

適正使用と定期的な検査の お願い

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 薬価基準収載 **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

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

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。

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

ユバンシ®配合錠ご使用にあたってのお願い

- 本剤を肺動脈性肺高血圧症の治療の第一選択薬として用いないでください。
- 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してください。
- 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要否を検討してください。

4. 効能又は効果
肺動脈性肺高血圧症

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。

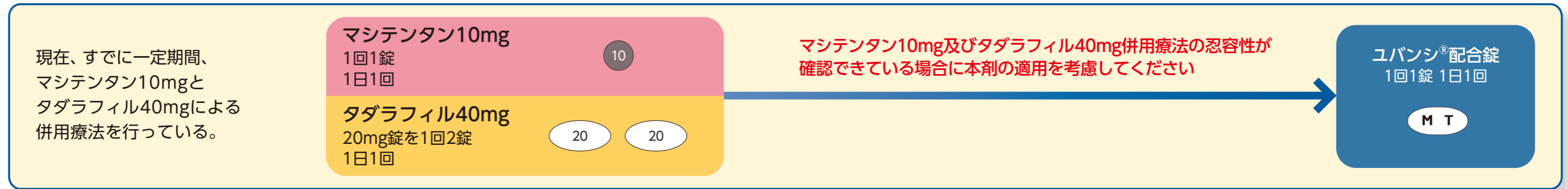
5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

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。

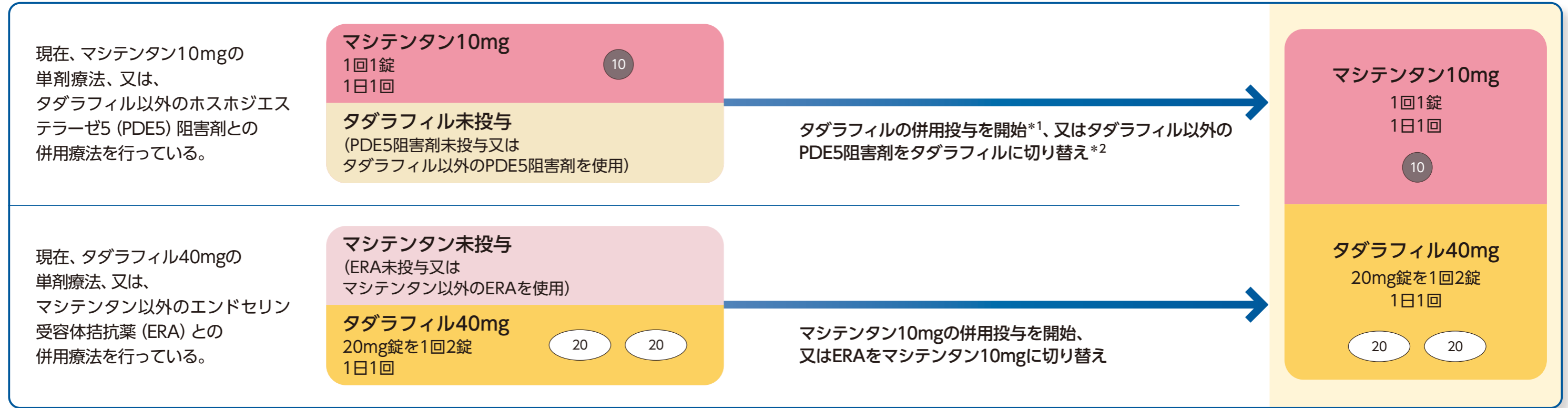
5.4 WHO機能分類クラス I における有効性及び安全性は確立していない。

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。

ユバンシ®配合錠への切り替え方法



ユバンシ®配合錠への切り替え前に、マシテンタン10mg、タダラフィル40mg併用による忍容性を確認する必要があります



【参考】 表中の*1、*2について、国際共同第Ⅲ相試験 (A DUE試験) で用いられた切り替えを下記にお示しします。本剤への切り替えにあたって
*1：タダラフィルの投与は20mgから開始し、1週間忍容性を確認した後、40mgへ増量しました。
*2：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денаフィル60～120mg/日^{注1)}、又はバルデナフィル^{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
本試験の対象集団と、推奨される本剤の投与対象は異なります。試験成績の解釈にはご注意ください。

は個別の病態に基づき、慎重に判断してください。
^{注2)} 10mg/日) を服用していた患者には、初回投与日からタダラフィル40mgを投与しました。

- 重度の肝障害患者、重度の腎障害患者、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は「禁忌」です。
- 軽度及び中等度の肝障害又は腎障害がある患者など、タダラフィル20mgでの投与が適切と判断される患者に対しては本剤を投与しないでください。
- 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) 患者には、本剤を投与しないことが望ましいです。
- 本剤投与中に浮腫及び体液貯留又は心不全が認められた場合、原疾患の悪化に起因するものか、本剤に起因するものかを十分に鑑別した上で治療方針を検討してください。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (A DUE試験) の二重盲検期 (投与開始16週後まで) における「浮腫及び体液貯留」の発現割合は、本剤群で20.6% (22/107例)、マシテンタン単剤群で14.3% (5/35例)、タダラフィル単剤群で15.9% (7/44例) でした。「浮腫及び体液貯留」が認められた被験者大半が未治療患者対象集団であり、本剤群15/22例、マシテンタン単剤群5/5例、タダラフィル単剤群4/7例でした。「浮腫及び体液貯留」の発現時期は、本剤群では22例のうち、18例が治験薬投与後4週間以内であり、4例が治験薬投与開始から4週間より後でした。マシテンタン及びタダラフィルの各単剤の併用投与開始初期には当該事象の発現に注意してください。



肝機能検査 → 対象 全患者

- 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してください。
- 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、本剤の投与を中止してください。

国際共同第Ⅲ相試験 (A DUE試験) における注目すべき有害事象としての「肝障害」

二重盲検期 (投与開始16週後まで) において、「肝障害」は本剤群で107例中1例 (0.9%) に認められ、投与中止に至った事象は1例 (0.9%) でした。

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) では、「肝障害」は本剤が投与された全185例中10例 (5.4%) に発現しました。なお、臨床検査データが得られた178例のうち、ALT及び/又はASTが基準値上限の8倍以上であった患者は3例 (1.7%)、5倍以上8倍未満は2例 (1.1%)、3倍以上5倍未満は2例 (1.1%) で、Hy's lawの基準 (ALT及び/又はASTが基準値上限の3倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上) に該当する患者はいませんでした。

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]



妊娠検査 → 対象 妊娠する可能性のある女性患者

- 妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する際は、以下について説明と指導をしてください。
 - (1) 妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性 (本剤の有効成分であるマシテンタンは、動物実験で催奇形性が報告されている)
 - (2) 投与中及び投与中止後1ヵ月間は確実な避妊法を用いるとともに、妊娠した場合又はその疑いがある場合は、医師に直ちに連絡すること
- 妊娠する可能性のある女性患者には、本剤投与開始前及び投与中は1ヵ月に1回、妊娠検査を実施してください。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)

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]

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。
- (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 マンテンタン・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か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(治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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マンテンタン

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か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。

20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するためプラスチック包装のまま保存すること。

21. 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。

22. 包装

30錠[10錠(プラスチック)×3]

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂にご留意ください。
- 最新の電子添文はこちらをご参照ください。

2024年11月作成(第1版)



製造販売元(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

<https://www.janssen.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp>(医療関係者向けサイト)

販売提携先

日本新薬株式会社

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

<https://www.nippon-shinyaku.co.jp>