

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

エンドセリン受容体拮抗薬／ホスホジエステラーゼ5阻害剤

ユバンシ® 配合錠

Yuvanci® Combination Tablets

マシテンタン・タダラフィル配合錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品* ※ 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 マシテンタン10mg、タダラフィル40mg
一般名	和名：マシテンタン(JAN) タダラフィル(JAN) 洋名：Macitentan(JAN)、macitentan(INN) Tadalafil(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：2024年11月20日 販売開始年月日：2024年11月20日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入)：ヤンセンファーマ株式会社 販売提携先：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 当社製品について：0120-183-275 担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医療関係者向けサイト https://www.janssenpro.jp

本IFは2025年8月改訂(第2版)の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。



医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	29
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 薬理作用	29
VII. 薬物動態に関する項目	33
1. 血中濃度の推移	33
2. 薬物速度論的パラメータ	38
3. 母集団(ポピュレーション)解析	38
4. 吸収	38
5. 分布	39

6. 代謝	40
7. 排泄	42
8. トランスポーターに関する情報	42
9. 透析等による除去率	43
10. 特定の背景を有する患者	43
11. その他	45
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	46
1. 警告内容とその理由	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47
5. 重要な基本的注意とその理由	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	48
7. 相互作用	50
8. 副作用	53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
10. 過量投与	56
11. 適用上の注意	56
12. その他の注意	57
IX. 非臨床試験に関する項目	59
1. 薬理試験	59
2. 毒性試験	59
X. 管理的事項に関する項目	61
1. 規制区分	61
2. 有効期間	61
3. 包装状態での貯法	61
4. 取扱い上の注意	61
5. 患者向け資材	61
6. 同一成分・同効薬	61
7. 国際誕生年月日	61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	61
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	61
11. 再審査期間	61
12. 投薬期間制限に関する情報	61
13. 各種コード	62
14. 保険給付上の注意	62
XI. 文献	63
1. 引用文献	63
2. その他の参考文献	65
XII. 参考資料	66
1. 主な外国での発売状況	66
2. 海外における臨床支援情報	68
XIII. 備考	71
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	71
2. その他の関連資料	71

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
6MWD	6-minute walk distance	6分間歩行距離
ABC	area between curve	時間曲線間面積
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ASP	4-(4-dimethylaminostyryl)-N-methyl pyridinium	4-(4-ジメチルアミノスチリル)-N-メチルピリジニウム
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from zero to t h after drug administration	0時間からt時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	area under the plasma concentration-time curve in one dosing interval	1投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	サイクリックアデノシン1リン酸
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	サイクリックグアノシン1リン酸
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	confidence limit	信頼限界
CL/F	apparent total body clearance after oral administration	見かけの経口クリアランス
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CO	cardiac output	心拍出量
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C _{trough}	trough drug plasma concentration	トラフ時の血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
ERA	endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ERS	European respiratory society	欧州呼吸器学会
ESC	European society of cardiology	欧州心臓病学会
ET	endothelin	エンドセリン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IC ₅₀	inhibitory concentration 50%	50%阻害濃度

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
LVEDP	left ventricular end diastolic pressure	左室拡張末期圧
MAP	mean arterial pressure	平均動脈圧
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MDR	multidrug resistance protein	多剤耐性タンパク質
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
mPAP	mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
MPP+	1-methyl-4-phenylpyridinium iodide	1-メチル-4-フェニルピリジニウムヨウ化物
mRAP	mean right atrial pressure	平均右房圧
NAION	non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy	非動脈炎性前部虚血性視神経症
NO	nitric oxide	一酸化窒素
NTCP	Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide	ナトリウム依存性タウロコール酸共輸送ポリペプチド
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	BNP前駆体のN端側フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	Organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオン輸送体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAH-SYMPACT [®]	pulmonary arterial hypertension-symptoms and impact questionnaire	肺動脈性肺高血圧症-症状及び影響に関する質問票
PAWP	pulmonary arterial wedge pressure	肺動脈楔入圧
PDE5	phosphodiesterase type 5	ホスホジエステラーゼ5
PGI ₂	prostaglandin I ₂	プロスタサイクリン
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧症
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
sGC	soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
SOC	system organ class	器官別大分類
SVI	stroke volume index	1回拍出係数
S _v O ₂	mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t _{max}	time to the reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V _d z/F	apparent volume of distribution after oral administration	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ユバンシ®配合錠(以下、本剤)は、マシテンタン10mgとタダラフィル40mgの2種類の有効成分を含有する、ヤンセン・リサーチ&ディベロップメント(Janssen Research & Development, LLC)が開発した配合剤である。マシテンタンはエンドセリン受容体[エンドセリンA(ET_A)及びエンドセリンB(ET_B)]に対する結合親和性及び持続的な結合阻害作用を示すエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)、タダラフィルは一酸化窒素(NO)経路で作用する選択的ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害剤で、いずれも本邦において肺動脈性肺高血圧症(PAH)に対する経口治療薬として承認されている(タダラフィルは20mg錠のみ)。

近年、さまざまな肺血管拡張薬が開発され、作用機序の異なる薬剤の併用療法に関するエビデンスが蓄積されてきたことから、本邦の肺高血圧症治療ガイドライン(日本循環器学会等、2017年改訂版、2021年12月23日更新)¹⁾では低リスク患者[ニューヨーク心臓協会(NYHA)/世界保健機関(WHO)機能分類Ⅰ～Ⅱ度]の一部と、中リスク患者(NYHA/WHO機能分類Ⅱ～Ⅲ度)、高リスク患者(NYHA/WHO機能分類Ⅳ度)には2剤又は3剤を組み合わせた初期併用療法が推奨されており、欧州心臓病学会(ESC)/欧州呼吸器学会(ERS)ガイドライン2022²⁾においても、「心肺疾患を有さない特発性PAH、遺伝性PAH、薬剤誘発性PAHに対し、マシテンタン及びタダラフィルの初期併用療法」がクラスⅡとして推奨されている^{※1}。マシテンタン及びタダラフィルを含有成分とする配合剤の導入は、服薬錠数を削減し、処方単剤化することで利便性が向上する可能性があることから、本剤の開発が進められた。

※1 初期併用療法においては、各薬剤の忍容性を確認してから慎重に併用を開始することとされている³⁾。

なお、本剤の使用は、原則、マシテンタン10mg1日1回及びタダラフィル40mg1日1回による併用治療を受けている場合に検討すること。

本剤は、2021年10月にカナダにおいてマシテンタン10mg/タダラフィル40mg配合錠の製造販売承認を取得している^{※2}。

※2 カナダにおける効能又は効果は「WHO機能分類クラスⅡ又はⅢの肺動脈性肺高血圧症(PAH:WHOグループ1)患者のうち、特発性、遺伝性又は結合組織病もしくは先天性心疾患を合併するPAH患者の罹病率を低下させるための長期治療」、国内で承認を得ている本剤の効能又は効果は「肺動脈性肺高血圧症」である。

海外第Ⅰ相試験(67896062PAH1006試験)において、マシテンタン10mg及びタダラフィル40mgの各単剤の併用投与と本剤が生物学的に同等であることが確認され、日本人も参加した国際共同第Ⅲ相試験[AC-077A301試験(A DUE試験)]において、PAH患者に対する本剤の有効性及び安全性が検討された。以上の臨床試験成績をもとに製造販売承認申請を行い、2024年9月24日に「肺動脈性肺高血圧症」を効能又は効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)であるマシテンタンと選択的ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害剤であるタダラフィルを含有する肺動脈性肺高血圧症の治療薬として、日本で初めて承認された経口配合剤である。(Ⅰ.1、Ⅵ.2)

2. マシテンタン10mg及びタダラフィル40mgを含有する配合錠で、1日1回1錠を服用する。(Ⅴ.3)

注)本剤の肺動脈性肺高血圧症に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1日1回1錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。」である。

3. 未治療及び既治療のPAH患者を対象に、本剤とマシテンタン10mg単剤並びにタダラフィル40mg単剤それぞれの有効性を比較した国際共同第Ⅲ相試験: AC-077A301試験(A DUE試験)において、各単剤群に対する本剤の優越性が検証された。

・主要評価項目である二重盲検期終了時(投与16週後)における肺血管抵抗(PVR)のベースラインからの変化比が、本剤群でマシテンタン単剤群と比較し29%の減少[調整幾何平均比: 0.71、調整済み繰り返し信頼限界(CL): 0.61~0.82、調整P<0.0001、共分散分析(ANCOVA)](未治療及びERA既治療患者集団)、タダラフィル単剤群と比較し28%の減少(調整幾何平均比: 0.72、調整済み繰り返しCL: 0.64~0.80、調整P<0.0001、ANCOVA)(未治療及びPDE5阻害剤既治療患者集団)を示し、各単剤群と比較し本剤群でPVR変化比が有意に改善することが認められた(検証的解析結果)。(Ⅴ.5.(4)1)

4. 重大な副作用として、貧血、過敏症があらわれることがある。主な副作用として(5%以上)、頭痛、浮腫/体液貯留が報告されている。(Ⅷ.8.(1)、Ⅷ.8.(2))

詳細は、電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

本剤はマシテンタン10mgとタダラフィル40mgを配合したフィルムコーティング錠である。(Ⅳ.1、Ⅳ.2)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・患者向け資料：患者用指導箋 ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド (いずれも「XⅢ.備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (令和6年11月19日 保医発1119第11号) (「X.14.保険給付上の注意」の項参照)

(2025年9月26日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・低血圧 ・貧血、ヘモグロビン減少 ・肝機能障害 ・催奇形性 ・肺静脈閉塞性疾患(PVOD)を有する患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・月経障害(主に出血) ・卵巣嚢胞 ・精巣障害及び男性不妊症 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資料(「ユバンシ®配合錠を服用される方へ(患者用指導箋)」)の作成と提供 ・医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と提供

(2024年11月25日時点)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ユバンシ®配合錠

(2)洋名

Yuvanci® Combination Tablets

(3)名称の由来

「Yu」は「you」(個別化)、「VANCI」は「moving forward/advancing in life.」(人生において前進する・進歩するさま)を指す。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

マシテンタン(JAN)

タダラフィル(JAN)

(2)洋名(命名法)

Macitentan(JAN)

macitentan(INN)

Tadalafil(JAN)

tadalafil(INN)

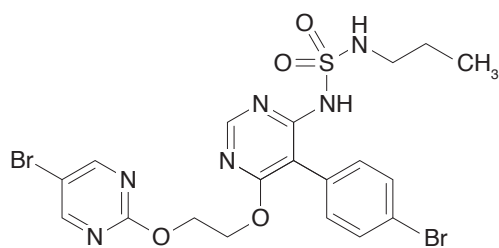
(3)ステム(Stem)

[マシテンタン] エンドセリン受容体拮抗薬：-entan

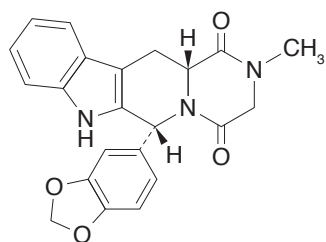
[タダラフィル] 血管拡張作用を持つホスホジエステラーゼPDE5阻害剤：-afil

3. 構造式又は示性式

[マシテンタン]



[タダラフィル]



4. 分子式及び分子量

[マシテンタン] 分子式: $C_{19}H_{20}Br_2N_6O_4S$

分子量: 588.27

[タダラフィル] 分子式: $C_{22}H_{19}N_3O_4$

分子量: 389.40

5. 化学名(命名法)又は本質

[マシテンタン] *N*-[5-(4-Bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}pyrimidin-4-yl]-*N'*-propylsulfuric diamide(JAN)

[タダラフィル] (6*R*,12*aR*)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole-1,4-dione(JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: ACT-064992D

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

[マシテンタン] 白色の結晶性の粉末である。

[タダラフィル] 白色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解性

[マシテンタン]

ジクロロメタンに極めて溶解やすく、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフランに溶解やすく、アセトン、アセトニトリル及び酢酸エチルにやや溶解やすく、メタノール及びエタノールに溶けにくく、イソプロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

[タダラフィル]

ジメチルスルホキシドに溶解やすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

2) 各種pH溶媒に対する溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

[マシテンタン] 相対湿度95%において、質量増加率は0.2%以下であり、吸湿性は認められなかった。

[タダラフィル] 該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

[マシテンタン] 融点: 135℃

[タダラフィル] 融点: 303~306℃

(5) 酸塩基解離定数

[マシテンタン] pKa=6.2

[タダラフィル] 該当資料なし

(6) 分配係数

[マシテンタン] 2.9(オクタノール/pH7.4緩衝液)

[タダラフィル] 2.89(1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

[マシテンタン] 該当資料なし

[タダラフィル] 該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

[マシンテンタン]

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30°C、65%RH	二重の低密度ポリエチレン袋/ 乾燥剤+スチール缶	60カ月	規格内	
加速試験	40°C、75%RH	二重の低密度ポリエチレン袋/ 乾燥剤+スチール缶	6カ月	規格内	
苛酷試験	温度	100°C	ガラス瓶(開栓又は施栓)	48時間	規格内
	湿度	60°C、80%RH	ガラス瓶(開栓又は施栓)	7日間	規格内
	光	120万lux・hr、200watt hr/m ²	無色透明な石英ガラス製フラスコ(施栓)	—	規格内

試験項目：外観、類縁物質、水分、粒度分布*、微生物限度*、含量

*長期保存試験、加速試験のみ実施

強制分解による生成物

- ・各pH緩衝液に0.08%濃度に溶解し、60°Cで1時間加温したところ、酸性側で加水分解により生じる分解物が生成した。また、pH1及びpH11において、未同定の分解物がそれぞれ認められた。
- ・メタノール/30%過酸化水素の混液(24:1)を用いて0.15%濃度に溶解し、暗所と直射日光下で24時間放置したところ、過酸化水素存在下で未同定の分解物が認められた。

[タダラフィル]

試験	保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30°C、65%RH	白色LDPE袋+黒色PE袋+ HDPEコンテナ	60カ月	規格内
加速試験	40°C、75%RH		6カ月	規格内
苛酷試験	曝光	無包装	総照度120万lux・hr以上	規格内

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

[マシンテンタン] 確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー
定量法：液体クロマトグラフィー

[タダラフィル] 確認試験法：赤外吸収スペクトル、高速液体クロマトグラフィー、旋光度
定量法：高速液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

性状・剤形	白色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	15	7	4.7	0.4233

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、ブリスターシート

表示内容：MT 1040

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ユバンシ配合錠
有効成分	(1錠中) マシテンタン10mg、タダラフィル40mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート80、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、タルク

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

6. 製剤の各種条件下における安定性⁴⁾

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験 ^{*1}	30℃、75%RH	両面アルミブリスター包装品	24カ月	規格内
加速試験 ^{*2}	40℃、75%RH		6カ月	規格内
苛酷試験(光)	曝光	無包装	総照度120万lux・hr以上	規格内

*1 試験項目：性状、分解生成物、溶出性、水分、含量、微生物限度(微生物限度は1ロットのみ実施)

*2 試験項目：性状、分解生成物、溶出性、水分、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

[マシテンタン]

試験法：日局溶出試験法のパドル法

[タダラフィル]

試験法：日局溶出試験法のパドル法

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

30錠[10錠(ブリスター)×3]

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

アルミブリスター包装：ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 肺動脈性肺高血圧症

(解説)

本剤の配合成分であるマシテンタン及びタダラフィルの既承認の効能又は効果、並びに本剤の外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験(海外第I相試験:67896062PAH1006試験)及びPAH患者を対象とした臨床試験[国際共同第III相試験:AC-077A301試験(A DUE試験)]の結果に基づき設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤を肺動脈性肺高血圧症の第一選択薬としないこと。
- 5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の可否を検討すること。
- 5.3 原則として、マシテンタン10mg1日1回及びタダラフィル40mg1日1回による併用治療を受けている場合に、本剤の使用を検討すること。
- 5.4 WHO機能分類クラスIにおける有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

- 5.1、5.3 成分と用量が固定された配合剤であるため、副作用の原因特定及び副作用への処置の観点から第一選択薬とすることは適切ではないと考えられるため設定した。また、本剤の主たる使用方法として、マシテンタン及びタダラフィル各単剤の併用療法からの切り替え、又は各単剤療法からの治療強化を目的とした切り替えが想定されるが、マシテンタン10mg又はタダラフィル40mgの単独療法を受けている患者の中には各単剤の添付文書で慎重に投与すべきとされている患者など、マシテンタン10mg+タダラフィル40mgを一定期間投与し、併用投与時の忍容性を確認した上で本剤の投与を開始すべき患者も含まれることが考えられる。本剤の投与対象については、原則としてマシテンタン10mg+タダラフィル40mgを一定期間投与し、忍容性が確認されたPAH患者とすることが適切と考えられるため設定した。
- 5.2 PAH治療に関する一般的な注意事項として、最新の治療ガイドラインを参考に投与の可否を検討することを記載した。
- 5.4 国際共同第III相試験[AC-077A301試験(A DUE試験)]において世界保健機関(WHO)機能分類クラスIの患者は除外されていることから設定した。なお、同試験ではWHO機能分類クラスIVの患者も除外されているため、これらの患者に対する本剤の有効性及び安全性は評価できていないが、本剤の薬物動態はマシテンタン及びタダラフィル各単剤併用時の薬物動態と類似していること、両単剤共にWHO機能分類クラスIVの患者における有効性及び安全性が確立されていることから、本剤はWHO機能分類クラスIVの患者に対しても両単剤併用時と同程度の有効性及び安全性を見込むことができ、WHO機能分類クラスIVの患者における有効性及び安全性は確立されていると考えた。また、海外肺高血圧症治療ガイドライン(2022ESC/ERS)²⁾では、特発性PAH、遺伝性PAH、薬物誘発性PAHで死亡リスクのある患者において、初期併用療法としてPDE5阻害剤、ERAに加え、プロスタサイクリン静注/皮下注による併用治療を考慮すべきとされている。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の配合成分であるマシテンタン及びタダラフィルの成人PAH患者に対する既承認の用法及び用量は、それぞれ「通常、成人には、マシテンタンとして10mgを1日1回経口投与する。」及び「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」であり、日本及び海外で同一である。

本剤の海外第I相試験(67896062PAH1006試験)の結果から、本剤はマシテンタン10mg及びタダラフィル40mg各単剤の併用投与と生物学的に同等であることが示された。また、国際共同第III相試験[AC-077A301試験(A DUE試験)]の結果、本剤のPAH患者に対する有効性及び安全性が確認され、全体集団と日本人集団との間で有効性及び安全性に明らかな差は認められなかった。

以上より、本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。」とした。

なお、海外第I相試験(67896062PAH1006試験)の結果から、本剤投与後のマシテンタン及びタダラフィルの薬物動態(PK)に対して、食事は臨床的に問題となる影響を与えないことが確認されたことから、食事に関する制限は設けなかった。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験名	試験デザイン	対象	用法及び用量・投与期間	試験の目的	区分
海外第I相 67896062PAH1006 試験 ⁵⁾	単施設 ランダム化 非盲検 2期クロスオーバー 単回投与試験	グループ1 (生物学的同等性): 健康成人46例	マシテンタン/タダラフィルとして本剤又はマシテンタン10mg及びタダラフィル40mg(単剤併用)を空腹時に単回経口投与	生物学的同等性	◎
		グループ2 (食事の影響): 健康成人16例	本剤を食後(高脂肪食)又は空腹時に単回経口投与	食事の影響	
国際共同第III相 AC-077A301試験 (A DUE試験) ^{6,7)}	多施設共同 アダプティブ ランダム化 非盲検期を有する 二重盲検実薬対照 並行群間試験	PAH患者186例 (日本人8例)	二重盲検期: 本剤 ^{**1} 、マシテンタン10mg又はタダラフィル40mg ^{**1} を、1日1回16週間投与 非盲検期: 二重盲検期を完了した患者に、本剤1錠を1日1回24カ月間投与 ^{**2}	有効性 安全性	◎

◎: 評価資料

※1 二重盲検期の治験薬投与開始後2週間でタダラフィルを漸増し、その後維持投与した。

※2 二重盲検期にマシテンタン単剤群に割り付けられた患者は、非盲検期の治験薬投与開始後2週間でタダラフィルを漸増し、その後維持投与した。

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験[AC-077A301試験(A DUE試験)、日本人を含む海外データ]^{6,7)}

