年生存率は100.0%，3年生存率は98.2%であり、イベントは1件のみであった（図2h）。心肺疾患合併なしの集団の1年生存率は100.0%，3年生存率は100.0%であり、3年時点まで死亡イベントは1件も発生していなかった。心肺疾患合併ありの集団の1年生存率は100.0%，3年生存率は97.1%であった。投与開始時のWHO機能

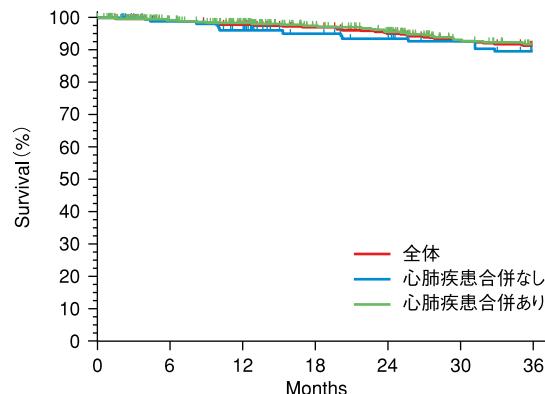
分類がClass IIの患者では、全体集団の1年生存率は97.7%，3年生存率は91.3%であった（図2i）。心肺疾患合併なしの集団の1年生存率は96.0%，3年生存率は89.5%であった。心肺疾患合併ありの集団の1年生存率は98.2%，3年生存率は91.8%であった。投与開始時のWHO機能分類がClass IIIの患者では、全体集団の1年生存率は91.3%，3年生存率は76.7%であった（図2j）。心肺疾患合併なしの集団の1年生存率は91.2%，3年生存率は82.9%であった。心肺疾患合併ありの集団の1年生存率は91.3%，3年生存率は75.7%であった。投与開始時のWHO機能分類がClass IVの患者では、全体集団の1年生存率は63.6%，3年生存率は44.5%であった（図2k）。心肺疾患合併なしの集団の1年生存率は58.7%，3年生存率は39.2%であった。心肺疾患合併ありの集団の1年生存率は64.1%，3年生存率は45.3%であった。



	Events	0	0	0	0	1	0	0
	At Risk	95	82	79	56	53	43	42
	Survival (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	98.2	98.2	98.2
	Cumulative events	0	0	0	0	1	1	1
全体	Events	0	0	0	0	0	0	0
心肺疾患合併なし	Events	0	0	0	0	0	0	0
心肺疾患合併あり	Events	0	0	0	0	1	0	0
	At Risk	32	29	29	21	20	18	17
	Survival (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Cumulative events	0	0	0	0	0	0	0

死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。WHO：世界保健機関

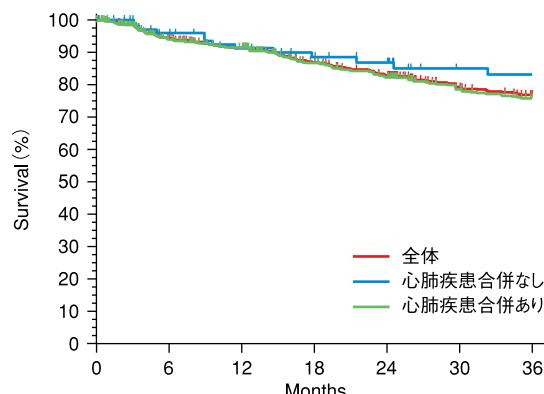
図 2h 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率（投与開始時の WHO 機能分類：Class I）



	Events	0	4	9	4	11	10	7
	At Risk	776	677	630	539	511	426	404
	Survival (%)	100.0	99.0	97.7	97.0	95.0	92.8	91.3
	Cumulative events	0	7	16	20	31	41	48
全体	Events	0	2	4	1	2	1	3
心肺疾患合併なし	Events	0	2	4	1	2	1	3
心肺疾患合併あり	Events	0	2	5	3	9	9	4
	At Risk	165	146	138	112	106	95	88
	Survival (%)	100.0	98.7	96.0	95.1	93.4	92.4	89.5
	Cumulative events	0	2	6	7	9	10	13

