

▼オプスミット錠 [内]

【重要度】★ 【一般製剤名】マシテンタン Macitentan 【分類】肺動脈性肺高血圧症治療薬 [エンドセリン受容体拮抗薬]

【単位】▼10mg/錠

【常用量】10mg/日

【用法】1日1回

【透析患者への投与方法】使用経験がないため慎重投与 (1)

【PD】腹膜硬化を抑制する効果があるかもしれない [マウス] (Busnadiago O, et al: J Am Soc Nephrol 2015 PMID: 25012164)

【保存期 CKD 患者への投与方法】血圧、貧血に注意して投与 (1) 重度腎障害患者では AUC が 58% 高く、t1/2 が 32% 延長 (1) するため減量が必要かもしれない (5)

【その他の報告】重度の腎障害患者では健康人に比べて活性代謝物 ACT-132577 の AUC は変わらず (非活性代謝物 ACT-373898 の AUC は 7.3 倍高くなる)、用量調節の必要はないと思われる (Sidharta PN, et al: J Clin Pharmacol 2014 PMID: 24122797)

【特徴】エンドセリン受容体 (ETA・ETB) の両者を遮断。肺動脈性肺高血圧症に適用される。

【主な副作用・毒性】肝機能検査値異常、貧血、頭痛、潮紅、浮動性めまい、末梢性浮腫、鼻閉、低血圧、皮膚症状、消化器症状など。過量投与による主な症状は頭痛、悪心、嘔吐 (1) AST または ALT が基準値の 3 倍を超えた患者の割合は 3.4% (1)

【安全性に関する情報】重度の腎障害のある患者では、本剤の投与により低血圧及び貧血が起こる可能性がある (1) 頭痛、鼻咽頭炎、貧血が主な副作用 (Pulido T, et al: N Engl J Med 2013 PMID: 23984728) 過量投与による主な症状は頭痛、悪心、嘔吐 (1)

肝機能障害による投与中断は 0.3% のみ (McLaughlin VV, et al: Pulm Circ 2022 PMID: 36381290)

RCT のメタ解析によると貧血、頭痛、気管支炎に注意 (Wang G, et al: Eur J Clin Invest 2023 PMID: 37392063)

【モニターすべき項目】貧血、血圧

【吸収】食事の影響を受けない (1)

【F】74% [推定値] (1)

【tmax】5hr (1) 活性代謝物 36hr (1) 未変化体 9~10hr (Ahn LY, et al: Am J Cardiovasc Drugs 14: 377-85, 2014) 未変化体 : 6~8.5hr (Sidharta PN, et al: J Clin Pharmacol 53: 1131-8, 2013)

【代謝】CYP3A4, 2C9 で代謝 (1) CYP3A4, 2C19 により脱プロピル化されて M6 に代謝 (1) M6 への代謝には主に CYP3A4 が関与 (1) 活性代謝物 M6 の ETA および ETB への阻害活性は未変化体のそれぞれ 1/8, 1/2 (1) 酸化的脱プロピル化により生成する ACT-132577 の活性はあるが未変化体より弱い (Sidharta PN, et al: J Clin Pharmacol 53: 1131-8, 2013)

【排泄】尿中回収率 49.7±3.9% [po] (1, Bruderer S, et al: Xenobiotica 42: 901-10, 2012) 尿中回収物は主に不活性の加水分解体 ACT-373898 (Bruderer S, et al: Xenobiotica 42: 901-10, 2012) 未変化体および活性代謝物は尿中に排泄されない (1) 糞便中 (23.9±4.8% 回収 [po] (1, Bruderer S, et al: Xenobiotica 42: 901-10, 2012) 活性代謝物 M6 は OATP の基質ではない (1)

【CL】肝血流の 20% 程度 [animal model] (1) CL/F 1.39L/hr (Bartolucci R, et al: Clin Pharmacokinet 2021 PMID: 34159557)

【t1/2】12.4hr (1) 活性代謝物 41.4hr (1) 未変化体 : 11~15hr, 活性代謝物 ACT-132577 : 46~48hr (Ahn LY, et al: Am J Cardiovasc Drugs 14: 377-85, 2014) 未変化体 14.3~18.5hr, ACT-132577 : 48hr (Sidharta PN, et al: J Clin Pharmacol 53: 1131-8, 2013)

【蛋白結合率】未変化体 99% 以上, 活性代謝物 99.5% [Alb および AAG] (1)

【Vd/F】未変化体 50L/man, 活性代謝物 40L/man (1) 赤血球中への移行率は低い (Bruderer S, et al: Xenobiotica 42: 901-10, 2012)

【MW】588.27

【透析性】資料はないが、蛋白結合率が高いため除去されないと思われる (1)

【薬物動態】1-コンパートメントモデルに適合 (1) 30mg/日まで線形 (Ahn LY, et al: Am J Cardiovasc Drugs 14: 377-85, 2014) 性差、人種差は小さいと推測 (Bruderer S, et al: Pharmacology 91: 331-8, 2013)

【O/W 係数】2.9 [1-オクタノール/buffer, pH7.4] (1)

【相互作用】強力な CYP3A4 誘導剤との併用禁忌 [効果の減弱] (1) シルデナフィルとの PK 面での相互作用はわずか (Sidharta PN, et al: Br J Clin Pharmacol 78: 1035-42, 2014) ワルファリンとの相互作用を認めない (Sidharta PN, et al: Clin Drug Investig 34: 545-52, 2014) リファンピシン併用は活性代謝物 ACT-132577 の AUC への影響は小さい (Bruderer S, et al: AAPS J 14: 68-78, 2012)

【肝障害患者における情報】投与開始前の肝酵素 (AST, ALT) 値のいずれか又は両方が基準値上限の 3 倍を超える患者では使用経験がなく慎重投与 (1) 肝障害患者では活性代謝物 ACT-132577 の AUC が低くなる (Sidharta PN, et al: J Clin Pharmacol 2014 PMID: 24122797)

【主な臨床報告】肺動脈性高血圧症への有用性を検討した臨床試験 [SERAPHIN 試験] (Pulido T, et al: N Engl J Med 2013 PMID: 23984728)

ボセンタンやアンプリセンタンからの切り替えて運動耐用量がより改善 (Li J, et al: Front Cardiovasc Med 2022 PMID: 36568539)

RCT のメタ解析による有効性と安全性評価 (Du D, et al: Clin Respir J 2023 PMID: 37427711)

【更新日】20230926

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。