目的	PAH患者を対象に、マシテンタン10mg単剤投与及びタダラフィル40mg単剤投与それぞれに対する本剤の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	非盲検期を有する多施設共同、アダプティブ、ランダム化、二重盲検実薬対照、並行群間試験
対象	PAH患者186例(うち、日本人患者8例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・18歳以上・WHO機能分類クラスⅡ又はⅢでPAHと診断された患者・WHO第1群肺高血圧症の以下のいずれかに該当するPAH： 特発性PAH、遺伝性PAH、薬物・毒物誘発性PAH、各種疾患に伴うPAH[結合組織病、HIV感染症、門脈圧亢進症、体肺静脈シャント手術を伴う先天性心疾患(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症)で、外科的修復後1年以上経過した右心カテーテル検査で持続性肺高血圧症と診断された患者]・ランダム化前5週間以内に評価された安静時血行動態評価によりPAHと診断された患者： 平均肺動脈圧(mPAP)25mmHg以上、かつ肺動脈楔入圧(PAWP)又は左室拡張末期圧(LVEDP)15mmHg以下、かつPVRが3Wood unit以上(すなわち240dyn.sec/cm⁵以上)・特発性PAH、遺伝性PAH、薬物・毒物誘発性PAHで血管反応性試験の陰性例(診断時に血管反応性試験が実施されなかった患者の場合、3カ月以上PAH治療を受けており、PAH治療導入後少なくとも3カ月後の血行動態評価によりPAHと診断された患者は組み入れ可)・ベースラインの右心カテーテル検査の3カ月以上前から、ERA又はPDE5阻害剤の単剤療法を次の規定用量内(1日総投与量)で安定投与中、又はPAHの治療歴がない患者： ボセンタン250mg、マシテンタン10mg、アンプリセンタン10mg、シルデナフィル60～120mg^{注1)}、タダラフィル40mg、バルデナフィル10mg^{注2)}・スクリーニング時の6分間歩行距離(6MWD)が100m以上450m以下の患者 注1)国内承認用量60mg/日 注2)肺動脈性肺高血圧症治療薬としては国内未承認
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・治験薬投与開始前3カ月以内に、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬、L-アルギニン、プロスタノイド又はプロスタサイクリン受容体作動薬(経口、吸入、点滴を含む)の投与を受けた患者・治験薬投与開始前3カ月以内にERA及びPDE5阻害剤の併用療法を受けた患者、又はERA及びPDE5阻害剤の併用療法に不耐容の既往がある患者・治験薬投与開始前1カ月以内に強いCYP3A4誘導剤、強いCYP3A4阻害剤、又は中程度のCYP3A4/CYP2C9阻害剤の投与を受けた患者、又は中程度のCYP3A4阻害剤と中程度のCYP2C9阻害剤の併用投与を受けた患者・ドキサゾシンの投与を受けている患者・硝酸剤の定期的又は間欠的投与を受けている患者・右心カテーテル検査又は治験薬投与開始前1週間以内に利尿薬の投与開始又は用量が変更された患者・スクリーニング時のBMI>40kg/m²の患者・以下の駆出率の保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)の危険因子がスクリーニング時に3つ以上ある患者： BMI>30kg/m²、糖尿病(種類を問わず)、本態性高血圧(コントロールの良・不良を問わず)、冠動脈疾患(安定狭心症の既往歴、冠動脈狭窄50%以上、心筋梗塞の既往歴、冠動脈バイパス術/冠動脈ステント留置術の既往あるいは予定)・スクリーニング前に、中等度又は重度の閉塞性肺疾患、あるいは中等度又は重度の拘束性肺疾患の既往がある患者・臨床的に重大な大動脈弁疾患又は僧帽弁疾患、心膜収縮、拘束型心筋症又はうつ血性心筋症、生命を脅かす不整脈、重大な左室機能不全、左室流出路閉塞・スクリーニング時又はランダム化時に収縮期血圧が90mmHg未満又は拡張期血圧が50mmHg未満、あるいはスクリーニング時に収縮期血圧が160mmHg超又は拡張期血圧が100mmHg超の患者・妊娠中、妊娠予定又は授乳中の患者

・患者をベースライン時のPAH治療（未治療、ERA既治療、PDE5阻害剤既治療）で層別化して本剤群、マシテンタン単剤群又はタダラフィル単剤群に以下の比でランダム化し、16週間を二重盲検期として下表の用量にて1日1回投与した。

患者の割付け

未治療患者 本剤群：マシテンタン単剤群：タダラフィル単剤群＝2：1：1
 ERA既治療患者 本剤群：マシテンタン単剤群＝2：1
 PDE5阻害剤既治療患者 本剤群：タダラフィル単剤群＝2：1

二重盲検期の試験薬の用量

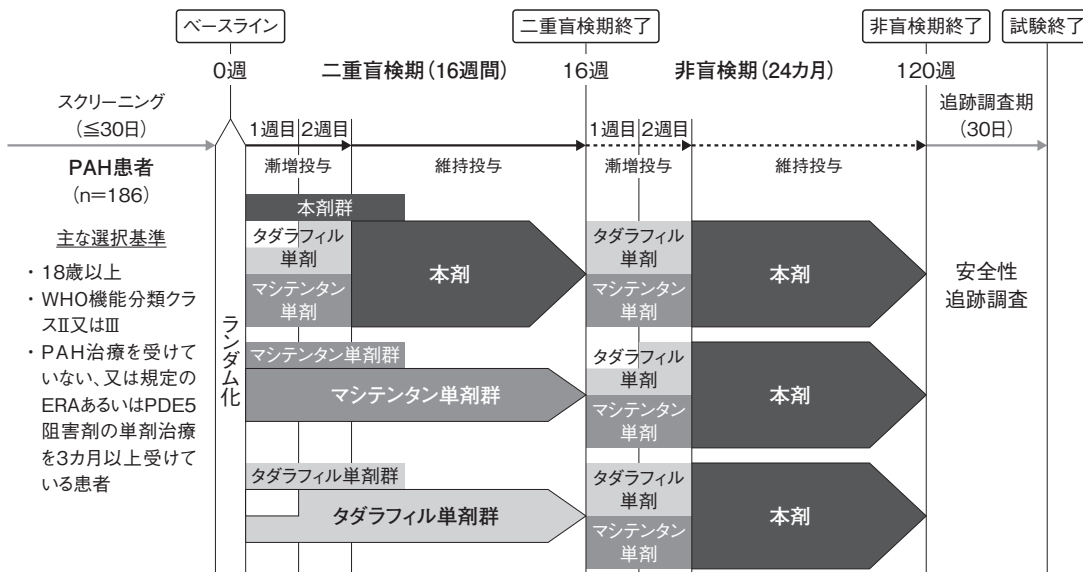
	本剤群	マシテンタン単剤群	タダラフィル単剤群
漸増投与1週目 ^{※1}	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 1錠 タダラフィルプラセボ 1錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィルプラセボ 2錠	マシテンタンプラセボ 1錠 タダラフィル20mg 1錠 タダラフィルプラセボ 1錠
漸増投与2週目	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィルプラセボ 2錠	マシテンタンプラセボ 1錠 タダラフィル20mg 2錠
維持投与	マシテンタンプラセボ 1錠 タダラフィルプラセボ 2錠 本剤 1錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィルプラセボ 2錠 本剤プラセボ 1錠	マシテンタンプラセボ 1錠 タダラフィル20mg 2錠 本剤プラセボ 1錠

投与方法

※1 本剤群又はタダラフィル単剤群で、ベースライン時に事前に規定した範囲内のPDE5阻害剤（タダラフィル40mg/日、シルデナフィル60～120mg/日^{注1}又はバルデナフィル^{注2}10mg/日）を服用していた患者には、漸増投与せず試験薬初回投与日からタダラフィル40mgを投与した。

注1)国内承認用量60mg/日 注2)肺動脈性肺高血圧症治療薬としては国内未承認

A DUE試験の試験デザイン



【タダラフィル20mgの用法及び用量】

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。

	<p>・二重盲検期を完了した患者は、24カ月間の非盲検期に移行し、下表のとおり治験薬を投与した。</p> <p style="text-align: center;">非盲検期の治験薬の用量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 25%;">本剤群</th> <th style="width: 25%;">マシテンタン単剤群</th> <th style="width: 35%;">タダラフィル単剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>漸増投与1週目^{※2}</td> <td>マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠</td> <td>マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 1錠 タダラフィルプラセボ 1錠</td> <td>マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠</td> </tr> <tr> <td>漸増投与2週目</td> <td>マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠</td> <td>マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠</td> <td>マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠</td> </tr> <tr> <td>維持投与</td> <td>本剤 1錠</td> <td>本剤 1錠</td> <td>本剤 1錠</td> </tr> </tbody> </table> <p>※2 二重盲検期からの盲検性を維持するために、全患者で単剤の併用投与から開始した。二重盲検期に本剤群又はタダラフィル単剤群にランダム化され、タダラフィル40mg投与を完了した患者は、非盲検期の治験薬初回投与日からマシテンタン10mg及びタダラフィル40mgを投与した。</p>		本剤群	マシテンタン単剤群	タダラフィル単剤群	漸増投与1週目 ^{※2}	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 1錠 タダラフィルプラセボ 1錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠	漸増投与2週目	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠	維持投与	本剤 1錠	本剤 1錠	本剤 1錠
	本剤群	マシテンタン単剤群	タダラフィル単剤群														
漸増投与1週目 ^{※2}	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 1錠 タダラフィルプラセボ 1錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠														
漸増投与2週目	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠	マシテンタン10mg 1錠 タダラフィル20mg 2錠														
維持投与	本剤 1錠	本剤 1錠	本剤 1錠														
主要評価項目 (検証的 解析項目)	<p>・二重盲検期終了時(投与16週後)の肺血管抵抗(PVR)のベースラインからの変化比 (PVR変化比: 二重盲検期終了時のPVR/ベースラインのPVR)</p>																
副次評価項目	<p>・二重盲検期終了時の6MWDのベースラインからの変化量</p> <p>・二重盲検期終了時のPAH-SYMPACT[®]の心肺症状及び心血管症状ドメインスコアのベースラインからの変化量</p> <p>・ベースライン時と比較し二重盲検期終了時のWHO機能分類の悪化が認められない患者の割合</p> <p>※PAH-SYMPACT[®]は、米国食品医薬品局(FDA)の患者報告アウトカムガイダンスに厳密に従って開発されたPAH初の患者報告アウトカム評価尺度である。</p>																
その他の 有効性 評価項目	<p>・二重盲検期終了時の肺血行動態パラメータ[平均右房圧(mRAP)、平均肺動脈圧(mPAP)、心係数、1回拍出係数(SVI)、混合静脈血酸素飽和度(SvO₂)、及び心拍出量(CO)]のベースラインからの変化量</p> <p>・二重盲検期終了時に右房圧8mmHg以下を達成した患者の割合</p> <p>・二重盲検期終了時のNT-proBNPのベースラインからの変化比</p> <p>・非盲検期終了時の6MWDのベースラインからの変化量[※] 等</p> <p>※本資料の有効性の項では、全例が半年間の治験薬投与を完了した時点までに得られた結果を記載した。16週間の二重盲検期を完了した患者は、24カ月間の非盲検期に移行し、全ての患者に非盲検下で本剤を投与した。</p>																
安全性評価項目	有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡、臨床検査値、バイタルサイン 等																
解析計画	<p>解析時期</p> <p>・有効性又は無効性が大きい場合の早期試験中止、もしくはアダプティブな症例数再推定を目的として、約100例(事前に計画された患者数の約59%に相当)が二重盲検期終了時の評価を完了、又はその評価前に試験を中止した時点で中間解析を実施することとした。</p> <p>・二重盲検期の最終解析は、全ての患者が16週時に達した時点又は中止した時点で実施することとした。</p> <p>・全投与期間(二重盲検期+非盲検期)の最終解析は、全ての患者が非盲検期を完了した時点で実施することとした。</p> <p>解析対象集団</p> <p>・有効性解析対象集団は、いずれかの投与群にランダム化され、治験薬を1回以上投与された全患者(FAS)とした。</p> <p>・有効性は、本剤群とマシテンタン単剤群及びタダラフィル単剤群をそれぞれ比較することとし、本剤群とマシテンタン単剤群の比較は未治療及びERA既治療患者集団、本剤群とタダラフィル単剤群の比較は未治療及びPDE5阻害剤既治療患者集団を評価対象とした。</p> <p>・安全性解析対象集団は、二重盲検期に治験薬を1回以上投与された全患者とした。</p> <p>・全投与期間の安全性は、二重盲検期に本剤群にランダム化され治験薬を1回以上投与された全患者、及び非盲検期に治験薬を1回以上投与された全患者(併合安全性解析対象集団)を対象とし、本剤群にランダム化された患者は二重盲検期及び非盲検期のデータを評価し、二重盲検期に各単剤群にランダム化された患者は非盲検期のデータ(二重盲検期ベースライン時点のデータは含む)を評価した。</p>																

<p>解析計画</p>	<p>解析方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目である二重盲検期終了時(投与16週後)のPVR変化比は、本剤群と各単剤群をそれぞれ比較するため、PVR変化比を対数変換した値に関して2種類のANCOVAモデルを適用し解析した。モデルの共変量には、ランダム割付けした投与群、対数変換したベースラインのPVR値及び層別因子(未治療、ERA既治療、PDE5阻害剤既治療)を含めた。ステージ1(中間解析データ)及びステージ2(中間解析の臨床的カットオフ以降に収集したデータ)それぞれでANCOVAモデルを適用し、本剤群と各単剤群を比較した中央値不偏推定値、調整済み繰り返し信頼限界及びステージを併合した調整P値を計算した。有意水準は、全体(中間解析及び二重盲検期最終解析)で両側5%とし、本剤群と各単剤群との比較に関する帰無仮説がいずれも棄却された場合に、本剤の優越性が検証されたものとした。治療効果は、前述のとおり算出した中央値不偏推定値(各単剤群に対する本剤群の二重盲検期終了時のPVR変化比の調整幾何平均値の比)とした。 ・ 副次評価項目は階層的検定手順を用いて、有効性主要評価項目と同じ有意水準で解析した。階層的順序は以下のとおりとし、有意差が認められなかった場合、以降の検定は行わなかった。(1)二重盲検期終了時の6MWDのベースラインからの変化量、(2)二重盲検期終了時のPAH-SYMPACT®の心肺症状ドメインスコアのベースラインからの変化量、(3)二重盲検期終了時のPAH-SYMPACT®の心血管症状ドメインスコアのベースラインからの変化量、(4)ベースライン時と比較し二重盲検期終了時のWHO機能分類の悪化が認められない患者の割合 ・ 有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、中間解析及び中間解析の臨床的カットオフ以降のP値を併合するために、事前に規定した重み付け逆正規併合法を用いて解析した。 ・ 6MWD及びPAH-SYMPACT®のドメインスコアのベースラインからの変化量について、投与群、ベースライン値、前治療の有無を共変量としたANCOVAモデルを用いて本剤群と各単剤群について解析した。 ・ WHO機能分類の悪化の有無については、中間解析では投与群、ベースラインのWHO機能分類、層別因子(未治療、ERA既治療、PDE5阻害剤既治療)を共変量とし、二重盲検期最終解析では投与群のみを共変量とした精確ロジスティック回帰分析を行った。 ・ 肺血行動態パラメータは、二重盲検期終了時のベースラインからの変化量を記述統計学によりまとめた。 ・ NT-proBNPの変化比は、対数変換した実測値のみを用いてANCOVAモデルを適用し解析した。 ・ 主要評価項目及び副次評価項目について、部分集団別(米国内外、地域、ベースラインのWHO機能分類、年齢、性別、人種)、及び前治療別のサブグループ解析を事前に計画した。安全性について、人種等のサブグループ解析を事前に計画した。 ・ 非盲検期の有効性評価項目については、統計学的検定は行わず記述的に解析した。
<p>有効性評価</p>	<p>中間解析(解析対象:100例、二重盲検期間16週)の結果、安全性の懸念は特定されず、事前に規定した有効性の閾値を超えたことから、独立データモニタリング委員会の勧告に基づき更なる患者の募集を中止し、この時点までに組み入れられた患者は試験を継続した。</p> <p>以下に、二重盲検期の全体集団(日本人含む)及び日本人集団の結果を記載する。また、非盲検期を含む全体集団(日本人含む)の結果*を記載する。</p> <p>*本資料の有効性の項では、全例が半年間の治験薬投与を完了した時点までに得られた結果を記載した。16週間の二重盲検期を完了した患者は、24カ月間の非盲検期に移行し、全ての患者に非盲検下で本剤を投与した。</p> <p>解析対象例数</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬が1回以上投与された患者(FAS)は186例で、二重盲検期の割付けは、本剤群107例、マシテンタン単剤群35例、タダラフィル単剤群44例であった。 ・ 186例中、日本人は8例(本剤群6例、マシテンタン単剤群1例、タダラフィル単剤群1例)で、前治療別では本剤群は未治療5例、ERA既治療1例、マシテンタン単剤群はERA既治療1例、タダラフィル単剤群はPDE5阻害剤既治療1例であった。 ・ 186例の全投与期間での内訳(二重盲検期/非盲検期の投与薬剤別)は、本剤/本剤群107例、マシテンタン単剤/本剤群35例、タダラフィル単剤/本剤群44例であった。

【二重盲検期最終解析】

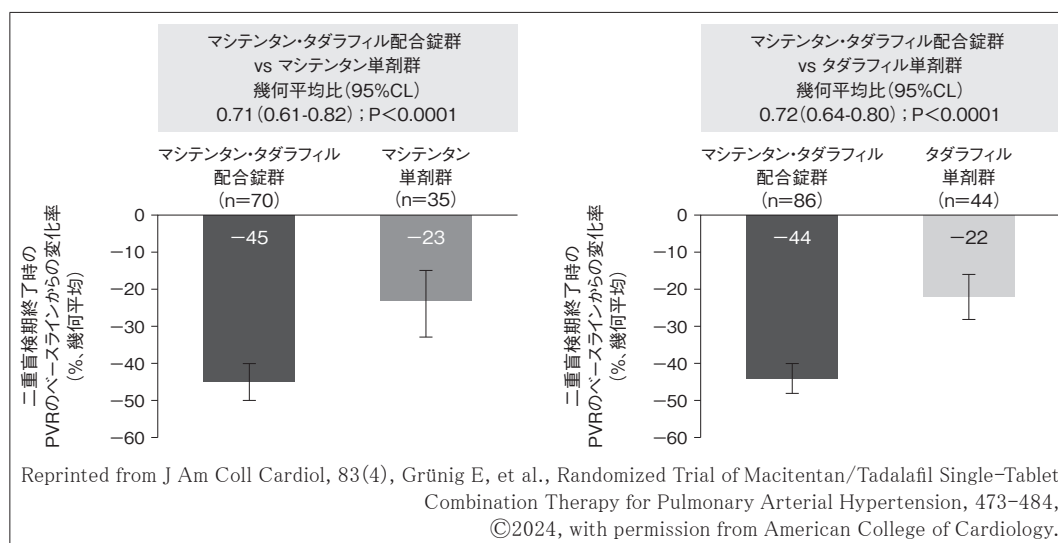
・主要評価項目：二重盲検期終了時のPVRのベースラインからの変化比(検証的解析結果)

PVRは全群でベースラインから二重盲検期終了時(投与16週後)までに減少し、マシテンタン単剤群[23%減少、二重盲検期終了時のPVRに対するベースラインのPVRの変化比の幾何平均値(以下、幾何平均比)：0.77、95%信頼限界(以下、CL)：0.69～0.87]及びタダラフィル単剤群(22%減少、幾何平均比：0.78、95%CL：0.72～0.84)、未治療及びERA既治療患者集団の本剤群(45%減少、幾何平均比：0.55、95%CL：0.50～0.60)及び未治療及びPDE5阻害剤既治療患者集団の本剤群(44%減少、幾何平均比：0.56、95%CL：0.52～0.60)であった。

治療効果は、本剤群対マシテンタン単剤群の比較で0.71(29%減少、調整済み繰り返し95%CL：0.61～0.82、調整P<0.0001、ANCOVA)、本剤群対タダラフィル単剤群の比較で0.72(28%減少、調整済み繰り返し95%CL：0.64～0.80、調整P<0.0001、ANCOVA)であった。

各単剤群との比較のいずれにおいても本剤群でPVRが有意に改善したことから、各単剤療法に対する本剤の優越性が検証された。

PVRのベースラインからの変化(二重盲検期終了時、FAS)



有効性評価

※図中のマシテンタン・タダラフィル配合錠群は、本剤群を示す。

	全体集団			
	未治療及びERA既治療患者集団		未治療及びPDE5阻害剤既治療患者集団	
	本剤群 (n=70)	マシテンタン 単剤群 (n=35)	本剤群 (n=86)	タダラフィル 単剤群 (n=44)
ベースラインのPVR 平均値±標準偏差	834.3 ±630.93	815.9 ±401.22	884.7 ±640.34	802.1 ±551.98
二重盲検期終了時のPVR 平均値±標準偏差	457.3 ±329.29*1	665.8 ±381.88*2	513.2 ±359.25*3	640.3 ±378.48*4
二重盲検期終了時のベースラインからの PVR変化比 幾何平均値 (幾何CV) [95%CL]	0.55 (0.405) [0.50～0.60]	0.77 (0.344) [0.69～0.87]	0.56 (0.366) [0.52～0.60]	0.78 (0.255) [0.72～0.84]
治療効果：調整幾何平均比 (中央値不偏推定値) [※] [調整済み繰り返しCL] 調整両側併合P値	0.71 [0.61～0.82] <0.0001		0.72 [0.64～0.80] <0.0001	

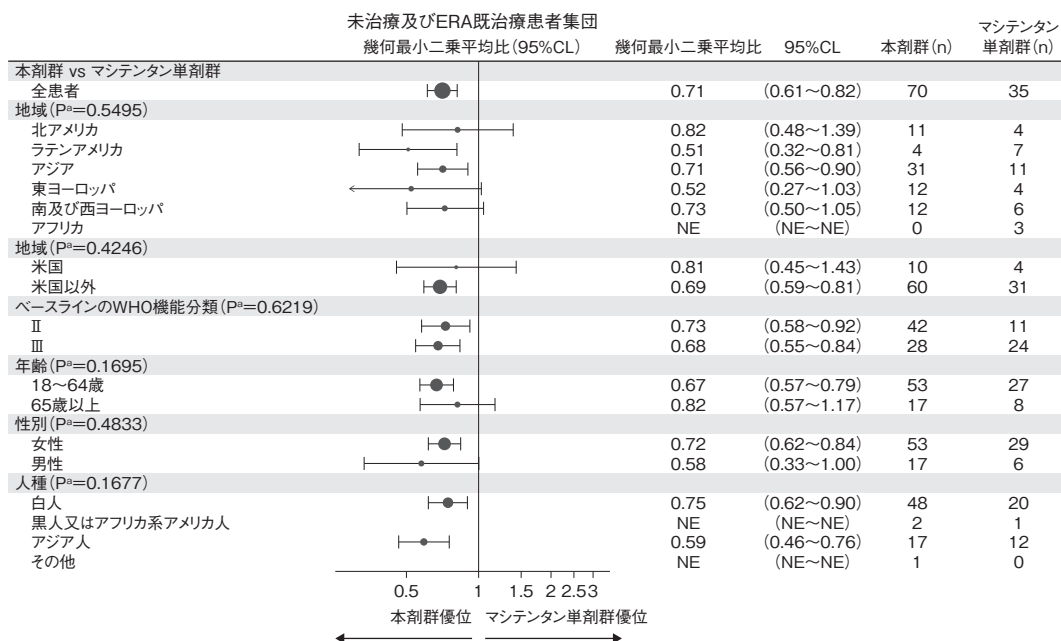
PVR：dyn.sec/cm⁵ *1：n=58、*2：n=34、*3：n=75、*4：n=41

