

審議結果報告書

令和6年9月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ユバンシ配合錠
[一般名] マシテンタン/タダラフィル
[申請者名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年10月23日

[審議結果]

令和6年8月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和6年8月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ユバンシ配合錠
[一般名] マシテンタン/タダラフィル
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年10月23日
[剤形・含量] 1錠中にマシテンタン及びタダラフィルとして、それぞれ10mg及び40mgを含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品(2)新医療用配合剤
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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。

[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。

審査報告(1)

令和6年6月12日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ユバンシ配合錠
[一般名] マシテンタン/タダラフィル
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年10月23日
[剤形・含量] 1錠中にマシテンタン及びタダラフィルとして、それぞれ10mg及び40mgを含有する錠剤
[申請時の効能・効果]
肺動脈性肺高血圧症
[申請時の用法・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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

2.1.2.3 タダラフィルの安定性

タダラフィルで実施された主な安定性試験は、表1のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、タダラフィルは光に安定であった。

表1：タダラフィルの主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	30℃	65%RH	白色 LDPE 袋+黒色 PE 袋+HDPE コンテナ	60 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、タダラフィルのリテスト期間は、白色 LDPE 袋に充てん後、黒色 PE 袋及び HDPE ドラムに入れて、室温で保存するとき、■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg を含有するフィルムコーティング錠であり、乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、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、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム及び■が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■混合、造粒、乾燥及び整粒工程、■混合、■混合、打錠、フィルムコーティング・試験及び包装工程を経て製造される。なお、■工程が重要工程とされ、■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は、表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2：製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	30℃	75%RH	■両面アルミブリスター ^a 包装品	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：■及び■で構成される

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXで構成されるXXXXXXXXXX両面ブリスターで包装し、室温で保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XXXX カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PAH モデルラットにおける肺動脈圧及び全身動脈圧に対する作用 (CTD 4.2.1.1.1)

Sugen-5416⁴⁾ (20 mg/kg) の単回皮下投与後、低酸素濃度 (10%) 下での飼育により肺高血圧症を発症させた雄性ラット (各群 6~7 例) に、マシテンタン/タダラフィルとして 0/0 (溶媒⁵⁾)、3/0、0/9 又は 3/9 mg/kg が単回経口投与された。投与 72 時間後まで mPAP 及び MAP が測定された結果、mPAP のベースライン⁶⁾ からの最大低下量⁷⁾ (平均値±標準誤差) は 3/0、0/9 及び 3/9 mg/kg 群でそれぞれ 16±1、10±1 及び 26±2 mmHg であった。MAP のベースラインからの最大低下量 (平均値±標準誤差) は、0/9 及び 3/9 mg/kg 群でそれぞれ 4±2 及び 8±3 mmHg であり、3/0 mg/kg 群ではベースライン値から顕著な変化は認められなかった。0/0 mg/kg 群では、mPAP 及び MAP に顕著な変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、効力を裏付ける試験の成績から、マシテンタン/タダラフィルとして投与することにより、各有効成分の単独投与と比較して、より大きな mPAP 低下効果が期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の各有効成分の単剤の初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の開発にあたり、マシテンタン+タダラフィル投与時の PK の検討を目的とした新たな非臨床試験を実施しなかった理由について、マシテンタンとタダラフィルとの間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いことから (「6.R.1 マシテンタンとタダラフィルの薬物動態学的相互作用について」の項参照)、本剤を投与したときのマシテンタン及びタダラフィルの PK は、マシテンタンとタダラフィルそれぞれの単独投与により実施された非臨床試験から説明可能と考えたと説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁴⁾ 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 2 受容体阻害薬

⁵⁾ 0.5%メチルセルロース溶液

⁶⁾ 各動物における投与 24 時間前から 1 時間前までの測定値の平均値

⁷⁾ 最大の低下が認められた時点から 6 時間の測定値の平均値

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は本剤の各有効成分の単剤の初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 マシテンタン+タダラフィル投与時の精巣毒性について