死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。WHO：世界保健機関

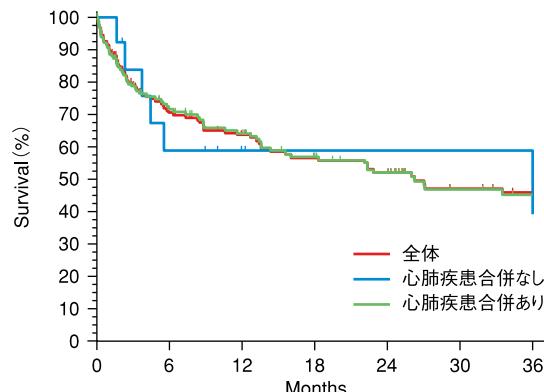
図 2i 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率（投与開始時の WHO 機能分類：Class II）



	Events	0	27	16	22	19	14	10
全体	At Risk	684	560	518	419	389	305	285
	Survival (%)	100.0	94.1	91.3	86.9	82.8	79.3	76.7
	Cumulative events	0	37	53	75	94	108	118
心肺疾患合併なし	Events	0	4	4	2	1	1	1
	At Risk	101	88	81	60	56	42	41
	Survival (%)	100.0	95.7	91.2	88.4	86.8	85.0	82.9
	Cumulative events	0	4	8	10	11	12	13
心肺疾患合併あり	Events	0	23	12	20	18	13	9
	At Risk	583	472	437	359	333	263	244
	Survival (%)	100.0	93.8	91.3	86.6	82.2	78.4	75.7
	Cumulative events	0	33	45	65	83	96	105

死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。WHO：世界保健機関

図 2j 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率（投与開始時の WHO 機能分類：Class III）



	Events	0	12	9	8	5	4	2
全体	At Risk	165	97	81	64	55	38	34
	Survival (%)	100.0	70.4	63.6	56.7	52.0	47.2	44.5
	Cumulative events	0	45	54	62	67	71	73
心肺疾患合併なし	Events	0	3	0	0	0	0	1
	At Risk	14	7	4	3	3	3	3
	Survival (%)	100.0	58.7	58.7	58.7	58.7	58.7	39.2
	Cumulative events	0	5	5	5	5	5	6
心肺疾患合併あり	Events	0	9	9	8	5	4	1
	At Risk	151	90	77	61	52	35	31
	Survival (%)	100.0	71.5	64.1	56.8	51.9	46.7	45.3
	Cumulative events	0	40	49	57	62	66	67

死亡日が不明の死亡症例は最終観察日を死亡日とした。WHO：世界保健機関

図 2k 全体集団および心肺疾患合併有無別の生存率（投与開始時の WHO 機能分類：Class IV）

III 考 察

本研究では、マシテンタン 10 mg 製造販売後調査データを用いた追加解析により、心肺疾患合併症の有無を含む PAH 患者におけるマシテンタンの実臨床下での安全性および有効性を検討した。マシテンタン 10 mg 製造販売後調査は国内におけるマシテンタン投与患者データとして最大規模のコホートで、本研究の対象症例数は 1720 例、うち心肺疾患合併 PAH は 1408 例にのぼった。合併する心肺疾患としてもっとも多かったのは高血圧症で、94.6% (1332/1408 例) を占め、糖尿病、軽度の肺実質病変、HFpEF を示唆する所見を有する症例は全体の 10~15% に相当した。

心肺疾患合併の有無によって対象患者の男女比に大きな差異はなく、いずれも女性が 7 割程度であった。心肺疾患合併ありの集団は、心肺疾患合併なしの集団よりも平均年齢が約 11 歳高く、罹病期間は短かった。このことから、本研究に組み入れられた心肺疾患合併ありの集団は、高齢になってから診断された患者が多い集団と考えられる。また、心肺疾患合併なしの集団と比較して、WHO 機能分類の Class III および IV の割合が高く、6 分間歩行距離が短い傾向があり、マシテンタンの投与開始時にすでに PAH の病態が進行している集団と考えられた。病因については、心肺疾患合併ありの集団では、心肺疾患合併なしの集団よりも CTD が占める割合が多く、CHD が占める割合が少なかった。したがって、心肺疾患合併有無の集団の患者特性において大きな違いがあることが示唆された。