※二重盲検期終了時のPVRのベースラインからの変化比の対数値を応答変数、投与群、ベースラインのPAH治療を固定効果、ベースラインのPVRの対数値を共変量としたANCOVAモデルを、中間解析前後のデータそれぞれに対して適用し、両結果を統合することにより、治療効果[中央値不偏推定値(調整済み繰り返しCL)]及びP値を算出した。

CV：変動係数、CL：信頼限界

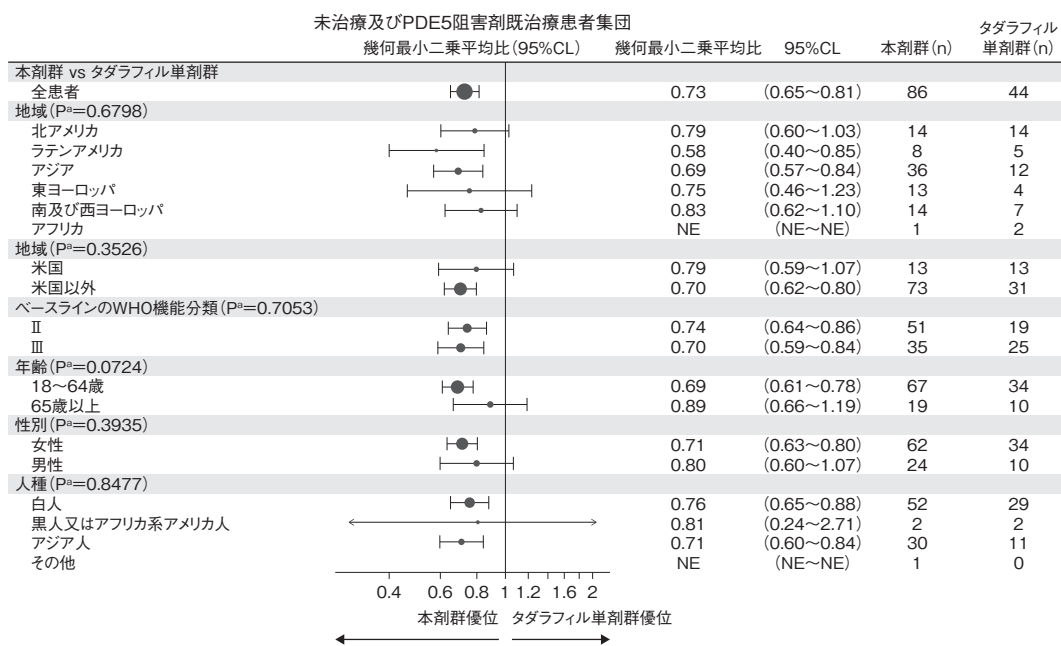
- 二重盲検期終了時のPVRのベースラインからの変化比(主要評価項目)のサブグループ解析: 部分集団別部分集団別のPVR変化比は以下のとおりであった。

●未治療及びERA既治療患者集団におけるPVR変化比(二重盲検期終了時、FAS)



有効性評価

●未治療及びPDE5阻害剤既治療患者集団におけるPVR変化比(二重盲検期終了時、FAS)



a: 交互作用P値は、PVR変化比を対数変換した値に関して適用した2種類のANCOVAモデルから得られた。モデルの共変量には、ランダム割付けした投与群、層別因子(未治療、ERA既治療、PDE5阻害剤既治療)、部分集団、部分集団と治療間の交互作用及び対数変換したベースラインPVR値を含めた。名目上のP値。

CL: 信頼限界、NE: 推定不能

- 二重盲検期終了時のPVRのベースラインからの変化比(主要評価項目)のサブグループ解析: 前治療別前治療別のPVR変化比は以下のとおりであった。

前治療別のPVRのベースラインからの変化(二重盲検期終了時、FAS)

	全体集団						
	未治療患者集団			ERA既治療患者集団		PDE5阻害剤既治療患者集団	
	マシテンタン単剤群 (n=24)	本剤群 (n=49)	タダラフィル単剤群 (n=25)	本剤群 (n=21)	マシテンタン単剤群 (n=11)	本剤群 (n=37)	タダラフィル単剤群 (n=19)
ベースラインのPVR 平均値±標準偏差	897.3 ±350.86	830.6 ±655.36	923.2 ±659.85	842.7 ±585.19	638.1 ±462.06	956.3 ±621.47	642.7 ±316.43
二重盲検期終了時のPVR 平均値±標準偏差	667.2 ±328.37* ¹	421.6 ±321.19* ²	705.3 ±450.21* ³	551.1 ±342.23* ⁴	662.8 ±493.99	629.9 ±375.78* ⁵	557.3 ±248.47* ⁶
二重盲検期終了時のベースラインからのPVR変化比 幾何平均値(幾何CV) [95%CL]	0.70 (0.354) [0.60~0.81]	0.51 (0.394) [0.45~0.56]	0.75 (0.268) [0.67~0.83]	0.66 (0.362) [0.56~0.78]	0.96 (0.174) [0.86~1.08]	0.64 (0.270) [0.59~0.70]	0.82 (0.233) [0.73~0.91]
調整幾何平均比 (vs マシテンタン単剤群) ^{*1,2} [95%CL] 名目上のP値	0.70 [0.58~0.84] 0.0002		—	0.68 [0.53~0.86] 0.0025		—	
調整幾何平均比 (vs タダラフィル単剤群) ^{*1,2} [95%CL] 名目上のP値	—	0.66 [0.56~0.78] <0.0001		—		0.81 [0.70~0.94] 0.0066	

有効性評価

PVR: dyn.sec/cm⁵ *1: n=23、*2: n=42、*3: n=23、*4: n=16、*5: n=33、*6: n=18

※1 各単剤群に対する本剤群の二重盲検期終了時のPVR変化比の調整幾何平均値の比、すなわち治療効果を示す。この値は、各単剤群と比較した本剤群のベースラインからのPVRの相対的減少率を示しており、1未満の場合は本剤群の方が有効性が高いことを意味する。

※2 PVR変化比を対数変換した値に関して2種類のANCOVAモデルを適用し解析した。モデルの共変量には、ランダム割付けした投与群、対数変換したベースラインPVR値を含めた。

CV: 変動係数、CL: 信頼限界

- 二重盲検期終了時のPVRのベースラインからの変化比(主要評価項目)のサブグループ解析:日本人集団
日本人集団の本剤群(未治療及びERA既治療)のベースラインに対する二重盲検期終了時(投与16週後)のPVR変化比の幾何平均値(95%CL)は0.51(0.35~0.73)であり、マシテンタン単剤群1例のベースラインに対する二重盲検期終了時のPVR変化比は1.06であった。
本剤群(未治療及びPDE5阻害剤既治療)のベースラインに対する二重盲検期終了時のPVR変化比の幾何平均値(95%CL)は0.50(0.31~0.81)であり、タダラフィル単剤群1例のベースラインに対する二重盲検期終了時のPVR変化比は0.85であった。

日本人集団におけるPVRのベースラインからの変化(二重盲検期終了時)

	日本人集団			
	未治療及びERA既治療患者集団		未治療及びPDE5阻害剤既治療患者集団	
	本剤群 (n=6)	マシテンタン 単剤群 (n=1)	本剤群 (n=5)	タダラフィル 単剤群 (n=1)
ベースラインのPVR 平均値±標準偏差	458.6 ±219.26	461.4	497.8 ±220.37	949.7
二重盲検期終了時のPVR 平均値±標準偏差	224.5 ±118.78*1	489.5	244.4 ±127.22*2	810.0
二重盲検期終了時のベースラインからの PVR変化比 幾何平均値 (幾何CV) [95%CL]	0.51 (0.362) [0.35~0.73]	1.06 (NE) [NE~NE]	0.50 (0.405) [0.31~0.81]	0.85 (NE) [NE~NE]

PVR: dyn.sec/cm⁵ *1: n=5, *2: n=4
CV: 変動係数, CL: 信頼限界, NE: 推定不能

日本人集団における前治療別のPVRのベースラインからの変化(二重盲検期終了時)

	日本人集団						
	未治療患者集団			ERA既治療患者集団		PDE5阻害剤既治療患者集団	
	マシテンタン 単剤群 (n=0)	本剤群 (n=5)	タダラフィル 単剤群 (n=0)	本剤群 (n=1)	マシテンタン 単剤群 (n=1)	本剤群 (n=0)	タダラフィル 単剤群 (n=1)
ベースラインのPVR 平均値±標準偏差	—	497.8 ±220.37	—	262.6	461.4	—	949.7
二重盲検期終了時のPVR 平均値±標準偏差	—	244.4 ±127.22*1	—	145.1	489.5	—	810.0
二重盲検期終了時のベース ラインからのPVR変化比 幾何平均値 (幾何CV) [95%CL]	—	0.50 (0.405) [0.31~0.81]	—	0.55 (NE) [NE~NE]	1.06 (NE) [NE~NE]	—	0.85 (NE) [NE~NE]

PVR: dyn.sec/cm⁵ *1: n=4
CV: 変動係数, CL: 信頼限界, NE: 推定不能

有効性評価

- 副次評価項目：二重盲検期終了時の6MWDのベースラインからの変化量
マシテンタン単剤群又はタダラフィル単剤群に対する本剤群の治療効果(二重盲検期終了時の6MWDのベースラインからの変化量の群間差)はそれぞれ16.04m(調整済み繰り返しCL：-17.0~49.08m、調整P=0.3802、ANCOVA)及び25.37m(調整済み繰り返しCL：-0.93~51.59m、調整P=0.0591、ANCOVA)であった。
各単剤群に対する本剤群の有意差が認められなかったため、事前に規定した階層的検定が終了した。

6MWDのベースラインからの変化(二重盲検期終了時、FAS)

有効性評価

	全体集団			
	未治療及び ERA既治療患者集団		未治療及び PDE5阻害剤既治療患者集団	
	本剤群 (n=70)	マシテンタン 単剤群 (n=35)	本剤群 (n=86)	タダラフィル 単剤群 (n=44)
ベースラインの6MWD 平均値±標準偏差	354.3 ±103.49	347.2 ±88.82	351.0 ±98.85	361.8 ±70.44
二重盲検期終了時の6MWD 平均値±標準偏差	413.6 ±103.21* ¹	383.2 ±88.56* ²	398.3 ±103.91* ³	381.1 ±78.00* ⁴
二重盲検期終了時のベースラインからの 6MWD変化量 平均値±標準偏差	52.9 ±88.23	38.5 ±70.42	43.4 ±78.03	15.9 ±45.04
治療効果：調整群間差 (中央値不偏推定値)* [調整済み繰り返しCL] 調整両側併合P値(多重調整あり)	16.04 [-17.0~49.08] 0.3802		25.37 [-0.93~51.59] 0.0591	

6MWD：m *1：n=61、*2：n=33、*3：n=79、*4：n=41

※投与群、ベースラインのPAH治療を固定効果、ベースラインの6MWDを共変量としたANCOVAモデルを、中間解析前後のデータそれぞれに対して適用し、両結果を統合することにより、治療効果[中央値不偏推定値(調整済み繰り返しCL)]を算出した。

CL：信頼限界

- 二重盲検期終了時の6MWDのベースラインからの変化量(副次評価項目)のサブグループ解析: 前治療別前治療別の6MWDの変化は以下のとおりであった。

前治療別の6MWDのベースラインからの変化(二重盲検期終了時、FAS)

	全体集団						
	未治療患者集団			ERA既治療患者集団		PDE5阻害剤既治療患者集団	
	マシテンタン単剤群 (n=24)	本剤群 (n=49)	タダラフィル単剤群 (n=25)	本剤群 (n=21)	マシテンタン単剤群 (n=11)	本剤群 (n=37)	タダラフィル単剤群 (n=19)
ベースラインの6MWD 平均値±標準偏差	324.1 ±95.99	352.9 ±111.02	349.6 ±81.60	357.6 ±85.73	397.6 ±39.37	348.6 ±81.41	377.9 ±49.95
二重盲検期終了時の6MWD 平均値±標準偏差	362.9 ±93.98* ¹	407.2 ±113.99* ²	375.0 ±84.02* ³	431.5 ±63.46* ⁴	423.9 ±61.77	386.4 ±89.11* ⁵	389.7 ±70.20* ⁶
二重盲検期終了時のベースラインからの変化量 (vs マシテンタン単剤群) 平均値±標準偏差	44.1 ±77.18	54.1 ±94.41	—	50.2 ±73.84	26.3 ±54.06	—	—
二重盲検期終了時のベースラインからの変化量 (vs タダラフィル単剤群) 平均値±標準偏差	—	50.5 ±97.22	18.4 ±39.95	—	—	33.9 ±40.14	12.6 ±51.94
治療効果 (vs マシテンタン単剤群): 調整群間差 (最小二乗平均値)* [95%CL] 名目上のP値	20.38 [-20.3~61.08] 0.3214		—	8.49 [-41.0~57.95] 0.7279		—	
治療効果 (vs タダラフィル単剤群): 調整群間差 (最小二乗平均値)* [95%CL] 名目上のP値	—	33.04 [-5.31~71.39] 0.0902		—	25.89 [0.88~50.90] 0.0427		

6MWD: m *1: n=22、*2: n=45、*3: n=24、*4: n=16、*5: n=34、*6: n=17

※ランダム割付けた投与群、ベースラインの6MWDを共変量とする2種類のANCOVAモデルを適用し解析した。

CL: 信頼限界

有効性評価

- 二重盲検期終了時の6MWDのベースラインからの変化量(副次評価項目)のサブグループ解析:日本人集団
日本人集団における6MWDのベースラインからの変化(二重盲検期終了時)

	日本人集団			
	未治療及び ERA既治療患者集団		未治療及び PDE5阻害剤既治療患者集団	
	本剤群 (n=6)	マシテンタン 単剤群 (n=1)	本剤群 (n=5)	タダラフィル 単剤群 (n=1)
ベースラインの6MWD 平均値±標準偏差	318.8 ±89.76	338.0	349.0 ±56.97	367.0
二重盲検期終了時の6MWD 平均値±標準偏差	352.7 ±120.16	441.0	358.0 ±133.55	289.0
二重盲検期終了時のベースラインからの 6MWD変化量 平均値±標準偏差	48.7 ±99.59	103.0	27.6 ±94.10	-78.0

6MWD:m

- 副次評価項目:二重盲検期終了時(投与16週後)のPAH-SYMPACT®の心肺症状及び心血管症状ドメインスコア*のベースラインからの変化量
※PAH-SYMPACT®心肺症状及び心血管症状ドメインスコアの範囲は0~4で、スコアが高いほど症状の重症度が高いことを示す。

有効性評価

PAH-SYMPACT®の心肺症状ドメインスコア

	全体集団			
	未治療及び ERA既治療患者集団		未治療及び PDE5阻害剤既治療患者集団	
	本剤群 (n=70)	マシテンタン 単剤群 (n=35)	本剤群 (n=86)	タダラフィル 単剤群 (n=44)
評価例数	66	33	81	42
ベースライン 平均値±標準偏差	0.98 ±0.538	0.95 ±0.610	0.92 ±0.551	1.03 ±0.561
二重盲検期終了時 平均値±標準偏差	0.66 ±0.538* ¹	0.82 ±0.689* ²	0.64 ±0.565* ³	0.86 ±0.552* ⁴
二重盲検期終了時の ベースラインからのPAH-SYMPACT®の 心肺症状ドメインスコア変化量 平均値±標準偏差	-0.20 ±0.394	-0.14 ±0.478	-0.15 ±0.404	-0.13 ±0.554
調整群間差(中央値不偏推定値)* [調整済み繰り返しCL]	-0.03 [-0.21~0.15]		-0.04 [-0.21~0.13]	

*1:n=50、*2:n=32、*3:n=62、*4:n=36

※ランダム割付けた投与群、ベースラインのPAH-SYMPACT®スコア及び層別因子(未治療、ERA既治療、PDE5阻害剤既治療)を共変量とするANCOVAモデルを本剤群と各単剤群の比較においてステージ1(中間解析データ)及びステージ2(中間解析のクリニカルカットオフ以降に収集したデータ)の各々に適用して算出した。

PAH-SYMPACT® 心血管症状ドメインスコア

	全体集団			
	未治療及び ERA既治療患者集団		未治療及び PDE5阻害剤既治療患者集団	
	本剤群 (n=70)	マシテンタン 単剤群 (n=35)	本剤群 (n=86)	タダラフィル 単剤群 (n=44)
評価例数	66	33	81	42
ベースライン 平均値±標準偏差	0.73 ±0.583	0.73 ±0.481	0.65 ±0.560	0.78 ±0.604
二重盲検期終了時 平均値±標準偏差	0.48 ±0.561* ¹	0.58 ±0.590* ²	0.45 ±0.546* ³	0.57 ±0.522* ⁴
二重盲検期終了時の ベースラインからのPAH-SYMPACT®の 心血管症状ドメインスコア変化量 平均値±標準偏差	-0.15 ±0.349	-0.14 ±0.473	-0.10 ±0.318	-0.18 ±0.612
調整群間差(中央値不偏推定値) [*] [調整済み繰り返しCL]	0.01 [-0.17~0.19]		0.02 [-0.15~0.19]	

*1: n=50、*2: n=32、*3: n=62、*4: n=36

※ランダム割付けた投与群、ベースラインのPAH-SYMPACT®スコア及び層別因子(未治療、ERA既治療、PDE5阻害剤既治療)を共変量とするANCOVAモデルを本剤群と各単剤群の比較においてステージ1(中間解析データ)及びステージ2(中間解析のクリニカルカットオフ以降に収集したデータ)の各々に適用して算出した。

有効性評価

- 二重盲検期終了時のPAH-SYMPACT®の心肺症状及び心血管症状ドメインスコアのベースラインからの変化量のサブグループ解析: 日本人集団
二重盲検期終了時(投与16週後)のPAH-SYMPACT®の心肺症状ドメインスコアのベースラインからの変化量(平均値)は、未治療及びERA既治療患者集団において本剤群(n=6)及びマシテンタン単剤群(n=1)でそれぞれ-0.20及び-0.14、未治療及びPDE5阻害剤既治療患者集団において本剤群(n=5)及びタダラフィル単剤群(n=1)でそれぞれ-0.18及び0.43であった。
二重盲検期終了時のPAH-SYMPACT®の心血管症状ドメインスコアのベースラインからの変化量(平均値)は、未治療及びERA既治療患者集団において本剤群(n=6)及びマシテンタン単剤群(n=1)でそれぞれ-0.15及び-0.09、未治療及びPDE5阻害剤既治療患者集団において本剤群(n=5)及びタダラフィル単剤群(n=1)でそれぞれ-0.18及び0.09であった。
- 副次評価項目: ベースライン時と比較し二重盲検期終了時(投与16週後)のWHO機能分類の悪化^{*}が認められない患者の割合(二重盲検期終了時、FAS)

		全体集団			
		未治療及び ERA既治療患者集団		未治療及び PDE5阻害剤既治療患者集団	
		本剤群 (n=70)	マシテンタン 単剤群 (n=35)	本剤群 (n=86)	タダラフィル 単剤群 (n=44)
ステージ 1* ¹	評価例数	38	18	47	22
	悪化しなかった患者、n(%)	29(76.3)	17(94.4)	41(87.2)	20(90.9)
	調整オッズ比[95%CL]	0.199[0.004~1.731]		0.987[0.082~7.743]	
ステージ 2* ²	評価例数	32	17	39	22
	悪化しなかった患者、n(%)	30(93.8)	17(100.0)	35(89.7)	21(95.5)
	調整オッズ比[95%CL]	0.765[NE~6.561]		0.436[0.008~4.935]	

※WHO機能分類がベースライン時と比較して1クラス以上増加した場合を「WHO機能分類の悪化」と定義した。

*1: ステージ1=中間解析データ

*2: ステージ2=中間解析のクリニカルカットオフ以降に収集したデータ

CL: 信頼限界、NE: 推定不能

- ・ベースライン時と比較し二重盲検期終了時のWHO機能分類の悪化が認められない患者の割合(副次評価項目)のサブグループ解析:日本人集団
ベースライン時と比較し二重盲検期終了時のWHO機能分類の悪化が認められなかった患者の割合は、未治療及びERA既治療患者集団において本剤群5/6例、未治療及びPDE5阻害剤既治療患者集団において本剤群4/5例であった。
マシテンタン単剤群及びタダラフィル単剤群の各1例は、二重盲検期終了時までにはWHO機能分類の悪化を認めなかった。
- ・その他の有効性評価項目:二重盲検期終了時の肺血行動態パラメータ(mRAP、mPAP、心係数、SVI、SvO₂、及びCO)のベースラインからの変化量及び二重盲検期終了時に右房圧8mmHg以下を達成した患者の割合
肺血行動態パラメータ(mRAP、mPAP、心係数、SVI、SvO₂、及びCO)のベースラインからの変化量及び二重盲検期終了時に右房圧8mmHg以下を達成した患者の割合を下記に示す。

二重盲検期終了時の肺血行動態パラメータ(mRAP、mPAP、心係数、SVI、SvO₂、及びCO)のベースラインからの変化量及び二重盲検期終了時に右房圧8mmHg以下を達成した患者の割合
(二重盲検期終了時、FAS)

有効性評価

	全体集団			
	未治療及びERA既治療患者集団		未治療及びPDE5阻害剤既治療患者集団	
	本剤群 (n=70)	マシテンタン単剤群 (n=35)	本剤群 (n=86)	タダラフィル単剤群 (n=44)
二重盲検期終了時における血行動態変数のベースラインからの変化量	平均値±標準偏差		平均値±標準偏差	
mRAP(mmHg)	-1.4 ±5.03	-0.3 ±5.70* ¹	-0.5 ±5.22	0.4 ±3.26* ²
mPAP(mmHg)	-9.99 ±8.64	-3.56 ±8.22* ³	-9.20 ±8.16	-2.96 ±6.14* ⁴
心係数(L/min/m ²)	0.52 ±0.58	0.16 ±0.62* ⁵	0.60 ±0.54	0.15 ±0.56* ⁶
CO(間接Fick法、L/min)	0.78 ±1.13	0.36 ±1.04* ⁷	0.94 ±1.11	0.26 ±1.14* ⁸
CO(平均熱希釈法、L/min)	1.03 ±0.87	0.20 ±1.16* ⁹	1.09 ±0.76	0.33 ±0.85* ¹⁰
SvO ₂ (%)	4.82 ±7.29	1.82 ±7.13* ¹¹	4.00 ±6.99	2.39 ±5.62* ¹²
SVI(mL/m ² /beat)	10.39 ±9.49	2.399 ±9.78* ¹³	10.13 ±7.98	3.90 ±7.96* ¹⁴
二重盲検期終了時に右房圧8mmHg以下を達成した患者の割合、n(%)	34(48.6)	22(62.9)	40(46.5)	24(54.5)
リスク比(vs 各単剤群) [95%CL]	0.8[0.5~1.2]		0.9[0.6~1.3]	