機構は、マシテンタン及びタダラフィルについて、いずれも毒性試験において精巣毒性が認められ、ヒトにおいても精子数の減少等の有害事象が報告されていること（アドシルカ錠 20 mg 添付文書、オプスミット錠 10 mg 添付文書）を踏まえ、マシテンタン+タダラフィル投与により、各有効成分の単独投与と比較して精巣毒性が増強する可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。マシテンタン及びタダラフィルの毒性試験において認められた精巣毒性の発現機序について、下記のように考える。

- マシテンタンの毒性試験において、精細管拡張及び精細管萎縮等の毒性所見が認められている。ラット精巣の精細管周囲筋様細胞には ET 受容体が存在し、ET1 の結合により筋様細胞が収縮することで精巣から精巣上体への精子及び精細管液の輸送を促進することが知られており、マシテンタンは本作用を阻害することで、精細管液の滞留及び精細管内腔の拡大等を誘発したと考えられている（Faseb J 1997; 11: 276-86、Contraception 2005; 72: 294-7）。なお、他の ERA（ボセンタン、アンブリセンタン及びクラゾセンタン）の毒性試験においても同様の所見が認められている。
- タダラフィルの毒性試験において、精細管上皮の退行及び精子形成の減少等の毒性所見が認められている。当該所見は、発現機序が明確ではないものの、熱障害又は低酸素障害による所見と類似していること等から、タダラフィルの血管拡張作用に起因して発現した可能性が考えられている（J Clin Invest 1981; 68: 39-45、Toxicol Pathol 2001; 29: 64-76）。また、タダラフィルは PDE-5 阻害作用に加えて PDE-11 阻害作用を有しており、PDE-11 は精子形成に関与することが示唆されているため（Int J Impot Res 2005; 17: 216-23）、タダラフィルの PDE-11 阻害作用が当該所見の発現に寄与した可能性も考えられる。

上記の発現機序に関する考察に加え、以下の理由から、本剤投与時にマシテンタン又はタダラフィルの単独投与時と比較して精巣毒性が増強する可能性は低いと考える。

- マシテンタンの雄受胎能試験において精子パラメータ及び生殖評価項目への影響は認められなかったこと等を踏まえると、マシテンタンが精子形成に及ぼす影響は限定的であると考えられること。
- マシテンタン+タダラフィル投与又は本剤の臨床試験において、精巣を含む男性生殖能に関する有害事象は認められておらず、マシテンタン又はタダラフィルの単独投与と比較して、併用投与により精巣を含む男性生殖能に関するリスクが増加する傾向は示唆されていないこと。また、マシテンタン+タダラフィル投与を含め、ERA 及び PDE-5 阻害薬の併用投与により単独投与と比較してヒトでの精巣毒性が増強するという報告はないこと。

以上の考察を踏まえ、本剤の添付文書において、マシテンタン及びタダラフィルの毒性試験で認められた精巣毒性及びヒトにおける精子数減少等について情報提供を行うとともに、本剤のヒト生殖能への影響は評価されていない旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、本剤投与時にマシテンタン又はタダラフィルの単独投与時と比較して精巣毒性が増強し、不可逆的な毒性を生じる可能性は低い。したがって、マシテンタン+タダラフィル投与毒性試験を新たに実施しなかったこと、及び、本剤の添付文書における申請者の対応は妥当と判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

BE 及び食事の影響試験（67896062PAH1006 試験）並びに国際共同第Ⅲ相試験（AC-077A301 試験）では、市販予定製剤が用いられた。

マシテンタン、マシテンタンの活性代謝物（ACT-132577）及びタダラフィルの血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、定量下限は、それぞれ 1.00、1.00 及び 0.500 ng/mL であった。