全体集団の約 8 割が PAH 治療薬の投与歴を有していた。心肺疾患合併ありの集団では、心肺疾患合併なしの集団よりも前治療歴のない症例の割合が高い傾向がみられたものの、77.6% (1093 例) が PAH 治療をすでに受けている。この結果は、心肺疾患を合併していても PAH と診断されれば適切な治療介入がなされていたことを示唆している。また、心肺疾患合併ありの

集団ではマシテンタン投与期間中の PAH 治療薬の併用割合は 84.2% (1186 例) と心肺疾患合併なしの集団の割合と変わらず、これらの集団においても PAH 治療強化が行われていることが示唆された。マシテンタンとの併用は PDE5 阻害薬、とくにタダラフィルがもっとも多く、約 50% を占める点も、心肺疾患合併なしの集団とほぼ同様であった。

マシテンタン投与 36 カ月後の前後データのある症例の mPAP, PVR, CI 変化率は、心肺疾患合併なしの集団でそれぞれ $-12.64 \pm 22.09\%$, $-5.65 \pm 35.99\%$, $7.289 \pm 19.887\%$ 、心肺疾患合併ありの集団でそれぞれ $-18.78 \pm 29.93\%$, $-23.64 \pm 56.55\%$, $17.384 \pm 40.765\%$ であった。心肺疾患合併なしの集団の 36 カ月後の有効性データ症例数が 10 例未満と少ないため集団間の比較はむずかしいものの、心肺疾患合併ありの集団において 36 カ月後の有効性データのある患者では肺血行動態の改善傾向がみられた。一方、mPAP の 36 カ月後時点の測定値は心肺疾患合併なしの集団で 30.25 ± 7.52 mmHg、心肺疾患合併ありの集団で 34.74 ± 17.46 mmHg であり、いずれの集団においても mPAP を正常化するために治療介入を検討する余地が残されていることが示唆された。なお、マシテンタン投与開始時において、心肺疾患合併ありの集団では、心肺疾患合併なしの集団と比較して mPAP および PVR の値が高く、CI の値が低い傾向が認められた。これらの指標は疾患の進行度を反映している可能性があり、心肺疾患を合併する患者においては、より早期に診断が行われるような取組みが必要かもしれない。

マシテンタン投与後の 3 年生存率は、心肺疾患合併なしの集団が 86.5%，心肺疾患合併ありの集団は 80.5% であり、いずれの群においても 80% を超えており大きな違いはみられなかつた。年齢、PAH の病因、WHO 機能分類別の部分集団の解析結果からは、心肺疾患合併ありの集団の生存率に与える影響の要因として、年齢、基礎疾患の病因 (CTD, CHD)、投与時の WHO 機能分類 (Class II, III, IV) といった臨

床の背景が関与している可能性が示唆された。また、年齢別の部分集団（65歳未満、65歳以上）では、心肺疾患合併の有無による3年生存率に顕著な差は認められなかつた。一方、基礎疾患の病因別の部分集団ではCTDおよびCHDにおいて、またWHO機能分類別の部分集団ではClassⅢにおいて、それぞれ心肺疾患合併の有無による3年生存率に10%未満の差が確認された。今後はこれらの因子を考慮した解析を通じて、心肺疾患合併あり・なしの集団の生存率に影響を及ぼすリスク要因をより詳細に検討する必要がある。