本剤群とマシテンタン単剤群の解析例数

*1:n=54と33、*3:n=58と34、*5:n=57と34、*7:n=34と16、*9:n=23と18、*11:n=54と32、*13:n=57と34

本剤群とタダラフィル単剤群の解析例数

*2:n=71と40、*4:n=75と41、*6:n=74と40、*8:n=38と24、*10:n=36と17、*12:n=71と39、*14:n=74と40

CL:信頼限界

- ・その他の有効性評価項目：二重盲検期終了時のNT-proBNPのベースラインからの変化比
NT-proBNPの低下は全群でベースラインから二重盲検期終了時(投与16週後)まで認められた。治療効果(幾何平均比)は、本剤群とマシテンタン単剤群、タダラフィル単剤群でそれぞれ0.57(95%CL:0.41~0.80、名目上のP値=0.0015、ANCOVA)、0.57(95%CL:0.42~0.77、名目上のP値=0.0003、ANCOVA)であった。

有効性評価

	全体集団			
	未治療及び ERA既治療患者集団		未治療及び PDE5阻害剤既治療患者集団	
	本剤群 (n=67)	マシテンタン 単剤群 (n=30)	本剤群 (n=84)	タダラフィル 単剤群 (n=42)
ベースラインのNT-proBNP 平均値±標準偏差	1594.4 ±3404.78	1306.6 ±1622.40	1188.8 ±1717.37	842.0 ±1148.48
二重盲検期終了時のNT-proBNP 平均値±標準偏差	317.0 ±325.05* ¹	750.0 ±948.65	489.3 ±964.75* ²	776.8 ±980.76* ³
二重盲検期終了時のベースラインからの NT-proBNP変化量 平均値±標準偏差	-950.6 ±1516.54* ⁴	-540.6 ±1109.37* ⁵	-817.6 ±1481.35* ⁶	-105.3 ±459.41* ⁷
二重盲検期終了時のベースラインからの NT-proBNP変化比 幾何平均比 (幾何CV) [95%CL]	0.38 (1.503) [0.28~0.52]	0.66 (0.788) [0.50~0.87]	0.48 (1.456) [0.37~0.62]	0.86 (0.820) [0.68~1.08]
治療効果：調整幾何平均比 (vs 各単剤群)* [95%CL] 名目上のP値	0.57 [0.41~0.80] 0.0015		0.57 [0.42~0.77] 0.0003	

NT-proBNP: ng/L *1: n=50、*2: n=68、*3: n=41、*4: n=48、*5: n=27、*6: n=66、*7: n=40

※NT-proBNP変化比を対数変換した値に関して、ランダム割付けした投与群、層別因子(未治療、ERA既治療、PDE5阻害剤既治療)、対数変換したベースラインのNT-proBNPを共変量とするANCOVAモデルを適用し解析した。

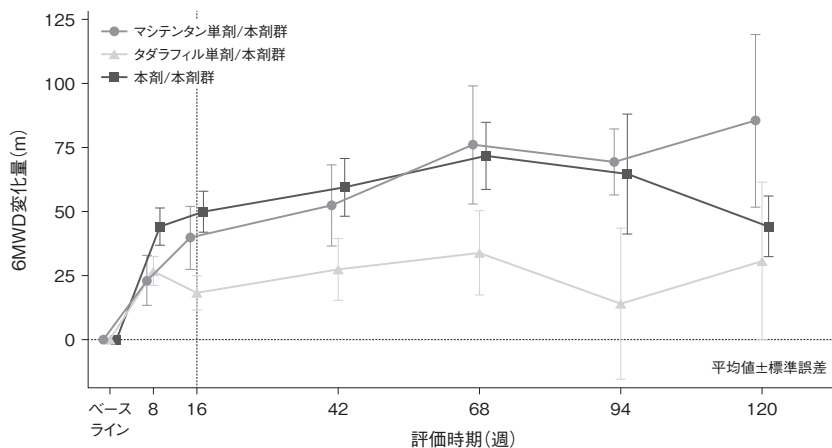
CV: 変動係数、CL: 信頼限界

【全投与期間の結果※】

※本資料の有効性の項では、全例が半年間の治験薬投与を完了した時点までに得られた結果を記載した。16週間の二重盲検期を完了した患者は、24カ月間の非盲検期に移行し、全ての患者に非盲検下で本剤を投与した。

- ・非盲検期終了時の6MWDのベースラインからの変化量

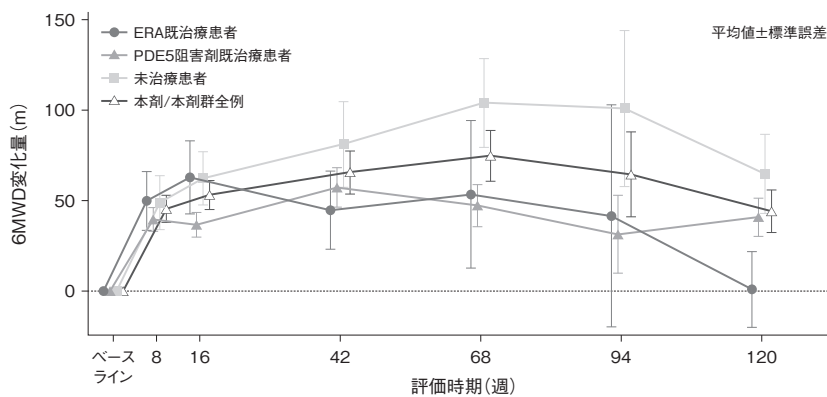
全体集団における6MWDのベースラインからの変化量の推移(FAS)



例数	ベース	8	16	42	68	94	120
マシテンタン単剤/本剤群	35	31	34	29	17	14	5
タダラフィル単剤/本剤群	44	42	43	31	21	17	8
本剤/本剤群	107	91	94	75	51	33	12

有効性評価

本剤/本剤群における前治療別の6MWDのベースラインからの変化量の推移



例数	8	16	42	68	94	120
ERA既治療患者	21	15	16	12	7	5
PDE5阻害剤既治療患者	37	35	33	26	18	13
未治療患者	49	39	41	30	22	15
本剤/本剤群全例	107	89	90	68	47	33

【二重盲検期(投与開始16週後まで)】

全体集団 n(%)

	全体集団		
	本剤群合計 (n=107)	マシテンタン単剤群 (n=35)	タダラフィル単剤群 (n=44)
関連性がある有害事象 ^{※1}	47(43.9)	11(31.4)	11(25.0)
主な事象 (発現率2%以上)	頭痛 14(13.1) 末梢性浮腫 7(6.5) 末梢腫脹 6(5.6) 筋肉痛 5(4.7) 悪心 5(4.7) 低血圧 4(3.7) 鼻閉 4(3.7) 貧血 3(2.8) 下痢 3(2.8) 呼吸困難 3(2.8)	頭痛 5(14.3) 潮紅 2(5.7) 末梢性浮腫 1(2.9) 末梢腫脹 1(2.9) 浮動性めまい 1(2.9) 腹部不快感 1(2.9) 発疹 1(2.9) 霧視 1(2.9) アレンアミノトランスフェラーゼ増加 1(2.9) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1(2.9) 結膜炎 1(2.9) 歯肉出血 1(2.9) 肺高血圧症 1(2.9) 鼻炎 1(2.9)	末梢性浮腫 3(6.8) 頭痛 2(4.5) 下痢 2(4.5) 消化不良 2(4.5) 咳嗽 1(2.3) 悪心 1(2.3) 背部痛 1(2.3) 呼吸困難 1(2.3) 動悸 1(2.3) 腹部不快感 1(2.3) 眼窩周囲浮腫 1(2.3) 発疹 1(2.3) 顔面腫脹 1(2.3) 筋骨格系胸痛 1(2.3) アレンアミノトランスフェラーゼ増加 1(2.3) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1(2.3) 口唇腫脹 1(2.3) 口腔咽頭不快感 1(2.3) 副鼻腔うっ血 1(2.3)
重篤な有害事象	15(14.0)	3(8.6)	4(9.1)
主な事象 (本剤群は2例以上、 単剤群は1例以上を 記載)	心不全 2(1.9) 呼吸困難 2(1.9)	狭心症 1(2.9) COVID-19肺炎 1(2.9) 肺炎 1(2.9) 喘息 1(2.9)	心不全 1(2.3) 肺炎 1(2.3) 咯血 1(2.3) 脳梗塞 1(2.3) 食道潰瘍 1(2.3)

安全性評価
(有害事象)

	全体集団		
	本剤群合計 (n=107)	マシテンタン単剤群 (n=35)	タダラフィル単剤群 (n=44)
投与中止に至った有害事象	9(8.4)	0	2(4.5)
事象	末梢性浮腫 1(0.9) 末梢腫脹 1(0.9) 顔面腫脹 1(0.9) ヘモグロビン減少 1(0.9) トランスアミナーゼ上昇 1(0.9) 呼吸困難 1(0.9) 肺静脈閉塞性疾患 1(0.9) 貧血 1(0.9) 過敏症 1(0.9) 筋肉痛 1(0.9) 血管浮腫 1(0.9) 低血圧 1(0.9)		末梢性浮腫 1(2.3) トランスアミナーゼ上昇 1(2.3)
死亡に至った有害事象	2(1.9)	0	0
事象	心不全 ^{※2} 1(0.9) クロストリウム菌性胃腸炎 ^{※2} 1(0.9)		

安全性解析対象集団

(MedDRA version 25.0)

※1 有害事象と治験薬との因果関係は、治験担当医師が関連あり(Related)又は関連なし(Not related)で判定した。

※2 治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

日本人集団

- ・有害事象
二重盲検期の有害事象の発現割合は本剤群6例中4例(66.7%)、マシテンタン単剤群1例中1例(100.0%)、有害事象：倦怠感、筋痙縮及び挫傷)、タダラフィル単剤群1例中1例(100.0%)、有害事象：咽頭炎、慢性心不全及び失神)であった。本剤群の主な有害事象(発現例数2例以上)は、肺炎、貧血及び末梢性浮腫が6例中各2例(33.3%)であった。
- ・重篤な有害事象
重篤な有害事象は本剤群で6例中2例に認められ、内訳は右室不全及び肺静脈閉塞性疾患が1例、貧血及び心不全が1例であった。
- ・投与中止に至った有害事象
治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で6例中2例に認められ、内訳は肺静脈閉塞性疾患1例、貧血1例(いずれも重篤な有害事象と同一事象)であった。
- ・死亡
死亡及び死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

【二重盲検期+非盲検期(全例が1年間の治験薬投与を完了した時点)】

全体集団

n(%)

	本剤群合計 (n=185)
関連性がある有害事象 [※]	69(37.3)
主な事象 (発現率2%以上)	頭痛 19(10.3) 末梢性浮腫 10(5.4) 鼻閉 7(3.8) 悪心 7(3.8) ヘモグロビン減少 6(3.2) 筋肉痛 6(3.2) 末梢腫脹 6(3.2) 貧血 5(2.7) 低血圧 5(2.7) 呼吸困難 5(2.7)

安全性評価
(有害事象)

		本剤群合計 (n=185)	
安全性評価 (有害事象)	重篤な有害事象	49(26.5)	
	主な事象 (発現率2%以上)	COVID-19	5(2.7)
		右室不全	5(2.7)
		肺炎	4(2.2)
	投与中止に至った有害事象	17(9.2)	
	主な事象 (発現率1%以上)	ヘモグロビン減少	2(1.1)
	死亡に至った有害事象	4(2.2)	
事象	心不全	1(0.5)	
	右室不全	1(0.5)	
	クロストリジウム菌性胃腸炎	1(0.5)	
	呼吸不全	1(0.5)	
併合安全性解析対象集団		(MedDRA version 25.1)	
※有害事象と治験薬との因果関係は、治験担当医師が関連あり(Related)又は関連なし(Not related)で判定した。			
日本人集団			
<ul style="list-style-type: none"> 有害事象 本剤が投与された8例中8例(100.0%)に有害事象が認められ、主な有害事象(発現例数2例以上)は貧血8例中3例(37.5%)、肺炎、末梢性浮腫、及び不眠症が8例中各2例(25.0%)であった。 重篤な有害事象 8例中5例に重篤な有害事象が認められた。非盲検期に新たに発現した事象は3例で、内訳は硬膜下血腫、COVID-19、椎間板突出であった。 投与中止に至った有害事象 非盲検期に新たに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はCOVID-19(重篤な有害事象と同一事象)であった。 死亡 二重盲検期及び非盲検期を通して、死亡及び死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。 			

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エンドセリン受容体拮抗薬：マシテンタン、ボセンタン水和物、アンブリセentan
ホスホジエステラーゼ5阻害剤：タダラフィル、シルデナフィルクエン酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{8,9)}

PAHは肺血管圧の上昇を特徴とする慢性疾患である。PAHの治療標的には、エンドセリン(ET)、一酸化窒素(NO)及びプロスタサイクリン経路が含まれる。これらの経路のうち、マシテンタンはET経路を、タダラフィルはNO経路を標的とする。

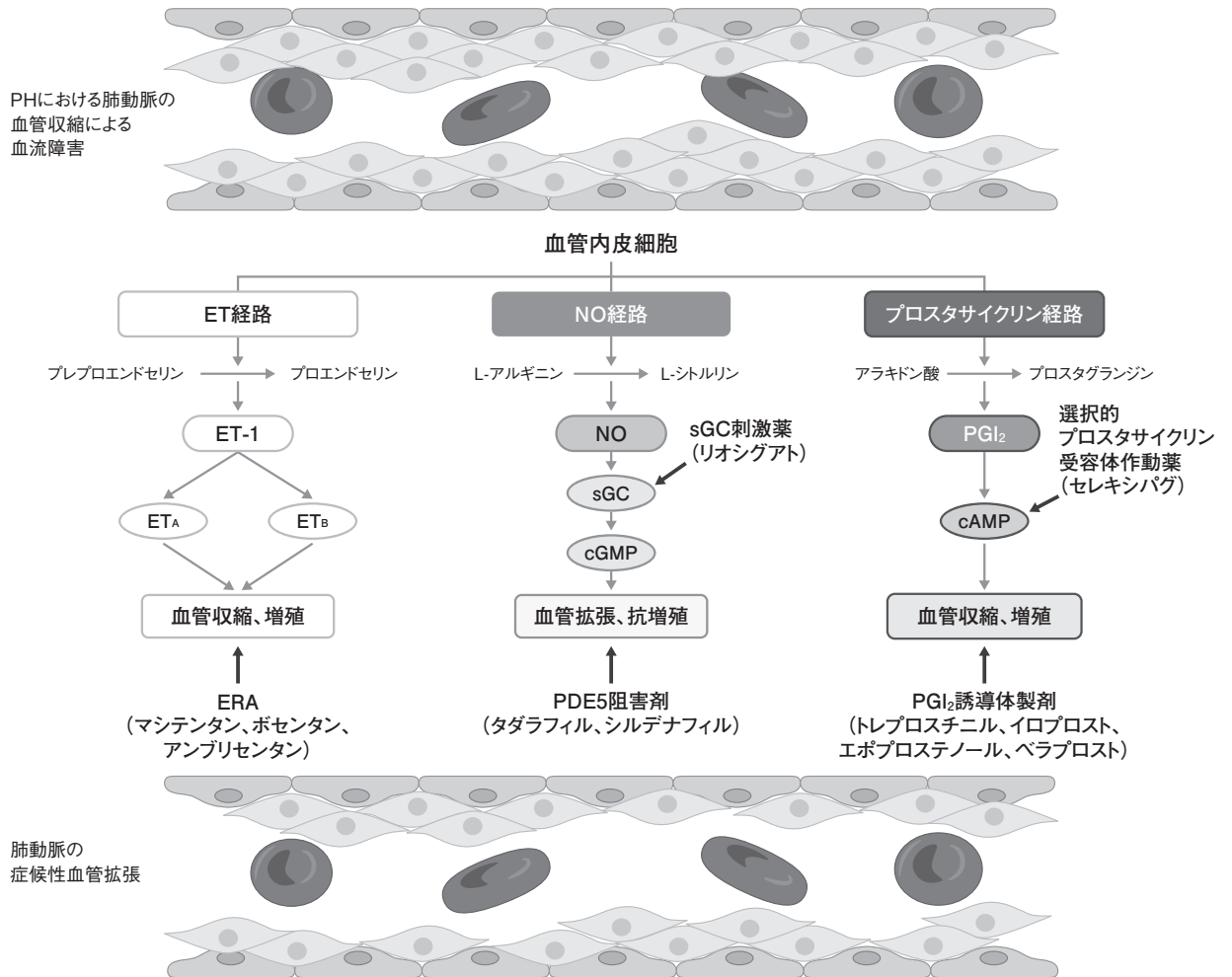
[マシテンタン]

マシテンタンは、血管収縮、線維化、増殖、肥大及び炎症等のさまざまな有害な反応に関連するET-1のET_A及びET_B受容体への結合を阻害するERAである。PAH等の病態では、局所のET系が亢進し、血管肥厚や臓器障害に関与している。マシテンタンはヒト肺動脈平滑筋細胞のET受容体に高い親和性を示し、ET受容体を持続的に占有することにより、血管収縮及び平滑筋細胞増殖をもたらすETを介したセカンドメッセンジャー系の活性化を抑制する。

[タダラフィル]

タダラフィルは、サイクリックグアノシン1リン酸(cGMP)の分解酵素であるPDE5の選択的な阻害薬である。PAHは血管内皮におけるNOの放出障害が関連しており、その結果、肺血管平滑筋内のcGMP濃度が低下している。PDE5は肺血管系における主要なPDEの一種であり、タダラフィルによるPDE5の阻害はcGMPの濃度を増加させ、その結果、肺血管平滑筋細胞の弛緩及び肺血管床の血管拡張を引き起こす。

PAHの病態形成に関与する主な物質と経路及びマシテンタンとタダラフィルの作用機序



cAMP: サイクリックアデノシン1リン酸、cGMP: サイクリックグアノシン1リン酸、ET: エンドセリン、ERA: エンドセリン受容体拮抗薬、NO: 一酸化窒素、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

Dhoble S, et al.: Int J Pharm. 2022; 621: 121792より改変
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)ET_A及びET_B受容体へのET-1結合の阻害(*in vitro*)^{10,11)}

チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて、ヒトET_A及びET_B受容体の安定発現細胞を作製し、これらの発現細胞のミクロソーム膜画分を用いて、放射性ヨウ素標識ヒトET-1(¹²⁵I-ET-1)による結合試験を実施した。その結果、マシテンタンはET_A及びET_B受容体への¹²⁵I-ET-1の結合を阻害し、そのIC₅₀値(平均値±標準誤差)はそれぞれ0.49±0.07nM(n=13)及び391±49nM(n=14)であった。また、同様の方法で測定したマシテンタン活性代謝物のET_A及びET_B受容体に対するIC₅₀値(平均値±標準誤差)は、それぞれ3.4±0.20nM(n=4)及び987±92nM(n=4)であった。

2)PDE5阻害作用(*in vitro*)¹²⁾

タダラフィルは、ヒト遺伝子組み換えPDE5を約1nMのIC₅₀値で阻害し、PDE6、PDE11及びその他のPDEサブタイプと比較して、それぞれ780、14及び9,000倍以上の選択性を示した。

3)血管に対する作用(*in vitro*)¹¹⁾

マシテンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のET-1刺激誘発収縮(ET_A受容体媒介性)及び上皮剥離気管のサラフォトキシンS6c刺激誘発収縮(ET_B受容体媒介性)を阻害し、そのpA₂*値はそれぞれ7.6±0.2(ET_A受容体、n=3)及び5.9±0.2(ET_B受容体、n=3)であった。

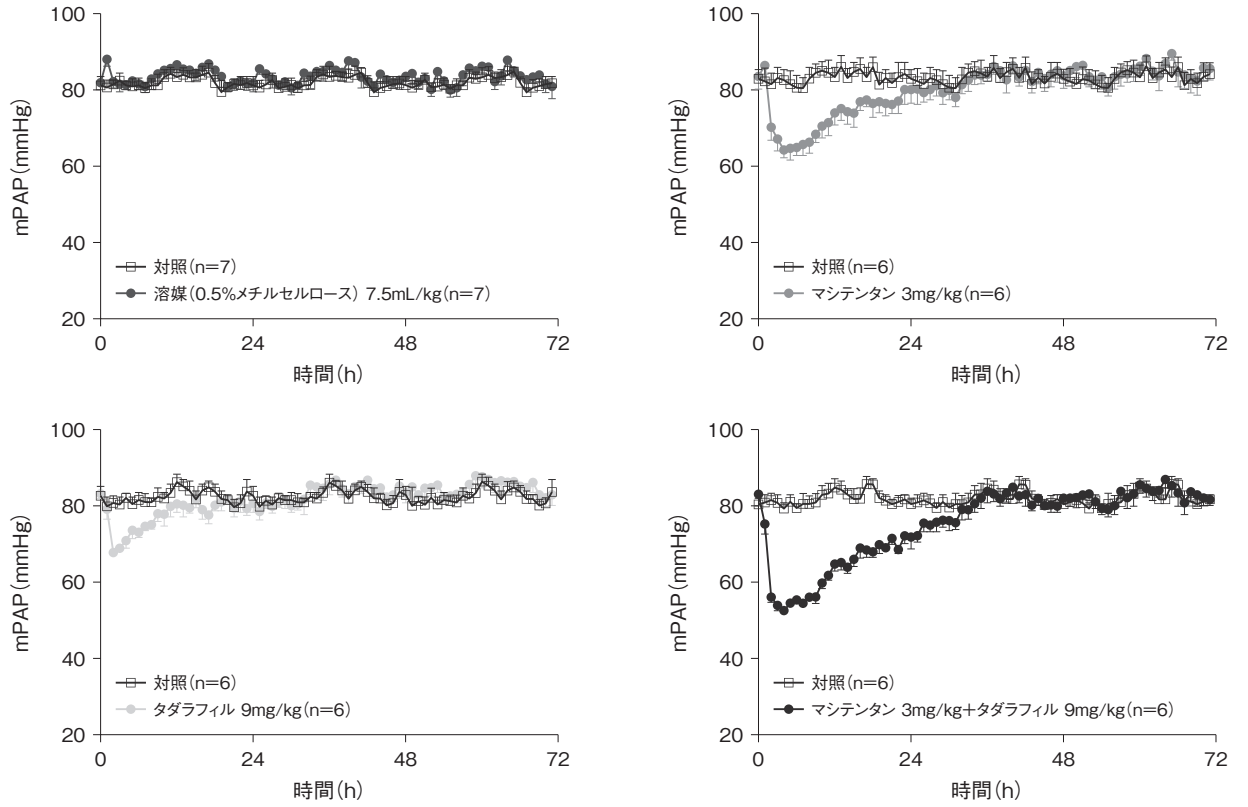
*pA₂: アゴニスト濃度-反応曲線を2倍高濃度側に平行移動させるのに必要なアンタゴニストのモル濃度の負の対数値