6.1.1 BE 及び食事の影響試験（67896062PAH1006 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 2020 年 1 月～7 月）

外国人健康成人を対象に、本剤を空腹時に単回経口投与したときと、マシテンタン 10 mg 錠（オプスミット錠 10 mg）1 錠+タダラフィル 20 mg 錠（アドシルカ錠 20 mg）2 錠を空腹時に単回投与したときの BE（グループ 1）、並びに本剤を単回経口投与したときのマシテンタン、ACT-132577 及びタダラフィルの PK に及ぼす食事の影響（グループ 2）を検討する目的で、クロスオーバー（いずれのグループも 2 群 2 期）試験が実施された（休薬期間は 10 日間以上）。

マシテンタン 10 mg 錠 1 錠+タダラフィル 20 mg 錠 2 錠投与時に対する本剤投与時のマシテンタン及びタダラフィルの PK パラメータの幾何平均値の比 [90%CI] は、表 3 のとおりであった。

表 3：マシテンタン 10 mg 錠 1 錠+タダラフィル 20 mg 錠 2 錠投与時に対する本剤投与時のマシテンタン及びタダラフィルの PK パラメータの幾何平均値の比 [90%CI]

	C _{max} (34 例)	AUC _{0-t} (33 例)	AUC _{0-∞} (33 例)
マシテンタン	1.0149 [0.9695, 1.0625]	1.0096 [0.9699, 1.0509]	1.0066 [0.9677, 1.0470]
タダラフィル	0.8830 [0.8268, 0.9431]	0.9887 [0.9433, 1.0364]	0.9882 [0.9427, 1.0360]

本剤の空腹時投与に対する食後投与のマシテンタン、ACT-132577 及びタダラフィルの PK パラメータの幾何平均値の比 [90%CI] は、表 4 のとおりであった。

表 4：本剤の空腹時投与に対する食後投与のマシテンタン、ACT-132577 及びタダラフィルの PK パラメータの幾何平均値の比 [90%CI]

	C _{max} (15 例)	AUC _{0-t} (15 例)	AUC _{0-∞} (15 例)
マシテンタン	1.1610 [1.0712, 1.2583]	1.0232 [0.9790, 1.0694]	1.0213 [0.9785, 1.0661]
ACT-132577	1.0725 [1.0208, 1.1269]	1.0450 [0.9960, 1.0963]	1.0398 [0.9921, 1.0899]
タダラフィル	1.4497 [1.2896, 1.6297]	1.1107 [1.0393, 1.1871]	1.1104 [1.0392, 1.1865]

6.2 臨床薬理試験

新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 マシテンタンとタダラフィルの薬物動態学的相互作用について

申請者は、マシテンタン+タダラフィル投与したときに薬物動態学的相互作用が生じる可能性について、以下のように説明した。マシテンタンは主に CYP3A4 によって代謝され、*in vitro* の検討では、マシテンタン及び ACT-132577 は、CYP に対する阻害又は誘導作用を示さず、トランスポーターに対する基質性又は阻害作用も示さなかった（「オプスミット錠 10 mg」審査報告書（平成 27 年 2 月 2 日付け））。一方、タダラフィルは主に CYP3A4 によって代謝され、*in vitro* の検討では、CYP3A に対する阻害及び誘導作用、並びに P-gp に対する基質性及び阻害作用を示した（*Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 63-75、*J Pharmacol Exp Ther* 2018; 365: 519-25、*Biol Pharm Bull* 2017; 40: 1314-9）。したがって、マシテンタン+タダラフィル投与した際には、タダラフィルの CYP3A に対する阻害及び誘導作用がマシテンタンの PK に影響を及ぼす可能性が示唆されるが、以下の点を踏まえると、マシテンタン+タダラフィル投与したときに薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- 外国人健康成人を対象に、マシテンタン 10 mg を空腹時に単回投与した臨床試験（AC-055-108 試験及び AC-055-109 試験、「オプスミット錠 10 mg」審査報告書（平成 27 年 2 月 2 日付け））と、本剤を空腹時に単回投与した臨床試験（67896062PAH1006 試験）におけるマシテンタン及び ACT-132577 の PK パラメータを比較した結果、マシテンタン 10 mg 単独投与時と本剤投与時（タダラフィル 40 mg 併用投与時）でマシテンタン及び ACT-132577 の曝露量は同程度であったこと（表 5）。
- タダラフィル 20 mg の 1 日 1 回反復経口投与は、CYP3A の基質であるロスバスタチンの曝露量（AUC 及び C_{max} ）に有意な影響を及ぼさなかったこと（*Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77: 63-75）。
- ヒト初代培養肝細胞を用いてタダラフィルの CYP3A に対する誘導作用を評価した *in vitro* 試験において、タダラフィル 1~10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲で、CYP3A 活性は高濃度ほど低下する傾向が示されていること（*Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77: 63-75）、並びにタダラフィル 20 又は 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} はそれぞれ約 1.2 及び 2.1 $\mu\text{mol/L}$ であること（*Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61: 280-8、*J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 610-8）を踏まえると、タダラフィル 40 mg が 20 mg よりも強い CYP3A 誘導作用を有する可能性は低いこと。