副作用および重篤な副作用の発現割合は、心肺疾患合併ありの集団でそれぞれ31.5%（444/1408例）と11.4%（161/1408例）、心肺疾患合併なしの集団ではそれぞれ19.9%（62/312例）と5.4%（17/312例）であり、いずれも心肺疾患合併ありの集団においてより高い傾向が認められた。心肺疾患合併ありの集団は全体の約8割を占めており、同集団の発現割合は、全体集団における発現割合〔29.4%（506/1720例）と10.3%（178/1720例）〕と類似していた。また、製造販売後調査である本研究との直接比較はむずかしいものの、観察期間52週（主要評価は24週）、平均年齢 49 ± 16 歳、女性83.3%、WHO機能分類ClassI 3.3%/ClassII 53.3%/ClassIII 43.3%の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、副作用発現割合が80%（24/30例）¹¹⁾であったことを踏まえると、本研究で得られた副作用発現割合は、心肺疾患合併の有無にかかわらず低い結果であった。副作用発現割合が心肺疾患合併なしの集団とくらべ、心肺疾患合併ありの集団で高かつた明確な要因は不明であるが、心肺疾患合併を有する患者集団では平均年齢 55.9 ± 18.3 歳、女性73.1%、WHO機能分類ClassI 4.5%/ClassII 43.4%/ClassIII 41.4%/ClassIV 10.7%であり、WHO機能分類ClassⅢ、Ⅳの割合が高かつたことや、PAH治療薬の前治療歴のない患者割合が22.4%と心肺疾患合併なしの集団での割合（12.5%）よりも高かつたことが、副作用の発現に影響を及ぼした可能性が考えられる。

一方、副作用の種類についてはすでに報告している内容が大部分を占めていた¹⁰⁾。全体集団で副作用の頻度が高かつた貧血、頭痛の発現割合は、心肺疾患合併なしの集団にくらべて心肺疾患合併ありの集団でわずかに高い傾向がみられた（それぞれ貧血7.2%と4.8%、頭痛4.0%と2.6%）。マシテンタンの海外第Ⅲ相試験における有害事象の発現割合をみると、SERAPHIN試験では貧血13.2%（32/242例）、頭痛13.6%（33/242例）⁹⁾、SERAPHINオープンラベル継続投与試験でのlong-term safety/survival setでは貧血19.4%（47/242例、4.7/100人年）、頭痛19.4%（47/242例、4.8/100人年）であり¹²⁾、直接比較はむずかしいものの、本研究の心肺疾患合併ありの集団における貧血、頭痛の副作用発現割合が高いということはなかった。

2022年改訂版ESC/ERSガイドライン⁷⁾および2025年改訂版JCS/JPCPHSガイドライン¹⁾では、安全性への懸念から、心肺疾患合併PAH患者に対しては、PAH治療薬を単剤から開始することが推奨されているが、本研究においては、マシテンタン単剤で治療された症例の割合は、心肺疾患合併の有無にかかわらず約15%とほぼ同等であり、残る8割以上は他のPAH治療薬との併用であった。このことは、日本の実臨床において、PAH診療医が適切にPAH患者の原疾患や心肺疾患合併の有無について評価を行い、必要な患者に対しては積極的に治療を実施している実態を反映しているのかもしれない。今回の研究で、心肺疾患合併ありの集団における肺血行動態の改善傾向が示唆されたことから、心肺疾患合併PAHを診療する際には有効性と安全性のバランスを考慮しつつ治療方針を検討し、PAH治療時には定期的なフォローアップで副作用の早期発見に努め、必要なマネジメントを実施することで、患者アウトカムのさらなる改善が期待される。

心血管疾患を合併するPAH患者へのマシテンタンの使用に関しては、海外からもいくつかの報告がある。米国のOPsumit[®] Users(OPUS)レジストリ/Opsumit[®] Historical Users