4)肺高血圧症モデルに対する作用(ラット)¹³⁾

低酸素/Sugen-5416誘発性PAHラット(Wistar系、雄)に、マシテンタン3mg/kg及びタダラフィル9mg/kgを、それぞれ単独又は併用にて単回経口投与し、ダブルテレメトリーシステムを用いて肺動脈及び全身動脈圧に対する作用を評価した。

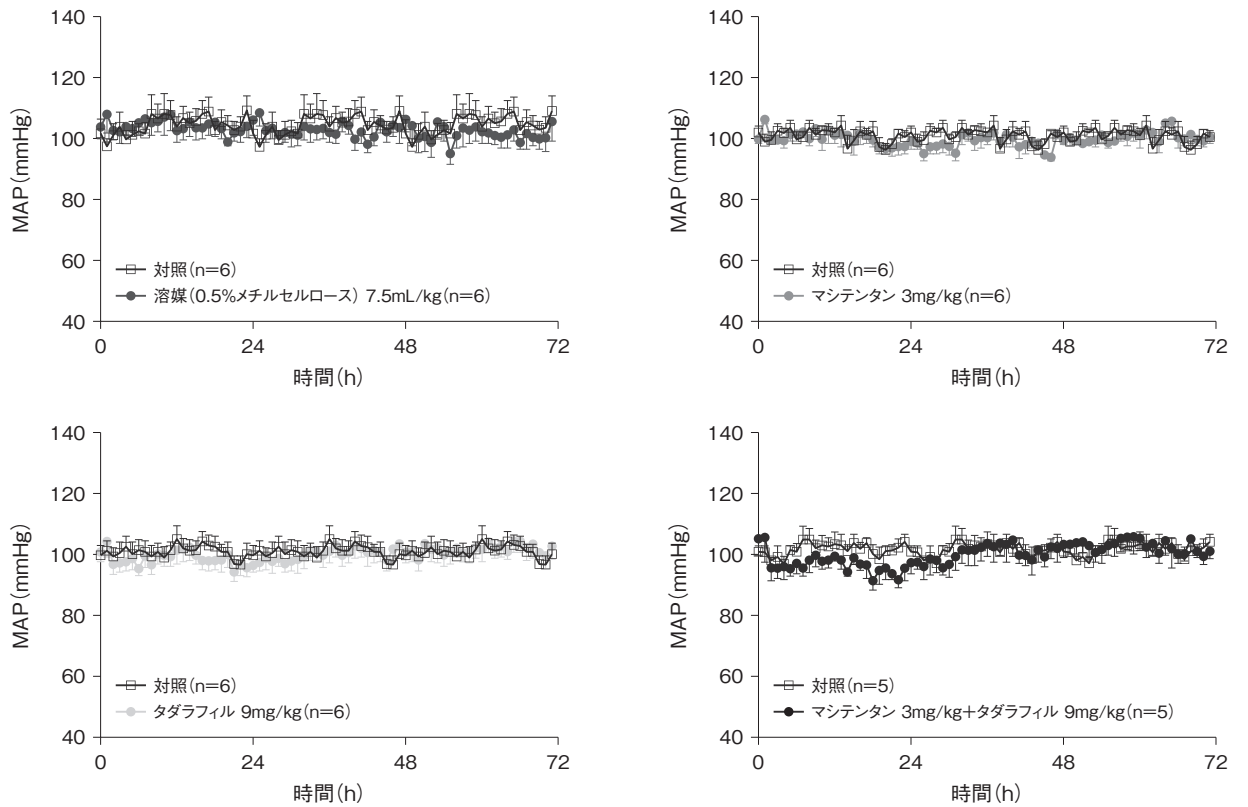
その結果、マシテンタン単独投与では、平均肺動脈圧(mPAP)(平均値±標準誤差)が16±1mmHg低下し、平均時間曲線間面積(ABC)(平均値±標準誤差)は-240±12mmHg×hで、平均動脈圧(MAP)には変化がなかった。タダラフィル単独投与では、mPAPが10±1mmHg低下し、平均ABCは-112±16mmHg×hで、MAPは4±2mmHg低下した。一方、マシテンタンとタダラフィルの併用投与では、mPAPは26±2mmHg低下し、平均ABCは-483±52mmHg×h(各単独投与の効果の合計の1.4倍)であった。

低酸素/Sugen-5416誘発性PAHラットにおける平均肺動脈圧(mPAP)に対する作用



平均値±標準誤差

低酸素/Sugen-5416誘発性PAHラットにおける平均動脈圧(MAP)に対する作用



平均値±標準誤差

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

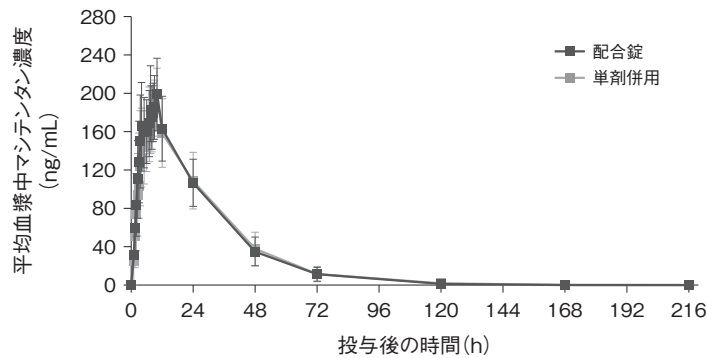
1) 生物学的同等性試験(外国人データ)⁵⁾

健康成人34例に、クロスオーバー法によりマシテンタン/タダラフィルとして本剤(マシテンタン/タダラフィル10mg/40mg配合錠)又はマシテンタン10mg及びタダラフィル40mg(単剤併用)を空腹時単回経口投与したときの生物学的同等性を評価した。

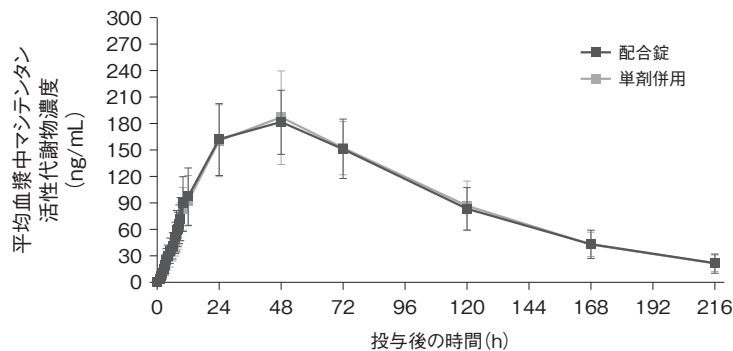
本剤投与時のマシテンタン、タダラフィル及びマシテンタン活性代謝物の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。タダラフィル及びマシテンタンの主要薬物動態パラメータの幾何平均比(本剤/単剤併用)の90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準である80~125%の範囲内であり、本剤と各単剤併用は生物学的に同等であることが確認された。

健康成人に本剤又はマシテンタン10mg及びタダラフィル40mg(単剤併用)を空腹時に単回投与したときのマシテンタン、マシテンタン活性代謝物及びタダラフィルの血漿中濃度推移

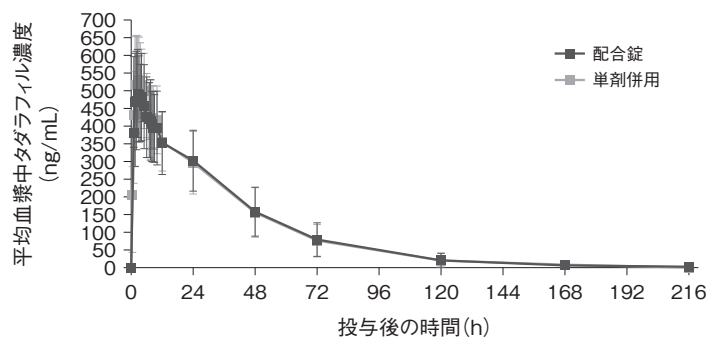
● マシテンタンの血漿中濃度推移



● マシテンタン活性代謝物の血漿中濃度推移



● タダラフィルの血漿中濃度推移



健康成人に本剤又はマシテンタン10mg及びタダラフィル40mg(単剤併用)を空腹時に単回投与したときのマシテンタン、タダラフィル及びマシテンタン活性代謝物の薬物動態パラメータ

	マシテンタン		タダラフィル		マシテンタン活性代謝物	
	本剤 (n=34)	単剤併用 (n=34)	本剤 (n=34)	単剤併用 (n=34)	本剤 (n=34)	単剤併用 (n=34)
C _{max} (ng/mL)	210±39.7	206±32.6	545±143	610±120	187±36.4	191±51.2
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	5,846±1,378*	5,804±1,504*	20,593±7,376*	20,769±7,062*	20,930±4,982*	20,832±4,525*
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	5,934±1,384*	5,903±1,490*	20,733±7,511*	20,913±7,174*	22,638±5,688*	22,500±5,222*
t _{max} (h)	10.0 (2.48~10.2)	10.0 (3.55~12.0)	3.00 (1.00~24.0)	2.50 (1.00~7.00)	48.0 (24.0~72.0)	48.0 (24.0~72.0)
t _{1/2} (h)	13.9±2.87*	14.6±2.67*	22.8±7.76*	22.7±7.26*	50.7±9.99*	49.4±6.92*

平均値±標準偏差、t_{max}:中央値(範囲)

*:n=33

健康成人に本剤又はマシテンタン10mg及びタダラフィル40mg(単剤併用)を空腹時に単回投与したときのマシテンタン及びタダラフィルの薬物動態パラメータの幾何平均比及び90%信頼区間

	n	幾何平均値		幾何平均比(%) (本剤/単剤併用)	90%信頼区間 (%)
		本剤	単剤併用		
マシテンタン					
C _{max} (ng/mL)	34	206	203	101.49	96.95~106.25
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	33	5,685	5,631	100.96	96.99~105.09
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	33	5,774	5,736	100.66	96.77~104.70
タダラフィル					
C _{max} (ng/mL)	34	528	598	88.30	82.68~94.31
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	33	19,359	19,579	98.87	94.33~103.64
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	33	19,471	19,702	98.82	94.27~103.60

(3)中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響(外国人データ)⁵⁾

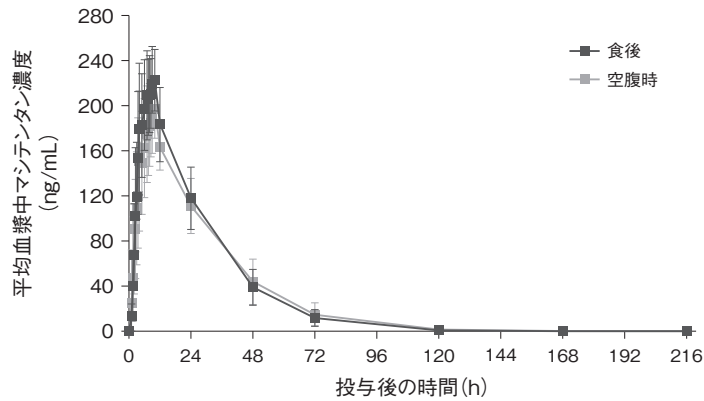
健康成人16例に、クロスオーバー法により本剤を食後(高脂肪食)又は空腹時に単回経口投与したときの食事の影響を検討した。

食後投与時のマシテンタン及びマシテンタン活性代謝物のAUC_∞及びC_{max}は空腹時投与と同程度であり、食事の影響は認められなかった。

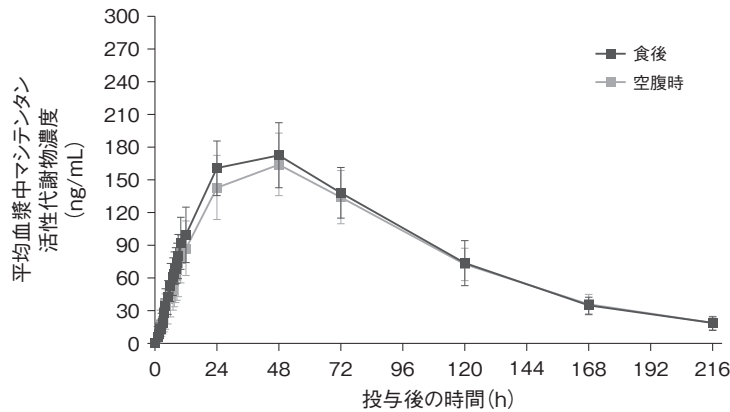
食後投与時のタダラフィルのAUC_∞は空腹時と同程度であったが、C_{max}は45%増加した。

健康成人に本剤を食後又は空腹時に単回経口投与したときのマシテンタン、マシテンタン活性代謝物及びタダラフィルの血漿中濃度推移

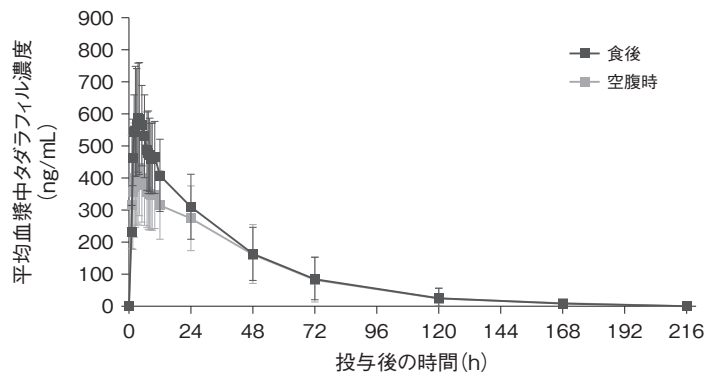
● マシテンタンの血漿中濃度推移



● マシテンタン活性代謝物の血漿中濃度推移



● タダラフィルの血漿中濃度推移



健康成人に本剤を食後又は空腹時に単回経口投与したときの
マシテンタン、マシテンタン活性代謝物及びタダラフィルの薬物動態パラメータの幾何平均比及び90%信頼区間

	食後 (n=15)	空腹時 (n=15)	幾何平均比(%) (食後/空腹時)	90%信頼区間(%)
マシテンタン				
C _{max} (ng/mL)	240	207	116.10	107.12~125.83
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	6,230	6,090	102.32	97.90~106.94
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	6,330	6,200	102.13	97.85~106.61
t _{max} (h)	9.00(4.00~10.0)	10.0(4.00~10.0)	—	—
t _{1/2} (h)	14.1±2.50	15.5±2.68	—	—
マシテンタン活性代謝物				
C _{max} (ng/mL)	173	162	107.25	102.08~112.69
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	18,600	17,800	104.50	99.60~109.63
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	19,900	19,200	103.98	99.21~108.99
t _{max} (h)	48.0(24.0~48.1)	48.0(24.0~48.0)	—	—
t _{1/2} (h)	49.4±6.02	49.7±7.63	—	—
タダラフィル				
C _{max} (ng/mL)	659	454	144.97	128.96~162.97
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	20,400	18,300	111.07	103.93~118.71
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	20,500	18,400	111.04	103.92~118.65
t _{max} (h)	4.00(1.50~10.0)	2.50(1.50~12.0)	—	—
t _{1/2} (h)	24.5±7.29	23.4±6.64	—	—

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、t_{max}は中央値(範囲)、t_{1/2}は平均値±標準偏差

2)併用薬の影響

[マシテンタン]

ワルファリン(外国人データ)¹⁴⁾

外国人健康成人男性14例を対象に、マシテンタン10mgとワルファリン25mgの併用投与を行った。マシテンタン及び活性代謝物の血漿中トラフ濃度は、ワルファリンの影響を受けることなく安定していた。また、R-/S-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均比(併用/単独)は、S-ワルファリンが0.94(90%信頼区間:0.85~1.04)及び1.01(90%信頼区間:0.96~1.05)、R-ワルファリンが0.97(90%信頼区間:0.92~1.03)及び1.00(90%信頼区間:0.94~1.05)であり、生物学的同等性の基準の範囲内(90%信頼区間:0.80~1.25)であった。以上の結果から、マシテンタン及びワルファリンは、それぞれの薬物動態に影響を与えないことが示された。

シルデナフィル(外国人データ)¹⁵⁾

外国人健康成人男性12例を対象に、マシテンタン10mgとシルデナフィル20mgの併用投与を行った。マシテンタンのC_{max}及びAUC_tの幾何平均比(併用/単独)は、0.99(90%信頼区間:0.92~1.06)及び1.06(90%信頼区間:1.01~1.12)であり、生物学的同等性の基準の範囲内(90%信頼区間:0.80~1.25)であった。一方、活性代謝物のC_{max}はシルデナフィルとの併用により減少したが(幾何平均比0.82、90%信頼区間:0.76~0.89)、AUC_tは生物学的同等性の基準の範囲内であった(幾何平均比0.85、90%信頼区間:0.80~0.91)。また、マシテンタン併用下のシルデナフィルのC_{max}及びAUC_tは単独投与時に比べ高値であったが(幾何平均比1.26及び1.15、90%信頼区間:1.07~1.48及び0.94~1.41)、代謝物のC_{max}及びAUC_tは生物学的同等性の基準の範囲内であった(幾何平均比1.10及び1.08、90%信頼区間:0.99~1.22及び0.96~1.22)。以上の結果から、マシテンタン及びシルデナフィルは、それぞれの薬物動態に影響を与えないことが示された。

ケトコナゾール(外国人データ)

「VIII-7. 相互作用」の項参照

シクロスポリン(外国人データ)¹⁶⁾

外国人健康成人男性10例を対象に、マシテンタン10mg反復投与時にシクロスポリン100mgの併用投与を行った。マシテンタンのAUC_τ及びC_{trough}は単独投与時に比べ増加したが(幾何平均比1.10及び1.38、90%信頼区間:0.91~1.33及び1.06~1.81)、活性代謝物のAUC_τ及びC_{trough}は生物学的同等性の基準の範囲内(90%信頼区間:0.80~1.25)であった(幾何平均比0.97及び1.02、90%信頼区間:0.85~1.11及び0.87~1.19)。

リファンピシン(外国人データ)

「VIII-7. 相互作用」の項参照

フルコナゾール(生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション)

「VIII-7. 相互作用」の項参照

[タダラフィル]

経口ケトコナゾール(外国人データ)

「VIII-7. 相互作用」の項参照

リトナビル(外国人データ)

「VIII-7. 相互作用」の項参照

ボセンタン(外国人データ)

「VIII-7. 相互作用」の項参照

ジゴキシシン(外国人データ)

健康成人20例にジゴキシシン0.25mgを1日1回反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル40mgを1日1回10日間反復経口投与した結果、タダラフィルによるジゴキシシンのAUC、C_{max}及びC_{min}に対する明らかな影響は認められなかった。

ドキサゾシン(外国人データ)

「VIII-7. 相互作用」の項参照

タムスロシン(外国人データ)

健康成人18例にタムスロシン0.4mgを反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル10mg又は20mgを単回投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ2.3mmHg及び2.2mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ3.2mmHg及び3.0mmHgであり、明らかな血圧への影響は認められなかった¹⁷⁾。

健康成人39例にタムスロシン0.4mgとタダラフィル5mgを1日1回反復経口投与したとき、明らかな血圧への影響は認められなかった¹⁸⁾。

経口避妊薬(外国人データ)

健康成人26例に経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mg含有製剤)とタダラフィル40mgを21日間併用投与した結果、エチニルエストラジオールのAUC及びC_{max}は、経口避妊薬とプラセボを併用投与したときの値と比べてそれぞれ26%及び70%増加した。

その他の薬剤(外国人データ)

他剤(ニザチジン、制酸配合剤)又はアルコールがタダラフィル(10又は20mg)に及ぼす影響について検討した結果、ニザチジン、制酸配合剤又はアルコールによるタダラフィルの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、タダラフィル(10又は20mg)が他剤(ミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン及びアムロジピン)又はアルコールに及ぼす影響について検討した結果、タダラフィルによるミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン、アムロジピン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。」、タダラフィル(効能又は効果:肺動脈性肺高血圧症)の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメントモデル解析

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス⁵⁾

外国人健康成人34例に本剤を空腹時単回経口投与したときの見かけの経口クリアランス(CL/F)(平均値±標準偏差)は、マシテンタンが $1.78 \pm 0.434 \text{ L/h}$ (n=33)、タダラフィルが $2.19 \pm 0.798 \text{ L/h}$ (n=33)であった。

(5)分布容積⁵⁾

外国人健康成人34例に本剤を空腹時単回経口投与したときの見かけの分布容積(Vdz/F)(平均値±標準偏差)は、マシテンタンが $34.7 \pm 6.62 \text{ L}$ (n=33)、タダラフィルが $65.2 \pm 10.7 \text{ L}$ (n=33)であった。