表 5 : マシテンタン 10 mg 又は本剤を空腹時に単回投与したときの
マシテンタン及び ACT-132577 の PK パラメータ

測定対象	PK パラメータ	マシテンタン 10 mg		本剤	
		AC-055-108 試験 (11 例)	AC-055-109 試験 (10 例)	67896062PAH1006 試験 グループ 1 ^a (34 例)	67896062PAH1006 試験 グループ 2 ^b (15 例)
マシテンタン	C _{max} (ng/mL)	153±38.5 (92.7, 210)	228±41.6 (135, 286)	210±39.7 (146, 321)	208±31.4 (171, 283)
	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	4955±880 (3856, 6339)	6942±1966 (3320, 10312)	5934±1384 ^c (3397, 8965)	6338±1532 (4303, 8788)
ACT-132577	C _{max} (ng/mL)	159±41.5 (109, 247)	243±58.5 (149, 326)	187±36.4 (117, 259)	165±29.3 (121, 204)
	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	17923±4041 (12326, 26240)	27653±6274 (15737, 36032)	22638±5688 ^c (13436, 37832)	19499±3546 (13162, 24490)

平均値±標準偏差 (最小値, 最大値)

a : 本剤投与時とマシテンタン+タダラフィル投与時のマシテンタン及びタダラフィルの BE を評価することを主要目的としたコホート

b : 本剤投与時のマシテンタン及びタダラフィルの PK に対する食事の影響を評価することを主要目的としたコホート

c : 33 例

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す 2 試験が提出された (BE 及び PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照)。

表 6 : 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	67896062 PAH1006	I	外国人健康成人	グループ I : 46 例 グループ II : 16 例	グループ I 本剤又はマシテンタン 10 mg+タダラフィル 40 mg を空腹時単回経口投与 グループ II 本剤を空腹時又は食後に単回経口投与	PK 安全性
	国際共同	AC- 077A301	III	PAH 患者	186 例	【二重盲検投与期】 本剤 ^a 、マシテンタン 10 mg 又はタダラフィル 40 mg ^a を 1 日 1 回、16 週間経口投与 【非盲検投与期】 本剤 ^a を 1 日 1 回、24 カ月間経口投与	有効性 安全性

a : タダラフィル 20 mg を 1 週間投与後にタダラフィル 40 mg を投与することとされた

7.1 海外第 I 相試験 (67896062PAH1006 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 2020 年 1 月~7 月)

外国人健康成人を対象に、本剤とマシテンタン 10 mg+タダラフィル 40 mg 投与時の BE、並びに本剤の PK に及ぼす食事の影響を検討する目的で、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された (目標症例数 : BE 評価を目的としたグループ I 46 例、食事の影響評価を目的としたグループ II 16 例)。

グループ I における用法・用量は、本剤又はマシテンタン 10 mg + タダラフィル 40 mg を空腹時単回経口投与することとされ（休薬期間：10 日間以上）、グループ II における用法・用量は、本剤を空腹時又は食後に単回経口投与することとされた（休薬期間：10 日間以上）。