(OrPHeUS) コホートを用いたリアルワールドデータ研究では、マシテンタンとタダラフィルの併用療法の処方を受けた 1336 例のうち 61.4% (820 例) が心血管疾患のリスクとなる合併症を有していたものの、1 年生存率は合併症ありの集団で 92.3%，合併症なしの集団で 91.9% と、心血管合併症の有無にかかわらず同程度であり、併用療法の継続率も合併症ありの集団で 66.5%，合併症なしの集団で 68.5% と良好であった¹³⁾。また、マシテンタンとタダラフィルの併用療法を検討した TRITON 試験および REPAIR 試験の併合解析では、投与開始 26 週後の有効性検査値の変化について心疾患の合併の有無別に検討され、PVR の変化率は心疾患の合併ありの集団で 50%，合併なしの集団で 55% と同程度であったほか、6 分間歩行距離や WHO 機能分類の改善率も、心疾患の合併の有無によらず同程度であったことが報告されている¹⁴⁾。安全性プロファイルについても、既知のマシテンタンとタダラフィルの併用療法におけるものと一致した¹⁴⁾。心血管合併症ありの PAH において治療を開始する際に、単剤療法と併用療法のいずれが適切かという点については、フランスの PH レジストリのデータを用いた傾向スコアマッチングによる比較が実施され、心血管合併症を有する PAH 患者においても、初期併用療法は単剤療法よりも有効性検査値の改善効果が大きいこと、長期の生存率や治療中止率には影響しないことが示されている¹⁵⁾。

本研究にはいくつかの限界がある。実臨床における製造販売後調査であるため、対象は医師によりマシテンタン投与が必要と判断された患者に限定され、得られた結果をすべての PAH 患者に一般化することはできない。また、製造販売後調査では日常臨床における医療データを収集するため、欠測値が多く、アウトカムの解析では症例数が十分ではない可能性がある。とくに、肺血行動態パラメータは得られた測定結果が少なかったことから結果の解釈には注意を要する。また、合併症に関する情報は収集されたものの、正確な病名を特定するための臨床指

標の収集が限られているため、合併症の正確性を担保することは困難である。

一方、本研究では、市販後のマシテンタン投与症例が原則としてすべて登録されている国内最大級の PAH データセットを用いており、肺血行動態などの市販のデータベースには収録されていない重要なアウトカムを解析に利用することが可能であった。

結論

本研究により、日本の実臨床下における心肺疾患合併 PAH 患者に対するマシテンタンの有効性と安全性に関する初めてのエビデンスが得られた。今回の解析で得られた包括的な有効性と安全性の情報は、心肺疾患合併 PAH 患者に対してエビデンスに基づいたマシテンタンの使用を検討する際に有用である。

【利益相反】 主研究である製造販売後調査はジョンソン・エンド・ジョンソンが主導して実施し、その調査にかかる費用は販売提携先の日本新薬株式会社とジョンソン・エンド・ジョンソンで折半した。本追加解析研究のプロトコル作成、実施、集計解析、論文作成および投稿に関する費用は、ジョンソン・エンド・ジョンソンが負担した。著者の林泰弘、堀尾浩史、徳茂奈津子はジョンソン・エンド・ジョンソンの社員である。

【謝辞】 製造販売後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。本追加解析研究、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 LESPEDEZA 事業部様に感謝いたします。EMC 株式会社 LESPEDEZA 事業部は、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. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン (2025年度改訂版, 2025年5月20日更新). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf (2025年8月21日閲覧)
- 2) Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J