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考>

[マシテンタン](外国人データ)¹⁹⁾

外国人健康成人男性に¹⁴C-マシテンタン10mgを単回経口投与したとき、血漿中及び全血中総放射能濃度は、それぞれ約12時間後(C_{\max} の幾何平均値: 235 ng Eq/mL)及び14時間後(C_{\max} の幾何平均値: 131 ng Eq/mL)に最高値に達した。血漿中総放射能の C_{\max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、全血中総放射能に比べそれぞれ約80%、96%及び105%高かった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

[マシテンタン]

参考：ラットにおける検討²⁰⁾

白色及び有色の雄ラットに¹⁴C-マシテンタン3mgを単回経口投与したとき、投与後2時間、8時間及び1日目におけるマシテンタンの脳内放射能濃度は血漿中濃度より低かった。

ラットにおけるマシテンタンの脳及び血漿中放射能濃度(μg eq./g)

組織・臓器	2時間	8時間	1日	3日	7日	14日	28日
脳	0.054	0.083	0.022	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
血漿	2.86	4.00	0.351	0.025	0.007	ND	ND

BLQ：定量下限未満、ND：検出せず

[タダラフィル]

参考：マウスにおける検討²¹⁾

マウスにタダラフィル15mg/kgを経口投与し、投与後90分に血液及び脳検体(皮質、海馬、線条体)を採取し、液体クロマトグラフ質量分析によりタダラフィル濃度を測定した。その結果、脳内濃度/血中濃度比の対数值(log brain/blood: logBB)は脳の3つの領域の平均で-0.89(標準偏差0.09)であり、血液中のタダラフィルの約12%が血液脳関門を通過し脳に移行することが示された。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

[マシテンタン]

参考：ラットにおける検討²²⁾

分娩後約10日目の雌Wistarラットに¹⁴C-マシテンタン3mg/kgを単回経口投与したとき、試料採取期間を通して乳汁及び血漿のいずれにおいても放射能が検出された。乳汁及び血漿中の総放射能濃度は投与後4時間に最高値に達し、ラットにおけるマシテンタンの薬物動態プロファイルと一致していた。投与後24時間までにおける乳汁中の総放射能濃度は血漿中濃度を下回り、乳汁中/血漿中濃度比は0.32~0.57の範囲であったが、その後上昇し、投与後96時間で最高値2.0に達した。

授乳中ラットにおけるマシテンタンの乳汁及び血漿中総放射能濃度と比率

	1時間	4時間	8時間	24時間	48時間	96時間* ²
総放射能濃度* ¹						
乳汁	530±362	1,300±17	1,230±162	273±100	71.8±22.5	10.3
血漿	1,490±597	2,810±227	2,230±497	598±106	78.4±32.9	5.10
乳汁/血漿比	0.32±0.14	0.47±0.04	0.57±0.17	0.46±0.14	0.95±0.13	2.0

*1：n=3、平均値±標準偏差(ng eq./g) *2：n=2

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

[マシテンタン]

参考: ラットにおける検討²³⁾

白色及び有色の雄ラットに¹⁴C-マシテンタンを3mg/kgの用量で単回経口投与後、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて各種臓器における放射能の経時的推移をモニターしたところ、放射能は速やかに吸収され、広範囲に分布がみられた。ほとんどの試料採取時点において、放射能濃度が高かった組織は肝臓、腎皮質、血漿、血液及び肺で、放射能濃度が低かった組織は水晶体本体、脊髄、白色脂肪、精巣及び精嚢であった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

[マシテンタン]²⁴⁾

血漿蛋白結合率は、マシテンタンは99%以上、マシテンタン活性代謝物は99.5%であり、主にアルブミン及び α 1-酸性糖蛋白と結合する。

[タダラフィル]

タダラフィルの血漿蛋白結合率は94% (*in vitro*、平衡透析法)であり、主にアルブミン及び α 1-酸性糖蛋白と結合する。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

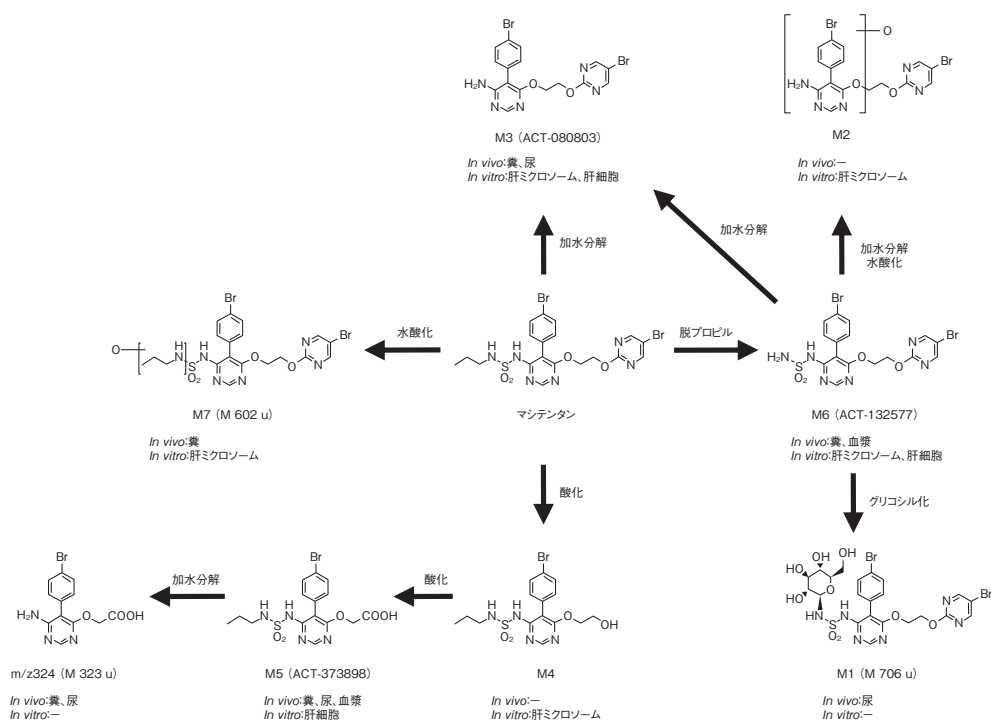
<参考>

[マシテンタン]

健康成人6例に¹⁴C-マシテンタン10mgを単回経口投与したとき、血漿中にはマシテンタン未変化体、活性代謝物、カルボン酸体が認められた。血漿中の活性代謝物及びカルボン酸体とマシテンタン未変化体の放射能比はそれぞれ約190%及び約20%であった²⁵⁾。(外国人データ)

マシテンタンは主にCYP3A4及びCYP2Cファミリー(CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19)により代謝された。活性代謝物の生成は主にCYP3A4によるものであり、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19の関与はわずかであった。薬理活性を有さない代謝物の生成は主にCYP2C9によるものであり、CYP2C8、CYP2C19及びCYP3A4の関与はわずかであった。

マシテンタンの推定代謝経路(ヒト)²⁶⁾



[タダラフィル](外国人データ)

健康成人6例に¹⁴C-タダラフィル100mgを単回経口投与したとき、血漿中には主にタダラフィル未変化体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。血漿中のメチルカテコール体はメチルカテコールグルクロン酸抱合体の10%未満であった。

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

[マシテンタン]

主にCYP3A4及びCYP2C9により代謝される。

[タダラフィル]

主にCYP3A4により代謝される。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

<参考>

[マシテンタン]

参考: *in vitro*のデータ²⁷⁾

ヒト血液中で特定されている2種類の代謝物(M6及びM5)のうち、M6はET_A及びET_Bの両受容体に拮抗作用を示すのに対し、M5はET受容体に拮抗作用を示さないことが*in vitro*試験により明らかになった。

M6のET_A及びET_B受容体拮抗作用のIC₅₀値(平均値±標準誤差)は、それぞれ3.4±0.20及び987±92nMであり、マシテンタンに比べET_A受容体で約8分の1、ET_B受容体で約2分の1の活性を示した。

7. 排泄

該当資料なし

<参考>

[マシテンタン](外国人データ)²⁵⁾

健康成人6例に¹⁴C-マシテンタン10mgを単回経口投与したとき、投与後14日までの放射能回収率は、尿中で49.7%、糞中で23.9%であった。尿中にマシテンタン及び活性代謝物は排泄されなかった。

[タダラフィル](外国人データ)

健康成人6例に¹⁴C-タダラフィル100mgを単回経口投与したときの、投与後312時間までの放射能回収率は糞便中で60.5%、尿中で36.1%であった。糞便中には主にメチルカテコール体、カテコール体、尿中には主にメチルカテコールグルクロン酸抱合体及びカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。

8. トランスポーターに関する情報

[マシテンタン](*in vitro*、外国人データ)²⁸⁾

マシテンタン及び活性代謝物の肝臓及び腎臓の細胞の取込みに関与する輸送タンパク(OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2及びNTCP)、並びに、排出に関与する輸送タンパク(P-gp/MDR-1、BSEP、BCRP、MATE1及びMATE2-K)に対する*in vitro*試験における阻害作用を表に示す。

CHO細胞を用いた細胞内取込み試験の結果、マシテンタン及びM6は主に受動拡散により細胞内に移行したことから、血漿中非結合型薬物濃度と細胞内非結合型薬物濃度はほぼ同等であると考えられる。

健康成人にマシテンタン30mgを経口投与したときのマシテンタン及びM6の血漿中非結合型薬物濃度は5.36nM及び17.6nMであり、*in vitro*試験で得られたIC₅₀値よりも非常に低い値であった。したがって、マシテンタン30mgまでの経口投与においては、これらの輸送タンパクに依存する薬物との併用において薬物間相互作用が発現する可能性は低いと考えられるが、その経口吸収が消化管に局在するBCRPに依存する薬物との薬物間相互作用については発現の可能性を否定できない。また、OATP過剰発現細胞を用いた試験において、マシテンタン及びM6の取込みはOATPに依存しないことが明らかとなり、OATP阻害剤との併用において肝取込み過程の薬物間相互作用は発現しないと考えられる。

ヒト輸送タンパクに対するマシテンタン及び活性代謝物のIC₅₀値(μM)

輸送タンパク	基質	マシテンタン	M6
P-gp/MDR-1	digoxin	>100	ca. 100
OATP1B1	atorvastatin	6.9	21
OATP1B3	estrone-3-sulfate	14	56
OAT1	p-aminohippurate	3.7	4.7
OAT3	furosemide	0.7	1.5
OCT1	MPP+	>100	>100
OCT2	MPP+	>100	>100
MATE1	metformin	30	>100
MATE2K	ASP	>100	>100
BCRP	cladribine	1.0	5.7
BSEP	taurocholic acid	18	50
NTCP	taurocholic acid	19	14

P-gp/MDR-1: P-糖タンパク/多剤耐性タンパク-1、OATP: 有機アニオン輸送ポリペプチド、OAT: 有機アニオン輸送体、OCT: 有機カチオン輸送体、MATE: 多剤・毒性化合物排出タンパク質、BCRP: 乳癌耐性タンパク質、BSEP: 胆汁酸塩排出ポンプ、NTCP: ナトリウム依存性タウロコール酸共輸送ポリペプチド、MPP+: 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide、ASP: 4-(4-dimethylaminostyryl)-N-methyl pyridinium

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。」である。

[タダラフィル]²⁹⁾

タダラフィルは*in vitro*において、P-gp(MDR-1)の阻害作用、及びOATP1B1及び1B3の弱い阻害作用を持つ^{30,31)}が、タダラフィルはP-gpの基質であるジゴキシンのPKに有意な影響を与えないことが報告されている³²⁾。よって、トランスポーターを介した薬物動態学的薬物間相互作用は想定されない。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

[マシテンタン]

参考：マシテンタンは血漿タンパクとの親和性が高く、透析により除去できないと考えられる。

[タダラフィル](外国人データ)³³⁾

血液透析を受けている末期腎不全患者16例にタダラフィル5mg、10mg及び20mgを単回経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約109%及び41%増加した。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。」、タダラフィル(効能又は効果：肺動脈性肺高血圧症)の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

10. 特定の背景を有する患者

(1)肝機能障害患者

該当資料なし

[マシテンタン](外国人データ)³⁴⁾

健康成人8例及び軽度肝障害患者(Child-Pugh分類A)7例、中等度(Child-Pugh分類B)8例、重度(Child-Pugh分類C)8例にマシテンタン10mgを単回経口投与したとき、マシテンタン及び活性代謝物の $AUC_{0-\infty}$ は肝障害患者で健康成人の66~94%であり、 $t_{1/2}$ は85~106%であった。

[タダラフィル](外国人データ)³³⁾

健康成人8例及び肝障害患者25例*にタダラフィル10mgを単回経口投与したとき、軽度肝障害患者(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)におけるタダラフィルの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、健康成人 $5,823 \mu g \cdot h/L$ に対してそれぞれ $5,760 \mu g \cdot h/L$ 及び $4,049 \mu g \cdot h/L$ であった。

*軽微肝障害(脂肪肝が認められた患者)：n=8、軽度肝障害(Child-Pugh分類A)：n=8、中等度肝障害(Child-Pugh分類B)：n=8、重度肝障害(Child-Pugh分類C)：n=1

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.8 重度の肝障害患者[9.3.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。他のERAにおいて重篤な肝障害の報告がある。これらの患者は臨床試験では除外されている。[2.8、16.6.1参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者

肝酵素(AST、ALT)値のいずれか又は両方が基準値上限の1.5倍を超える患者は本剤の臨床試験では除外されている。[8.1、16.6.1参照]

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。」、タダラフィル(効能又は効果：肺動脈性肺高血圧症)の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

(2)腎機能障害患者

該当資料なし

[マシテンタン](外国人データ)³⁴⁾

健康成人8例及び重度腎障害患者(C_{Lcr}=15~29mL/分)8例にマシテンタン10mgを単回経口投与したとき、マシテンタンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は健康成人に比べ重度腎障害患者でそれぞれ11%及び24%高く、t_{1/2}は10%未満の延長であった。活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は健康成人よりも重度腎障害患者でそれぞれ39%及び58%高く、t_{1/2}は約32%延長した。

[タダラフィル](外国人データ)³³⁾

健康成人12例、軽度腎障害患者(C_{Lcr}=51~80mL/min)8例、中等度腎障害患者(C_{Lcr}=31~50mL/min)8例にタダラフィル5mg及び10mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約100%及び20~30%増加した。

血液透析を受けている末期腎不全患者16例にタダラフィル5mg、10mg及び20mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約109%及び41%増加した。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.7 重度の腎障害患者[9.2.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害患者

投与しないこと。タダラフィルの血漿中濃度が上昇し、また透析によるクリアランスの促進は期待されない。また、これらの患者は臨床試験では除外されている。[2.7、16.6.2参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎障害患者

クレアチニンクリアランスが60mL/分未満又は慢性腎障害の徴候が見られる日本人患者は本剤の臨床試験では除外されている。[16.6.2参照]

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。」、タダラフィル(効能又は効果：肺動脈性肺高血圧症)の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

(3)高齢者

該当資料なし

[マシテンタン](外国人データ)³⁵⁾

高齢者でのマシテンタンの薬物動態は検討されていない。

PAH患者にマシテンタン10mgを24週間経口投与したとき、年齢の増加に伴いマシテンタン及び活性代謝物の血漿中トラフ濃度が高くなる傾向が認められた。

[タダラフィル](外国人データ)³³⁾

健康高齢者12例(65~78歳)及び健康若年者12例(19~45歳)にタダラフィル10mgを単回経口投与したとき、C_{max}は高齢者と若年者とではほぼ同様であったが、高齢者のAUC_{0-∞}は若年者に比べ約25%高値であった。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.3参照]

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。」、タダラフィル(効能又は効果：肺動脈性肺高血圧症)の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

タダラフィルと硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等)との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤が投与されないよう十分注意すること。[2.3、10.1参照]

ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

(解説)

アドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.4、9.5参照]

2.2 重度の低血圧(血圧<90/50mmHg)の患者[8.4参照]

2.3 硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等)を投与中の患者[1.、10.1参照]

2.4 可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤(リオシグアト)を投与中の患者[10.1参照]

2.5 強いCYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル、ダルナビル含有製剤、クラリスロマイシン、コビシスタット含有製剤、エンシトレルビル)を投与中の患者[10.1、16.7.2(2)参照]

2.6 強いCYP3A4誘導剤(リファンピシン、セイヨウオトギリソウ含有食品、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファブチン)を投与中の患者[10.1、16.7.1(5)参照]

2.7 重度の腎障害患者[9.2.1参照]

2.8 重度の肝障害患者[9.3.1参照]

2.9 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 オブスミット錠の電子添文に準じて設定した。

2.2 本剤が血管拡張作用のあるマシテンタン及びタダラフィルの配合剤であることから設定した。

2.3、2.4、2.7 アドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

2.5、2.6、2.8 オブスミット錠及びアドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

2.9 一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 他のエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)において肝酵素値上昇が認められているため、肝機能検査を必ず投与開始前に行い、投与中は、必要に応じて肝機能検査を定期的実施すること。本剤投与中に臨床的に顕著にAST、ALT値が上昇した場合、これら肝酵素値上昇に伴いビリルビン値が基準値上限の2倍を超える場合、又はこれら肝酵素値上昇に伴い黄疸などの肝障害の徴候を伴う場合には、本剤の投与を中止すること。[9.3.2参照]
- 8.2 ヘモグロビン減少が起こる可能性があるため、本剤の投与開始前及び投与中は必要に応じてヘモグロビン濃度を定期的に測定することが望ましい。[9.1.1、11.1.1参照]
- 8.3 本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合は肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。[9.1.3参照]
- 8.4 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける可能性がある状態(降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等)にあるのかを十分検討すること。[2.2参照]
- 8.5 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起(6時間以上持続する痛みを伴う勃起)が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。
- 8.6 タダラフィルの臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.7 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.2(2)参照]
- 8.8 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴(耳鳴り、めまいを伴うことがある)があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.2(4)参照]

(解説)

8.1～8.4 オプスミット錠の電子添文に準じて設定した。

8.5～8.8 アドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の貧血のある患者

[8.2、11.1.1参照]

9.1.2 コントロール不良の不整脈又はコントロール不良の高血圧(安静時血圧>160/100mmHg)のある患者

これらの患者における安全性及び有効性は確立していない。

9.1.3 肺静脈閉塞性疾患患者

本剤を投与しないことが望ましい。血管拡張薬を使用した場合に肺水腫の発現が報告されている。[8.3参照]

9.1.4 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6カ月以内にある患者

これらの患者における安全性及び有効性は確立していない。

9.1.5 網膜色素変性症患者

ホスホジエステラーゼ(PDE)の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。

9.1.6 陰茎の構造上欠陥(屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等)のある患者

タダラフィルの薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。

9.1.7 持続勃起症の素因となり得る疾患(鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等)のある患者

9.1.8 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

タダラフィルの*in vitro*試験でニトロプルシドナトリウム(NO供与剤)の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。

9.1.9 重症の左室流出路閉塞、体液減少、自律神経障害に伴う低血圧や安静時低血圧等を有する患者

本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。

9.1.10 出血の危険因子(ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法)を有する患者

出血の危険性が高まるおそれがある。[10.2参照]

(解説)

9.1.1 オプスミット錠の電子添文に準じて設定した。

9.1.2 アドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。ただし、コントロール不良の高血圧のある患者における安静時血圧については本剤の国際共同第Ⅲ相試験の除外基準に基づいて設定した。

9.1.3 オプスミット錠及びアドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

9.1.4～9.1.10 アドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害患者

投与しないこと。タダラフィルの血漿中濃度が上昇し、また透析によるクリアランスの促進は期待されない。また、これらの患者は臨床試験では除外されている。[2.7、16.6.2参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎障害患者

クレアチニンクリアランスが60mL/分未満又は慢性腎障害の徴候が見られる日本人患者は本剤の臨床試験では除外されている。[16.6.2参照]

(解説)

9.2.1 アドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

9.2.2 日本ではアドシルカ錠の電子添文において、軽度又は中等度の腎障害のある患者では1日1回20mgを投与することと規定されていることから、本剤の国際共同第Ⅲ相試験ではクレアチニンクリアランスが60mL/分未満又は慢性腎障害の徴候が見られる日本人患者を除外した。これらの患者においては本剤の有効性及び安全性が評価されていないことから、除外された患者群を具体的に明記した。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。他のERAにおいて重篤な肝障害の報告がある。これらの患者は臨床試験では除外されている。[2.8、16.6.1参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者

肝酵素(AST、ALT)値のいずれか又は両方が基準値上限の1.5倍を超える患者は本剤の臨床試験では除外されている。[8.1、16.6.1参照]

(解説)

9.3.1 オプスミット錠及びアドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

9.3.2 日本ではアドシルカ錠の電子添文において、軽度又は中等度の肝障害のある患者では1日1回20mgを投与することと規定されている。

本剤の国際共同Ⅲ相試験では肝酵素(AST、ALT)値のいずれか又は両方が基準値上限の1.5倍を超える患者を除外した。これらの患者においては本剤の有効性及び安全性が評価されていないことから、除外された患者群を具体的に明記した。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

本剤の投与に際しては、以下について説明及び指導し、妊娠する可能性のある女性には本剤投与開始前及び投与中は1カ月に1回妊娠検査を実施すること。[2.1、9.5参照]

(1)妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性

(2)投与中及び投与中止後1カ月間は確実な避妊法を用いるとともに、妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること

(解説)

オプスミット錠の電子添文に準じて設定した。

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.1、9.4参照]

9.5.1 マシテンタン

動物実験(ラット及びウサギ)で下顎弓癒合異常及び心血管系異常などが報告されており、最小毒性量に基づく安全域はラットで約3倍未満、ウサギで約30倍未満であった。また、胚吸収増加などが報告されている。

(解説)

オプスミット錠の電子添文に準じて設定した。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。

9.6.1 マシテンタン

動物実験(ラット)では、マシテンタンは乳汁中に移行することが確認されている。また、母動物(ラット)に妊娠17日から分娩後20日まで経口投与した結果、出生児の体重の低値及び死亡の増加が認められている。

(解説)

オプスミット錠の電子添文に準じて設定した。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

18歳未満の患者は国際共同第Ⅲ相試験から除外されていたことから設定した。

(8)高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.3参照]

(解説)