無作為化された 62 例（グループ I 46 例、グループ II 16 例、以下同順）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。なお、中止例は 15 例（13 例、2 例）であり、中止理由はその他（10 例（いずれも COVID-19 による試験中断）、0 例）、同意撤回（1 例、2 例）、有害事象（1 例、0 例）、治験薬の不遵守（1 例、0 例）であった。

有害事象の発現状況は、表 7 のとおりであった。

表 7：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	グループ I		グループ II	
	本剤 空腹時投与 (41 例)	マシテンタン 10 mg + タ ダラフィル 40 mg 空腹時投与 (39 例)	本剤 空腹時投与 (15 例)	本剤 食後投与 (15 例)
全有害事象	90.2 (37)	84.6 (33)	86.7 (13)	86.7 (13)
主な事象 ^a				
頭痛	65.9 (27)	53.8 (21)	66.7 (10)	66.7 (10)
筋肉痛	36.6 (15)	46.2 (18)	26.7 (4)	26.7 (4)
背部痛	24.4 (10)	17.9 (7)	6.7 (1)	13.3 (2)
悪心	17.1 (7)	25.6 (10)	0 (0)	0 (0)
鼻閉	14.6 (6)	10.3 (4)	0 (0)	0 (0)
潮紅	12.2 (5)	15.4 (6)	6.7 (1)	6.7 (1)
便秘	9.8 (4)	15.4 (6)	0 (0)	20.0 (3)
熱感	7.3 (3)	12.8 (5)	0 (0)	13.3 (2)

% (例数)

a：本剤が投与されたいずれかの集団で 10%以上に発現した有害事象

死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、グループ I における本剤の空腹時単回投与時に 1 例（一過性脳虚血発作）で認められ、治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、グループ I における本剤の空腹時単回投与時に 1 例（一過性脳虚血発作）で認められ、当該症例は上述の症例であった。

7.2 国際共同第Ⅲ相試験（AC-077A301 試験、CTD 5.3.5.1.1-1、2、実施期間 2019 年 10 月～実施中（2023 年 4 月データカットオフ）

PAH 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を、マシテンタン 10 mg 又はタダラフィル 40 mg の単独投与と比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 76 施設で実施された（目標症例数 170 例⁸⁾）。16 週間の二重盲検投与期に続く 24 カ月間が非盲検投与期とされた。このうち、有効

⁸⁾ 過去のマシテンタン又はタダラフィルの臨床試験成績を参考に、主要評価項目である投与 16 週後の PVR のベースラインからの変化比について、各単剤群に対する本剤群の比の幾何平均値を 0.75、変動係数を 0.45 と仮定した。試験全体の有意水準を 5%（両側）、各群への割付け比を表 8 のとおり、症例数を 170 例（本剤群とマシテンタン 10 mg 群との比較に 98 例、本剤群とタダラフィル 40 mg 群との比較に 115 例）とした場合、早期有効中止を目的とした中間解析に伴う検定の多重性を Hwang, Shih and DeCani の α 消費関数 ($\gamma = -2$) で調整した上で、マシテンタン 10 mg 群に対する本剤群の優越性、及びタダラフィル 40 mg 群に対する本剤群の優越性がいずれも示される確率は少なくとも 79.5%であった。

性及び安全性評価に重要な二重盲検投与期については、全体集団の結果に加え、日本人集団の結果も記載する。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の PAH 患者（PH 臨床分類第 1 群のうち、IPAH、HPAH、薬物・毒物誘発性 PAH、並びに結合組織病、HIV 感染症、門脈圧亢進症又は外科的手術実施から 1 年以上経過後の右心カテーテル検査により PH の持続が確認されている先天性心疾患に伴う PAH に該当）とされた。

- ・ WHO 機能分類がクラス II 又は III
- ・ PAH に対する治療を受けていない、又は規定の ERA⁹⁾ 又は PDE-5 阻害薬¹⁰⁾ の単独療法を 3 カ月以上受けている
- ・ 安静時 mPAP が 25 mmHg 以上
- ・ 安静時肺動脈楔入圧又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
- ・ 安静時 PVR が 3 Wood 単位 (240 dyn·s/cm⁵) 以上
- ・ 6MWD が 100 m 以上 450 m 以下