- 2024;64:2401324.
- 3) Vachiéry JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev 2012;21:313–20.
 - 4) 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.
 - 5) Tamura Y, Kumamaru H, Inami T, Matsubara H, Hirata K, Tsujino I, et al. Changes in the characteristics and initial treatments of pulmonary hypertension between 2008 and 2020 in Japan. JACC Asia 2022;2:273–84.
 - 6) 矢尾板信裕, 安田聰. 心肺疾患合併の肺動脈性肺高血圧症について. 心臓 2023;55:1049–52.
 - 7) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022;43:3618–731.
 - 8) ヤンセンファーマ株式会社. オプスマミット®錠 10 mg インタビューフォーム. 2024 年 11 月改訂 (第 9 版).
 - 9) Pulido T, Adzerekho 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.
 - 10) 林泰弘, 浅野大樹, 大塚麻美, 川岸朋代, 田中義人, 那知新也ほか. 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. Ther Res 2025;46:27–47.
 - 11) Tahara N, Dobashi H, Fukuda K, Funauchi M, Hatano M, Ikeda S, et al. Efficacy and safety of a novel endothelin receptor antagonist, macitentan, in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. Circ J 2016;25;80:1478–83.
 - 12) Souza R, Delcroix M, Galiè N, Jansa P, Mehta S, Pulido T, et al. Long-term safety, tolerability and survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with macitentan: results from the SERAPHIN Open-Label Extension. Adv Ther 2022; 39:4374–90.
 - 13) Kim NH, Chin KM, McLaughlin VV, Ong R, MacDonald G, Martin N, et al. Macitentan and tadalafil combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and cardiovascular comorbidities: real-world evidence from OPUS and OrPHeUS. Adv Ther 2025;42:3306–33.
 - 14) McLaughlin VV, Sitbon O, Chin KM, Galiè N, Hoeper MM, Kiely DG, et al. Initial combination therapy with macitentan and tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension, with and without cardiac comorbidities. Eur J Heart Fail 2024;26:2379–91.
 - 15) Boucly A, Montani D, Bauer F, Artaud-Macari E, Bergot E, Boissin C, et al. Initial therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and cardiovascular comorbidities. Eur Respir J 2025;65: 2400895.

Real-world Safety and Effectiveness of Macitentan in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Cardiopulmonary Comorbidities in Japan

A Secondary Analysis of Post-marketing All-case Surveillance Data

Yasuhiro Hayashi¹⁾, Hiroshi Horio²⁾ and Natsuko Tokushige¹⁾

¹⁾IPN Department, Medical Affairs, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan

²⁾Strategic Evidence Generation and Dissemination Department, Medical Affairs, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is often associated with cardiopulmonary complications. However, there is limited evidence regarding the use of macitentan in PAH patients with cardiopulmonary complications.

Objective: To explore the safety and effectiveness of macitentan among overall PAH

patients, including those with and without cardiopulmonary comorbidities, using the Japanese macitentan post-marketing surveillance (PMS) dataset.

Method: PAH patients aged 15 years or older who received macitentan were identified from the PMS dataset. Descriptive analyses were performed for the overall cohort, and for patients without and patients with at least one cardiopulmonary comorbidity at baseline. Cardiopulmonary comorbidities included obesity, diabetes mellitus, hypertension, history of coronary heart disease, mild parenchymal lung disease, and findings suggestive of heart failure with preserved ejection fraction. The following outcomes were analyzed: changes in pulmonary hemodynamics (mean pulmonary artery pressure [mPAP], pulmonary vascular resistance, cardiac output, and cardiac index), incidence of adverse drug reactions, survival rate, treatment patterns, changes in World Health Organization functional class, changes in 6-minute walk distance, and changes in other hemodynamic parameters (mean right atrial pressure) and echocardiographic indicators (tricuspid regurgitation pressure gradient and tricuspid annular plane systolic excursion).

Results: A total of 1720 PAH patients, including 312 without and 1408 with cardiopulmonary comorbidities, were identified. Their mean ages were 53.9, 44.8, and 55.9 years, respectively. The 3-year survival rates were 81.6%, 86.5%, and 80.5%, and the adverse drug reaction rates were 29.4%, 19.9%, and 31.5%, respectively. During the 3-year follow-up period, the mPAP decreased from 35.00 to 29.89 mmHg, 41.72 to 33.24 mmHg, and 40.69 to 32.73 mmHg for patients without cardiopulmonary comorbidities, patients with cardiopulmonary comorbidities, and the overall cohort, respectively.

Conclusion: In this ad-hoc analysis of the Japanese macitentan PMS dataset, PAH patients with cardiopulmonary comorbidities were older, had higher mean mPAP, and experienced more adverse drug reactions than patients without cardiopulmonary comorbidities, although no substantial difference in 3-year survival was observed.

<2025年11月12日受稿>