高齢者における一般的な注意喚起として設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

マシテンタンは主にCYP3A4及びCYP2C9により代謝される。タダラフィルは主にCYP3A4により代謝される。[16.4.1参照]

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 [1.、2.3参照]	これらの薬剤とタダラフィルの併用により、降圧作用を増強するとの報告がある ³⁶⁻³⁸⁾ 。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、タダラフィルはcGMPの分解を抑制することから、これらの薬剤との併用によりcGMPの増大を介するNOの降圧作用が増強する。
sGC刺激剤 リオシグアト(アデムパス) [2.4参照]	併用により、血圧低下を起こすおそれがある。	リオシグアトとタダラフィルの併用により、細胞内cGMP濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A4阻害剤 イトラコナゾール(イトリゾール) リトナビル含有製剤(ノービア、カレトラ、パキロビッド) アタザナビル(レイアタツ) ダルナビル含有製剤(プリジスタ、プレジコビックス、シムツーザ) クラリスロマイシン(クラリス、クラリシッド) コピシタット含有製剤(スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ) エンシトレルビル(ゾコーバ) [2.5、16.7.2(2)参照]	マシテンタン及びタダラフィルの血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	強いCYP3A4阻害作用により、マシテンタン及びタダラフィルの曝露量を増加させる。
強いCYP3A4誘導剤 リファンピシン(リファジン) セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 カルバマゼピン(テグレートール) フェニトイン(アレビアチン、ヒダントール) フェノバルビタール(フェノバル等) リファブチン(ミコブチン) [2.6、16.7.1(5)参照]	マシテンタン及びタダラフィルの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 リファンピシン(600mg/日)との併用により、タダラフィル(10mg)のAUC及びC _{max} がそれぞれ88%及び46%低下するとの報告がある。	強いCYP3A4誘導作用により、マシテンタン及びタダラフィルの曝露量を減少させる。

(解説)

オプスミット錠及びアドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

・強いCYP3A4阻害剤

[マシテンタン]

ケトコナゾール^{注)}(外国人データ)³⁹⁾

健康成人12例に、ケトコナゾール400mg反復投与時にマシテンタン10mgを併用した結果、マシテンタンのC_{max}、t_{max}及びt_{1/2}が増加し、AUC_{0-∞}は約2倍に増加した。活性代謝物のC_{max}は51%、AUC_{0-∞}は26%減少し、t_{max}は48時間から72時間に延長した。

注)経口剤、注射剤は国内未承認

[タダラフィル]

経口ケトコナゾール^{注)}(外国人データ)

健康成人12例にケトコナゾール400mg(1日1回経口投与)とタダラフィル20mgを併用投与したとき、タダラフィルのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ312%及び22%増加した。

健康成人11例にケトコナゾール200mg(1日1回経口投与)とタダラフィル10mgを併用投与したとき、タダラフィルのAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ107%及び15%増加した。

注)経口剤、注射剤は国内未承認

リトナビル(外国人データ)

健康成人16例にリトナビル500mg又は600mg(1日2回)とタダラフィル20mgを併用投与したとき、タダラフィルのC_{max}は30%低下したが、AUC_{0-∞}は32%増加した。

健康成人8例にリトナビル200mg(1日2回)とタダラフィル20mgを併用投与したとき、タダラフィルのC_{max}は同程度であったが、AUC_{0-∞}は124%増加した。

・強いCYP3A4誘導剤

[マシテンタン]

リファンピシン(外国人データ)¹⁶⁾

健康成人10例に、マシテンタン10mg反復投与時にリファンピシン600mgを併用した結果、マシテンタンのAUC_t及びC_{trough}はそれぞれ79%及び93%減少した。活性代謝物のC_{trough}は17%減少したが、AUC_tに対する影響は認められなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。」、タダラフィル(効能又は効果：肺動脈性肺高血圧症)の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度のCYP3A4阻害作用かつ中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール [16.7.1(6)参照]	マシテンタンの血中濃度が上昇し、マシテンタンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。	CYP3A4阻害作用及びCYP2C9阻害作用により、マシテンタンの曝露量を増加させる可能性がある。
CYP3A4誘導剤 エファビレンツ モダフィニル ルフィナミド等	マシテンタン及びタダラフィルの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	CYP3A4誘導作用により、マシテンタン及びタダラフィルの曝露量を減少させる。
CYP3A4阻害剤 ホスアンプレナビル ジルチアゼム エリスロマイシン ベラパミル グレープフルーツジュース等	タダラフィルの血中濃度が上昇し、タダラフィルの副作用が発現しやすくなるおそれがある。	CYP3A4阻害作用により、タダラフィルの曝露量を増加させる。
ボセンタン [16.7.2(3)参照]	ボセンタン(125mg/1日2回投与)との10日間併用により、タダラフィル(40mg)の10日目におけるAUC及びC _{max} が初日と比べてそれぞれ41.5%及び26.6%低下するとの報告がある。タダラフィルによるボセンタンのAUC及びC _{max} に対する影響はみられなかった。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加によりタダラフィルの血漿中濃度が低下する。
α遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等 [16.7.2(5)参照]	ドキサゾシン(8mg)とタダラフィル(20mg)の併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ9.81mmHg及び5.33mmHg下降するとの報告がある ¹⁷⁾ 。また、α遮断剤とタダラフィルの併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。	タダラフィルは血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
降圧剤 アムロジピン メプロロール エナラプリル カンデサルタン等	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤(単剤又は多剤)とタダラフィル(20mg)の併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ8mmHg及び4mmHg下降するとの報告がある ⁴⁰⁾ 。	
カルペリチド	タダラフィルとの併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬 ワルファリン [9.1.10参照]	タダラフィル(10及び20mg/日)との併用において、ワルファリン(25mg)の薬物動態及び抗凝固作用に対する影響は認められなかったが、併用により出血の危険性が高まるおそれがある。	ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法を施行している患者では出血の危険性が高まるおそれがある。
ベルイシグアト	症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

(解説)

オプスミット錠及びアドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

・ 中程度のCYP3A4阻害作用かつ中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤

[マシテンタン]

フルコナゾール

生理学的薬物動態モデルによる解析の結果、マシテンタン10mg単剤投与時に比べてフルコナゾール400mg/日の併用時では、マシテンタンのAUC及びC_{max}がそれぞれ約3.8倍及び約1.3倍になることが推定された。活性代謝物のAUC及びC_{max}はそれぞれ約1.0倍及び約0.6倍になることが推定された。

・ ボセンタン

[タダラフィル](外国人データ)

健康成人15例にタダラフィル40mg(1日1回)及びボセンタン125mg(1日2回)を10日間併用投与した。投与1日目におけるタダラフィルのAUC及びC_{max}はタダラフィル単剤投与時の値と同程度であったが、投与10日目におけるタダラフィルのAUC及びC_{max}はタダラフィル単剤投与時の値と比べてそれぞれ41.5%及び26.6%低下した。一方、タダラフィルによるボセンタンのAUC及びC_{max}に対する影響は認められなかった。

・ α遮断剤

[タダラフィル]

ドキサゾシン(外国人データ)

健康成人18例にドキサゾシン8mgを反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル20mgを単回経口投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ9.81mmHg及び5.33mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ3.64mmHg及び2.78mmHgであった¹⁷⁾。

健康成人45例にドキサゾシン(4mgまで漸増)とタダラフィル5mgを1日1回反復経口投与したとき、ドキサゾシンの血圧降下作用に増強がみられた。この試験において、失神等の症状を伴う血圧変化に関する有害事象がみられた¹⁸⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。」、タダラフィル(効能又は効果：肺動脈性肺高血圧症)の承認された用法及び用量は「通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。」である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 貧血(6.5%)

貧血、ヘモグロビン減少が起こる可能性がある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 過敏症

発疹(1.1%)、蕁麻疹(頻度不明)、顔面浮腫(0.5%)、剥脱性皮膚炎(頻度不明)、Stevens-Johnson症候群(頻度不明)等があらわれることがある。

(解説)

CCDS(企業中核データシート)、オプスミット錠及びアドシルカ錠の電子添文に基づいて本剤の副作用を特定し、本剤の国際共同第Ⅲ相試験における関連ありの有害事象発現状況をもとに発現頻度を算出した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		上気道感染	上咽頭炎、インフルエンザ、尿路感染
血液及びリンパ系障害			血小板減少、INR増加
免疫系障害		血管浮腫	皮疹、蕁麻疹、貪食細胞性組織球症
代謝および栄養障害			食欲不振
精神障害			睡眠障害、うつ病
神経系障害	頭痛		片頭痛、失神、浮動性めまい、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯感覚、脳卒中 ^{注1)}
眼障害		霧視、網膜静脈閉塞	眼充血、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感、眼乾燥、非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注2)} 、視野欠損、視覚障害、中心性漿液性脈絡網膜症
耳および迷路障害			回転性めまい
心臓障害		動悸、心不全、頻脈	
血管障害		低血圧、潮紅	ほてり、心筋梗塞 ^{注1)} 、心突然死 ^{注1)} 、高血圧、レイノー現象、血腫
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻閉、呼吸困難、鼻出血	副鼻腔うっ血
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐、消化不良、腹部不快感、腹部膨満、口内乾燥、胃食道逆流性疾患	上腹部痛、胃炎、鼓腸、腹痛、胃不快感
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症、多汗症
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、四肢痛	背部痛、筋痙縮、関節痛、筋骨格硬直、関節炎、四肢不快感
生殖系及び乳房障害			子宮出血増加(月経中間期出血、重度月経出血、不規則月経等)、月経過多、持続勃起症、勃起延長
一般・全身障害及び投与部位の状態	浮腫/体液貯留	疼痛、顔面腫脹、疲労	腫脹、胸痛
臨床検査		トランスアミナーゼ上昇、ALT増加、AST増加、体重増加	肝機能検査異常、ヘマトクリット減少、白血球数減少
傷害、中毒および処置合併症			挫傷

注1)これらのほとんどの症例がタダラフィル投与前から心血管系障害等の危険因子を有していたことが報告されており、これらの事象がタダラフィル、性行為又は患者が以前から有していた心血管系障害の危険因子に起因して発現したものなのか、又は、これらの要因の組合せにより発現したものなのかを特定することはできない。

注2)[15.1.2(2)参照]

(解説)

CCDS(企業中核データシート)、オプスミット錠及びアドシルカ錠の電子添文に基づいて本剤の副作用を特定し、本剤の国際共同第Ⅲ相試験における関連ありの有害事象発現状況をもとに発現頻度を算出した。

◆ 副作用一覧表等

国際共同第Ⅲ相試験(A DUE試験)における副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧

安全性解析対象症例数	185例
副作用発現症例数	69例
副作用発現症例率(%)	37.3%

副作用の種類	発現症例数 (%)
血液およびリンパ系障害	13(7.0%)
貧血	12(6.5%)
白血球減少症	1(0.5%)
心臓障害	7(3.8%)
動悸	2(1.1%)
心不全	1(0.5%)
心血管障害	1(0.5%)
肺性心	1(0.5%)
右室不全	1(0.5%)
頻脈	1(0.5%)
眼障害	7(3.8%)
霧視	3(1.6%)
眼瞼浮腫	2(1.1%)
眼窩周囲浮腫	2(1.1%)
網膜静脈閉塞	1(0.5%)
胃腸障害	15(8.1%)
悪心	7(3.8%)
下痢	3(1.6%)
嘔吐	3(1.6%)
消化不良	2(1.1%)
腹部不快感	1(0.5%)
腹部膨満	1(0.5%)
口内乾燥	1(0.5%)
胃障害	1(0.5%)
胃食道逆流性疾患	1(0.5%)
痔出血	1(0.5%)
食道炎	1(0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20(10.8%)
Edema/fluid retention	17(9.2%)
疼痛	2(1.1%)
顔面腫脹	2(1.1%)
胸部不快感	1(0.5%)
顔面浮腫	1(0.5%)
疲労	1(0.5%)

副作用の種類	発現症例数 (%)
非心臓性胸痛	1(0.5%)
発熱	1(0.5%)
口渇	1(0.5%)
肝胆道系障害	2(1.1%)
薬物性肝障害	1(0.5%)
黄疸眼	1(0.5%)
免疫系障害	2(1.1%)
血管浮腫	1(0.5%)
過敏症	1(0.5%)
感染症および寄生虫症	3(1.6%)
細菌感染	1(0.5%)
結膜炎	1(0.5%)
上気道感染	1(0.5%)
臨床検査	5(2.7%)
トランスアミナーゼ上昇	2(1.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.5%)
血中ビリルビン増加	1(0.5%)
心拍数増加	1(0.5%)
体重増加	1(0.5%)
代謝および栄養障害	1(0.5%)
食欲減退	1(0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	9(4.9%)
筋肉痛	6(3.2%)
四肢痛	2(1.1%)
筋力低下	1(0.5%)
筋骨格痛	1(0.5%)
神経系障害	21(11.4%)
頭痛	19(10.3%)
労作性めまい	1(0.5%)
体位性めまい	1(0.5%)
腎および尿路障害	1(0.5%)
腎機能障害	1(0.5%)

副作用の種類	発現症例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(5.9%)
鼻閉	7(3.8%)
呼吸困難	5(2.7%)
咳嗽	2(1.1%)
鼻出血	1(0.5%)

副作用の種類	発現症例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	2(1.1%)
発疹	2(1.1%)
血管障害	7(3.8%)
低血圧	5(2.7%)
潮紅	3(1.6%)

(MedDRA version 25.1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康男性にマシテンタン600mgを単回経口投与した時、主な有害事象は、頭痛、悪心、嘔吐であった。

13.2 処置

個々の成分データに基づくと、透析による除去は期待できない。

(解説)

オプスミット錠及びアドシルカ錠の電子添文に基づいて設定した。

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

平成8年3月27日付日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」及び平成31年1月17日付日薬連発第54号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」に基づいて設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 マシテンタン

- (1) 海外臨床試験において、月経障害、卵巣嚢胞、白血球減少症及び白血球減少に関する有害事象がプラセボ群では1.1% (2/184例)、0.0% (0/184例)、1.6% (4/249例)及び0.0% (0/249例)であったのに対し、マシテンタン10mg投与では5.1% (10/194例)、1.5% (3/194例)、2.5% (6/242例)及び0.8% (2/242例)であり、プラセボに比べ、マシテンタンで多く報告された。
- (2) 関連性は明確ではないがマシテンタン投与後に精子数減少をみとめた症例が報告されており、マシテンタンはヒトの精子形成に影響を及ぼすおそれがある。なお、他のERAを服用した患者においても精子数減少が報告されている。

15.1.2 タダラフィル

- (1) 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作等の重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組合せ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。
- (2) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルを含むPDE5阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている⁴¹⁾。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子 [年齢 (50歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等] を有していた⁴²⁾。
外国において、NAIONを発現した45歳以上の男性 (肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く) を対象として実施された自己対照研究では、PDE5阻害剤の投与から消失半減期 ($T_{1/2}$) の5倍の期間内 (タダラフィルの場合約4日以内に相当) は、NAION発現リスクが約2倍になることが報告されている⁴³⁾。
[8.7、11.2参照]
- (3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国においてタダラフィルを含むPDE5阻害剤投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている^{44,45)}。
- (4) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国においてタダラフィルを含むPDE5阻害剤投与後に、まれに、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。[8.8参照]
- (5) アルコール飲用時にタダラフィルを投与した外国の臨床薬理試験 (タダラフィル10mg、20mg) において、アルコール血中濃度、タダラフィルの血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量 (0.7g/kg) 飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された。

15.1.3 マシテンタン・タダラフィル配合錠

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、肺動脈性肺高血圧症治療薬による治療歴のない65歳超の患者に本剤の投与開始から1カ月以内に心不全事象 (4例) が発現した。4例のうち2例は本剤投与中に回復し、残りの2例は他の有害事象 [肺静脈閉塞性疾患の新規診断 (試験実施計画書の規定による投与中止) 及び貧血] により本剤の投与を中止した。

(解説)

15.1.1 オプスミット錠の電子添文に準じて設定した。

15.1.2 アドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

15.1.3 国際共同第Ⅲ相試験の二重盲検期に心不全に由来する心臓障害 (SOC) の事象の発現割合が両単剤群と比較して本剤群で高かった。このような事象を発現した患者のほとんどは65歳超、肺動脈性肺高血圧症治療薬未治療であり、特にこれらの患者に注意が必要であることから、CCDS (企業中核データシート) に準じて設定した。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マシテンタン

ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、精細管萎縮又は拡張が認められた。ラットの反復投与毒性試験において、可逆的な異常精子の割合の増加が認められた。イヌの反復投与毒性試験において、精子形成の低下が認められた。

15.2.2 タダラフィル

25mg/kg/day以上の用量でタダラフィルをイヌに3～12カ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められた。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった⁴⁶⁾。

(解説)

15.2.1 オプスミット錠の電子添文に準じて設定した。

15.2.2 アドシルカ錠の電子添文に準じて設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

[マシテンタン]⁴⁷⁻⁵²⁾

中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を評価した。観察された唯一の所見は、イヌでは0.3mg/kg以上で動脈圧の低下が認められた。

[タダラフィル]⁵²⁾

中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を評価した。高血圧モデルラット及び正常血圧ラットでは1mg/kg以上、覚醒イヌでは20mg/kg以上で平均動脈圧の低下が認められた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

[マシテンタン]^{53,54)}

OF1マウス予備試験(雌雄各1例)にマシテンタン1,000又は2,000mg/kgを単回経口投与したとき、2,000mg/kg投与後1時間に眼瞼下垂及び/又は軽度の行動抑制が認められたが、本試験(雌雄各5例)として2,000mg/kgを単回経口投与した際は同様の所見は認められなかった。なお、予備試験、本試験共に剖検時の肉眼所見はみられず、急性毒性を示唆する一般状態の変化も認められなかった。

Wistarラット(雌雄各3例)にマシテンタン1,000mg/kgを単回経口投与したとき、途中死亡例、一般状態の変化及び肉眼所見は認められず、さらに2,000mg/kgの投与後及び14日間の観察期間中においても、死亡例及び一般状態の変化は認められなかった。

[タダラフィル]

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

[マシテンタン]^{52,55-66)}

マシテンタンの反復投与毒性試験では、主に精巣(ラット及びイヌ)、心臓(イヌ)及び肝臓(マウス及びラット)への影響が認められた。

ラット及びイヌの反復投与毒性試験では、精細管萎縮又は拡張が認められた。ラットの反復投与毒性試験では、可逆的な異常精子の割合の増加が認められた。イヌの反復投与毒性試験では、精子形成の低下が認められた。これらの所見は、ヒト10mg/日投与時の曝露量[総活性薬物量(マシテンタン+活性代謝物); 以下、ヒト曝露量](AUC)の2.3倍以上(ラット)及び23倍以上(イヌ)で認められた。

マシテンタンをイヌに4~39週間反復投与した毒性試験では、血行動態の変化に関連すると考えられる冠動脈内膜肥厚がヒト曝露量(AUC)の17倍で認められたが、ラットでは冠動脈病変は認められなかった。

肝臓については、マウス及びラットの長期投与試験において、ヒト曝露量(AUC)の12~116倍であった。

[タダラフィル]⁵²⁾

タダラフィルを連日経口投与したイヌの3~12カ月間反復投与毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められた。

イヌの12カ月間投与試験では、2例に白血球(好中球)の顕著な減少及び血小板の中等度の減少が、炎症所見と共に、ヒト曝露量(AUC)の約4~10倍で認められた。いずれも休薬後2週間以内に消失する可逆性の変化であった。

(3) 遺伝毒性試験

[マシテンタン]^{52,67-70}

*in vitro*の細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、及び*in vivo*のラット小核試験では、遺伝毒性は認められなかった。

[タダラフィル]⁵²⁾

*in vitro*の細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、及び*in vivo*のラット小核試験では、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

[マシテンタン]^{52,71,72)}

ラット及びマウスの2年間投与がん原性試験では、ヒト曝露量(AUC)の最高116倍(マウス)及び21倍(ラット)の曝露量でがん原性は認められなかった。

[タダラフィル]⁵²⁾

ラット及びマウスの2年間投与がん原性試験では、最高用量400mg/kg/日でがん原性は認められなかった。400mg/kg/日は、ヒト曝露量(AUC)の約5倍(マウス)、約7倍(雄ラット)、約14倍(雌ラット)の曝露量であった。

(5) 生殖発生毒性試験

[マシテンタン]^{52,73-77)}

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、交配所要日数の中央値、妊娠率、交尾率、雌の受胎率、子宮/着床においてマシテンタン投与の影響は認められなかった。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、全ての用量(それぞれ $\geq 3\text{mg/kg/日}$ 及び $\geq 2.5\text{mg/kg/日}$)で催奇形性を示し、下顎弓癒合異常及び心血管系の異常等が認められた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、母動物に妊娠17日目から分娩後20日目まで反復経口投与した結果、全ての用量($\geq 10\text{mg/kg/日}$)で出生児死亡の増加が認められた。

幼若ラットを用いた毒性試験において、生後4日から114日まで投与した結果、ヒト曝露量(AUC)の7倍の曝露量で体重増加抑制及び精細管萎縮が認められた。

[タダラフィル]⁵²⁾

ラット及びマウスとも最高用量の1,000mg/kg/日まで催奇形性及び胚・胎児毒性は認められなかった。1,000mg/kg/日の器官形成期の曝露量は、ヒト曝露量(AUC)の7倍であった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が2試験実施され、最初の試験の全ての用量($\geq 60\text{mg/kg}$)でF₁出生児の出生後生存率の減少が認められた。F₁出生児の発育に対する無毒性量は30mg/kgと判断された。30mg/kgの母体の曝露量は、ヒト曝露量(AUC)の約5倍であった。母体に対する毒性は200mg/kg/日超[ヒト曝露量(AUC)の8倍超]で認められた。生存したF₁出生児の発育及び生殖能に異常は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

[マシテンタン]

光毒性/光感作性試験^{78,79)}

*in vitro*光毒性試験では、極めて高い濃度(マシテンタン10mg/日の用量をヒトに投与したときの非結合型C_{max}の26,600倍)において、弱い光毒性が認められた。一方、ヘアレスラットを用いた光毒性試験では、マシテンタン15及び60mg/kgを投与し、最大35J/cm²の線量を照射しても光毒性の徴候は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ユバンシ®配合錠 劇薬、処方箋医薬品*

※注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：マシテンタン 劇薬

タダラフィル 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36カ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するためブリスター包装のまま保存すること。

5. 患者向け資料

・患者向医薬品ガイド：有り

・くすりのしおり：有り

・その他の患者向け資料：

「ユバンシ®配合錠を服用される方へ」(RMPのリスク最小化活動のために作成された資料)

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」「X III.2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

単剤製品名：オプスミット錠10mg、アドシルカ錠20mg

7. 国際誕生年月日

2021年10月(カナダ)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ユバンシ®配合錠	2024年9月24日	30600AMX00252000	2024年11月20日	2024年11月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない


11. 再審査期間

4年：2024年9月24日～2028年9月23日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード	GS-1コード (販売包装単位)
ユバンシ®配合錠	2190105F1029	2190105F1029	1297454010101	622974501	 (01)14987672721668

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和6年11月19日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発1119第11号)抜粋

本剤の効能又は効果に関連する注意に、「本剤を肺動脈性肺高血圧症の第一選択薬としないこと。」及び「原則として、マシテンタン10mg1日1回及びタダラフィル40mg1日1回による併用治療を受けている場合に、本剤の使用を検討すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

Ⅺ. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本循環器学会. 肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版, 2021年12月23日更新) (J112810)
- 2) Humbert M, et al.: Eur Respir J. 2023; 61(1): 2200879(PMID: 36028254) (J114136)
- 3) Burks M, et al.: Am J Cardiovasc Drugs. 2018; 18(4): 249-257(PMID: 29511993) (J114157)
- 4) 社内資料: 品質に関する概括資料(ユバンシ®配合錠: 2024年9月24日承認、CTD2.3) (J901519)
- 5) 社内資料: 健康成人を対象とした生物学的同等性及び食事の影響の検討
(67896062PAH1006試験)(ユバンシ®配合錠承認時評価資料: 2024年9月24日承認、CTD2.7.1.2.1) (J901517)
- 6) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験(AC-077A301試験)
(ユバンシ®配合錠承認時評価資料: 2024年9月24日承認、CTD2.7.3.2.2) (J901516)
- 7) Grünig E, et al.: J Am Coll Cardiol. 2024; 83(4): 473-484(PMID: 38267108) (J113989)
- 8) 社内資料: 作用機序(ユバンシ®配合錠: 2024年9月24日承認、CTD2.6.1) (J901521)
- 9) Dhoble S, et al.: Int J Pharm. 2022; 621: 121792(PMID: 35513217) (J114121)
- 10) 社内資料: マシテンタンのET受容体へのET-1結合阻害試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1) (J9X0681)
- 11) Iglarz M, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2008; 327(3): 736-745(PMID: 18780830) (J111433)
- 12) 山口高史, 他.: 日薬理誌. 2008; 131(6): 469-477(PMID: 18552451) (J114122)
- 13) 社内資料: ラット肺高血圧症モデルにおける肺動脈圧及び全身動脈圧に及ぼす影響
(ユバンシ®配合錠: 2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2.1) (J901518)
- 14) 社内資料: マシテンタンの健康成人男性を対象としたワルファリンとの薬物相互作用の検討
(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2) (J9X0676)
- 15) 社内資料: マシテンタンの健康成人男性を対象としたシルデナフィルとの薬物相互作用の検討
(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2) (J9X0677)
- 16) Bruderer S, et al.: AAPS J. 2012; 14: 68-78(PMID: 22189899) (J111435)
- 17) Kloner RA, et al.: J Urol. 2004; 172(5 Pt 1): 1935-1940(PMID: 15540759) (J114111)
- 18) Guillaume M, et al.: J Clin Pharmacol. 2007; 47(10): 1303-1310(PMID: 17906163) (J114137)
- 19) 社内資料: マシテンタンの外国人健康成人男性を対象とした非放射性標識体によるマスバランス試験
(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2) (J9X0698)
- 20) 社内資料: マシテンタンの薬物動態試験(組織分布)(2015年3月26日承認、CTD2.6.5.5) (J9X0823)
- 21) Garcia-Barroso C, et al.: Neuropharmacology. 2013; 64: 114-123(PMID: 22776546) (J114123)
- 22) 社内資料: マシテンタンの薬物動態試験(乳汁排泄)(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.4) (J9X0700)
- 23) 社内資料: マシテンタンの薬物動態試験(その他の組織への移行性)
(2015年3月26日承認、CTD2.4.3.3) (J9X0699)
- 24) 社内資料: マシテンタンの血漿タンパク結合及び赤血球中への移行の検討
(2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3) (J9X0673)
- 25) Bruderer S, et al.: Xenobiotica. 2012; 42(9): 901-910(PMID: 22458347) (J111436)
- 26) 社内資料: マシテンタンの薬物動態試験(代謝経路)(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.5) (J9X0701)
- 27) 社内資料: マシテンタンの代謝物の*in vitro*薬理試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2) (J9X0703)
- 28) 社内資料: マシテンタンの輸送タンパクとの相互作用(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.7) (J9X0704)
- 29) 社内資料: 薬物動態学的薬物間相互作用(ユバンシ®配合錠: 2024年9月24日承認、CTD2.7.2.3.3) (J901523)
- 30) Margelidon-Cozzolino V, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2018; 365(3): 519-525(PMID: 29572341) (J114124)
- 31) Weiss J, et al.: Biochem Pharmacol. 2013; 85(2): 265-273(PMID: 23219525) (J114125)
- 32) Schwartz BG, Kloner RA.: Circulation. 2010; 122(1): 88-95(PMID: 20606131) (J114126)
- 33) Fogue ST, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2007; 63(1): 24-35(PMID: 16869816) (J114120)
- 34) Sidharta PN, et al.: J Clin Pharmacol. 2014; 54(3): 291-300(PMID: 24122797) (J114137)
- 35) 社内資料: マシテンタンの血漿中濃度に及ぼす年齢の影響(2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3) (J901522)
- 36) Kloner RA, et al.: Am J Cardiol. 2003; 92(Suppl): 37M-46M(PMID: 14609622) (J114108)
- 37) Patterson D, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2005; 60(5): 459-468(PMID: 16236035) (J114109)

- 38)Kloner RA, et al.: J Am Coll Cardiol. 2003; 42(10): 1855-1860(PMID : 14642699) (J114110)
- 39)Atsmon J, et al.: Clin Pharmacokinet. 2013; 52(8): 685-692(PMID : 23568224) (J114138)
- 40)Kloner RA, et al.: Am J Cardiol. 2003; 92(suppl): 47M-57M(PMID : 14609623) (J114112)
- 41)Pomeranz HD, Bhavsar AR.: J Neuroophthalmol. 2005; 25(1): 9-13(PMID : 15756125) (J114113)
- 42)Lee AG, Newman NJ.: Am J Ophthalmol. 2005; 140(4): 707-708(PMID : 16226524) (J114115)
- 43)Campbell UB, et al.: J Sex Med. 2015; 12(1): 139-151(PMID : 25358826) (J114116)
- 44)Gilad R, et al.: BMJ. 2002; 325(7369): 869(PMID : 12386039) (J114117)
- 45)Striano P, et al.: BMJ. 2006; 333(7572): 785(PMID : 17038735) (J114118)
- 46)Hellstrom WJG, et al.: J Urol. 2003; 170(3): 887-891(PMID : 12913723) (J114119)
- 47)社内資料: マシテンタンのIrwin変法によるスクリーニング試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.4) (J9X0711)
- 48)社内資料: マシテンタンの全身プレチスモグラフィー法による呼吸機能試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.4) (J9X0712)
- 49)社内資料: マシテンタンのhERGチャネル試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.4) (J9X0713)
- 50)社内資料: マシテンタンのモルモットにおける心電図に対する影響
(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.4) (J9X0714)
- 51)社内資料: マシテンタンの覚醒下のイヌにおける心電図及び動脈圧に対する影響
(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.4) (J9X0715)
- 52)社内資料: 毒性試験(ユバシシ[®]配合錠: 2024年9月24日承認、CTD2.4.4) (J901520)
- 53)社内資料: マシテンタンのOF1マウスを用いた単回投与毒性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.2) (J9X0716)
- 54)社内資料: マシテンタンのラットを用いた単回投与毒性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.2) (J9X0717)
- 55)社内資料: マシテンタンのラットを用いた13週間反復投与毒性試験及び13週間回復性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0705)
- 56)社内資料: マシテンタンのラットを用いた26週間反復投与毒性試験及び9週間回復性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0706)
- 57)社内資料: マシテンタンのビーグル犬を用いた4週間反復投与毒性試験及び8週間回復性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0707)
- 58)社内資料: マシテンタンのビーグル犬を用いた13週間反復投与毒性試験及び16週間回復性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0708)
- 59)社内資料: マシテンタンのビーグル犬を用いた39週間反復投与毒性試験及び16週間回復性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0709)
- 60)社内資料: マシテンタンのCD-1マウスを用いた2週間反復投与毒性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0718)
- 61)社内資料: マシテンタンのCD-1マウスを用いた13週間反復投与毒性試験及び6週間回復性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0719)
- 62)社内資料: マシテンタンのCD-1マウスを用いた13週間反復投与毒性試験(フォローアップ試験)
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0720)
- 63)社内資料: マシテンタンのB6C3F1マウスを用いた2週間反復投与毒性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0721)
- 64)社内資料: マシテンタンのB6C3F1マウスを用いた13週間反復投与毒性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0722)
- 65)社内資料: マシテンタンのラットを用いた4週間反復投与毒性試験及び8週間回復性試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0723)
- 66)社内資料: マシテンタンのビーグル犬を用いた2週間反復投与毒性試験(用量設定試験)
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3) (J9X0724)
- 67)社内資料: マシテンタンの細菌を用いた復帰突然変異試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.4) (J9X0730)
- 68)社内資料: マシテンタンのL5178Y マウスリンフォーマ細胞を用いた*in vitro*哺乳類細胞遺伝子突然変異試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.4) (J9X0731)

- 69) 社内資料：マシテンタンのヒトリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.4) (J9X0732)
- 70) 社内資料：マシテンタンのラット骨髄を用いた*in vitro*哺乳類赤血球小核試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.4) (J9X0733)
- 71) 社内資料：マシテンタンのマウスを用いたがん原性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.5) (J9X0734)
- 72) 社内資料：マシテンタンのラットを用いたがん原性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.5) (J9X0735)
- 73) 社内資料：マシテンタンの雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6) (J9X0725)
- 74) 社内資料：マシテンタンのラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6) (J9X0726)
- 75) 社内資料：マシテンタンのラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(フォローアップ試験)
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6) (J9X0727)
- 76) 社内資料：マシテンタンのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6) (J9X0728)
- 77) 社内資料：マシテンタンのラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6) (J9X0729)
- 78) 社内資料：マシテンタンの*in vitro*光毒性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.8) (J9X0736)
- 79) 社内資料：マシテンタンの*in vivo*光毒性試験(ヘアレスラット)(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.8) (J9X0737)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2021年10月にカナダで初めて承認され、2025年6月現在、38の国と地域で承認されている。本剤のカナダにおける販売名はOPSYNVI[®]で、効能又は効果は「WHO機能分類クラスII又はIIIの肺動脈性肺高血圧症(PAH: WHOグループ1)患者のうち、特発性、遺伝性又は結合組織病もしくは先天性心疾患を合併するPAH患者の罹病率を低下させるための長期治療」である。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

肺動脈性肺高血圧症

【用法及び用量】

通常、成人には1日1回1錠(マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg)を経口投与する。

最新の米国、カナダの承認状況は以下をご確認ください。

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=218490>

カナダ：<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/>

米国における承認状況

国名	米国
会社名	Actelion Pharmaceuticals US, Inc., a Janssen Pharmaceutical Company
販売名	OPSYNVI [®]
剤形・規格	フィルムコーティング錠： ・マシテンタン10 mg, タダラフィル20 mg ・マシテンタン10 mg, タダラフィル40 mg
承認年月	2024年3月
効能又は効果	1.1 Pulmonary Arterial Hypertension OPSYNVI is the combination of macitentan and tadalafil indicated for the chronic treatment of adults with pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group I and WHO Functional Class (FC) II-III). Individually, macitentan reduces the risk of clinical worsening events and hospitalization, and tadalafil improves exercise ability.
用法及び用量	2.1 Recommended Dosage OPSYNVI is taken orally once daily with or without food. Swallow the tablets whole, with water. Do not cut, crush, or chew tablets. If the patient misses a dose of OPSYNVI, tell the patient to take it as soon as possible and then take the next dose at the regularly scheduled time. Tell the patient not to take two doses at the same time if a dose has been missed. <i>For patients who are treatment-naïve to any PAH specific therapy or transitioning from ERA monotherapy</i> The recommended starting dose of OPSYNVI is one 10 mg/20 mg tablet taken orally once daily with or without food for one week. If tolerated, up titrate OPSYNVI to one 10 mg/40 mg tablet taken orally once daily with or without food as the maintenance dose. <i>For patients transitioning from PDE5 inhibitor monotherapy or PDE5 inhibitor and ERA therapy in combination</i> The recommended dose of OPSYNVI is one 10 mg/40 mg tablet taken orally once daily.

(2025年9月現在)

カナダにおける承認状況

国名	カナダ
会社名	Janssen Inc.
販売名	OPSYNVI®
剤形・規格	フィルムコーティング錠、マシテンタン10mg+タダラフィル40mg
承認年月	2021年10月
効能又は効果	<p>OPSYNVI® (macitentan and tadalafil), is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, World Health Organization [WHO] Group 1) to reduce morbidity in patients of WHO functional class (FC) II or III whose PAH is idiopathic, heritable or associated with connective tissue disease or congenital heart disease. OPSYNVI® should be used in patients who are currently treated concomitantly with stable doses of macitentan 10 mg and tadalafil 40 mg (20 mg × 2) as separate tablets. <p>1.1 Pediatrics Pediatrics (<18 years of age): The safety and efficacy of OPSYNVI® in children and adolescents <18 years of age has not been established.</p>
用法及び用量	<p>4.1 Dosing Considerations</p> <p>•Renal impairment The administration of OPSYNVI® to patients with severe renal impairment is not recommended because of increased tadalafil exposure (AUC), lack of clinical experience and the lack of ability to influence clearance by dialysis. There is no experience with the use of macitentan in patients undergoing dialysis, and therefore OPSYNVI® is not recommended in this population.</p> <p>OPSYNVI® is recommended only for patients with mild or moderate renal impairment who tolerate macitentan 10 mg and tadalafil 40 mg once daily.</p> <p>Patients with moderate renal impairment may have a higher risk of experiencing hypotension and anemia during treatment with OPSYNVI®. Therefore, monitoring of blood pressure and hemoglobin should be considered.</p> <p>•Hepatic impairment The administration of OPSYNVI® to patients with moderate hepatic impairment is not recommended. OPSYNVI® must not be initiated in patients with severe hepatic impairment, with or without cirrhosis (Child-Pugh Class C), or clinically significant elevated hepatic aminotransferases greater than 3 times the Upper Limit of Normal (> 3 × ULN).</p> <p>Liver enzyme tests should be obtained prior to initiation of OPSYNVI®. Subsequently, monthly testing during the first year of treatment is recommended. Testing may then be repeated less frequently during treatment as clinically indicated.</p> <p>OPSYNVI® is recommended only for patients with mild hepatic impairment who tolerate stable doses of macitentan 10 mg and tadalafil 40 mg once daily as individual components, following a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician.</p> <p>4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment The recommended dose of OPSYNVI® is one tablet taken once daily.</p> <p>•Switch from macitentan and tadalafil as individual components to OPSYNVI® Patients who are currently treated concomitantly with stable doses of macitentan 10 mg and tadalafil 40 mg (20 mg × 2) once daily as individual components may be switched to OPSYNVI®.</p> <p>•Pediatrics (<18 years of age) The safety and efficacy of OPSYNVI® have not been established in children and adolescent patients <18 years of age. Health Canada has not authorized an indication for pediatric use.</p> <p>•Geriatrics (≥65 years of age) No dose adjustment is required in patients 65 years and older. There is limited clinical experience in patients >75 years of age with macitentan or tadalafil, and therefore OPSYNVI® should be used with caution in this population.</p>

用法及び用量	<p>4.4 Administration</p> <ul style="list-style-type: none"> • OPSYNVI® should be taken orally once daily with or without food. Tablets are to be swallowed whole. <p>4.5 Missed Dose</p> <p>If a dose of OPSYNVI® is missed, the tablet should be taken as soon as the patient remembers. Otherwise, advise the patient to skip the dose and take the next dose at the regular time. The patient should be advised not to take 2 doses on the same day to make up for a missed dose.</p>
--------	--

(2025年9月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項は以下の記載のとおりであり、米国の添付文書の記載とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.1、9.4参照]</p> <p>9.5.1 マシテンタン</p> <p>動物実験(ラット及びウサギ)で下顎弓癒合異常及び心血管系異常などが報告されており、最小毒性量に基づく安全域はラットで約3倍未満、ウサギで約30倍未満であった。また、胚吸収増加などが報告されている。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>本剤投与中は授乳しないことが望ましい。</p> <p>9.6.1 マシテンタン</p> <p>動物実験(ラット)では、マシテンタンは乳汁中に移行することが確認されている。また、母動物(ラット)に妊娠17日から分娩後20日まで経口投与した結果、出生児の体重の低値及び死亡の増加が認められている。</p>
--

米国の添付文書(2025年9月現在)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on data from animal reproduction studies, OPSYNVI is contraindicated during pregnancy. Macitentan, a component of OPSYNVI, may cause embryo-fetal toxicity, including birth defects and fetal death, when administered to a pregnant female. Available data from postmarketing reports and published literature over decades of use with ERAs in the same class as OPSYNVI have not identified an increased risk of major birth defects; however, these data are limited. Methodological limitations of these postmarketing reports and published literature include lack of a control group; limited information regarding dose, duration, and timing of drug exposure; and missing data. These limitations preclude establishing a reliable estimate of the risk of adverse fetal and neonatal outcomes with maternal ERA use. Macitentan was teratogenic in rabbits and rats at all doses tested.

Available data from a randomized controlled trial, observational studies, and case series with tadalafil use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In tadalafil animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed with oral administration of tadalafil to pregnant rats and mice during organogenesis at exposures 7 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 40 mg/day (*see Data*).

There are risks to the mother and the fetus associated with PAH in pregnancy (*see Clinical Considerations*). If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

In patients with PAH, pregnancy is associated with an increased rate of maternal and fetal morbidity and mortality, including heart failure, stroke, spontaneous abortion, intrauterine growth restriction, premature labor, and preterm birth.

Data

Animal Data

Macitentan

In both rabbits and rats, there were cardiovascular and mandibular arch fusion abnormalities. Administration of macitentan to female rats from late pregnancy through lactation caused reduced pup survival and impairment of the male fertility of the offspring at all dose levels tested.

Tadalafil

Tadalafil and/or its metabolites cross the placenta, resulting in fetal exposure in rats.

Animal reproduction studies showed no evidence of teratogenicity, embryotoxicity, or fetotoxicity when tadalafil was given to pregnant rats or mice at unbound tadalafil exposures up to 7 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 40 mg/day during organogenesis based on AUC. In one of two perinatal/postnatal developmental studies in rats, a reduction of postnatal pup survival was observed at dose levels of 60, 200 and 1000 mg/kg. The no-observed-effect-level (NOEL) for developmental toxicity was 30 mg/kg, which provided maternal exposure to unbound tadalafil concentrations approximately 5 times the exposure at the MRHD based on AUC. Signs of maternal toxicity occurred at doses greater than 200 mg/kg/day, which produced AUCs greater than 8 times the exposure at the MRHD. Surviving offspring had normal development and reproductive performance.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tadalafil, macitentan, and/or their metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effect on milk production. Tadalafil and/or its metabolites are present in the milk of lactating rats (*see Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from OPSYNVI, advise women not to breastfeed during treatment with OPSYNVI.

Data

Tadalafil and/or its metabolites are present in the milk of lactating rats at concentrations approximately 2.4-times that found in the plasma.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on data from animal reproductive toxicity studies, OPSYNVI can cause fetal harm, including birth defects and fetal death, when administered to a pregnant patient and is contraindicated during pregnancy.

Pregnancy Testing

Verify that patients who can become pregnant are not pregnant prior to initiating OPSYNVI. The patient should contact their physician immediately for pregnancy testing if onset of menses is delayed or pregnancy is suspected. If the pregnancy test is positive, the physician and patient should discuss the risks to the pregnancy, and the fetus.

Contraception

Patients who can become pregnant who are using OPSYNVI should use an effective method of contraception prior to initiation of treatment, during treatment, and for one month after discontinuation of treatment with OPSYNVI to prevent pregnancy.

Infertility

Males

Macitentan

Based on findings in animals, macitentan may impair fertility in males of reproductive potential. It is not known whether effects on fertility would be reversible.

Tadalafil

Based on the data from 3 studies in adult males, tadalafil decreased sperm concentrations in the study of 10 mg tadalafil for 6 months and the study of 20 mg tadalafil for 9 months. This effect was not seen in the study of 20 mg tadalafil taken for 6 months. There was no adverse effect of tadalafil 10 mg or 20 mg on mean concentrations of testosterone, luteinizing hormone or follicle stimulating hormone. The clinical significance of the decreased sperm concentrations in the two studies is unknown. There have been no studies evaluating the effect of tadalafil on fertility in men or women.

(2)小児等への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項は以下の記載のとおりであり、米国の添付文書の記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書(2025年9月現在)

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of OPSYNVI in children has not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・患者向け資料:患者用指導箋(ユバンシ配合錠を服用される方へ)

https://www.pmda.go.jp/RMP/www/800155/8c8712e7-0ae3-40cc-90d3-ee7933cef63b/800155_21901A4F1028_02_001RMPm.pdf

- ・医療従事者向け資料:適正使用ガイド(適正使用と定期的な検査のお願い)

https://www.pmda.go.jp/RMP/www/800155/8c8712e7-0ae3-40cc-90d3-ee7933cef63b/800155_2190105F1029_01_001RMPm.pdf