ベースラインの PAH 治療（未治療、ERA 既治療及び PDE-5 阻害薬既治療）を層別因子として、患者は本剤群、マシテンタン 10 mg 群又はタダラフィル 40 mg 群のいずれかに表 8 の比で無作為に割り付けられた。

表 8：ベースラインの PAH 治療別の割付比

層別因子	割付比
未治療	本剤群：マシテンタン 10 mg 群：タダラフィル 40 mg 群=2：1：1
ERA 既治療	本剤群：マシテンタン 10 mg 群=2：1
PDE-5 阻害薬既治療	本剤群：タダラフィル 40 mg 群=2：1

有効性又は無益性による試験の早期中止の検討等を目的として、二重盲検投与期の投与 16 週後の評価を完了した患者（16 週以前の中止例も含む）が 100 例に達した時点で中間解析を実施することが計画された。中間解析の結果（2021 年 12 月 10 日データカットオフ）、事前に規定した有効性の判定基準¹¹⁾ を満たしたことから、IDMC の勧告に基づき、患者登録が中止され、中間解析時点までに組み入れられた患者の二重盲検投与期を完了することとされた。

①二重盲検投与期

用法・用量は、表 9 に示す用量を 1 日 1 回経口投与することとされた。

⁹⁾ ボセンタン 250 mg/日、マシテンタン 10 mg/日又はアンプリセンタン 10 mg/日

¹⁰⁾ シルデナフィル 60～120 mg/日、タダラフィル 40 mg/日又は vardenafil 10 mg/日

¹¹⁾ 中間解析では、主要評価項目について、本剤群のマシテンタン 10 mg 群及びタダラフィル 40 mg 群に対する優越性がいずれも示されることが有効性の判定基準とされた。中間解析に用いる有意水準は、Hwang, Shih and DeCani の α 消費関数 ($\gamma = -2$) を用いて 1.8% (両側) とされた。

表 9：二重盲検投与期の用量

	二重盲検投与期 1 週目	二重盲検投与期 2 週目以降
本剤群	マシテンタン 10 mg + タダラフィル 20 mg ^{a, b}	マシテンタン 10 mg + タダラフィル 40 mg ^c
マシテンタン 10 mg 群	マシテンタン 10 mg	
タダラフィル 40 mg 群	タダラフィル 20 mg ^a	タダラフィル 40 mg

a：ベースライン時にタダラフィル 40 mg/日、シルденаフィル 60～120 mg/日又は vardenafil 10 mg/日を服用している患者におけるタダラフィルの用量は 40 mg とされた

b：単剤を併用投与

c：投与 2 週目は単剤を併用投与、投与 3 週目以降は本剤を投与

二重盲検投与期を通じて治験薬以外の PAH 治療薬の使用は禁止され、ベースライン時に ERA 又は PDE-5 阻害薬の投与を受けていた患者については、治験薬の初回投与の前日に投与中止することとされた。

<全体集団>

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 186 例（本剤群 107 例、マシテンタン 10 mg 群 35 例、タダラフィル 40 mg 群 44 例、以下同順）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主要な解析対象集団とされた。中止例は 17 例（16 例、0 例、1 例）であり、主な中止理由は、有害事象（9 例、0 例、1 例）であった。FAS における PAH の臨床分類の内訳は、IPAH 94 例（58 例、16 例、20 例）、HPAH 9 例（4 例、3 例、2 例）、薬物・毒素誘発性 PAH 3 例（1 例、0 例、2 例）、結合組織疾患に伴う PAH 65 例（36 例、13 例、16 例）、HIV 感染症に伴う PAH 6 例（4 例、0 例、2 例）、門脈圧亢進症に伴う PAH 3 例（1 例、1 例、1 例）、先天性心疾患に伴う PAH 6 例（3 例、2 例、1 例）であった。ベースラインの WHO 機能分類の内訳は、クラスⅡが 95 例（65 例、11 例、19 例）、クラスⅢが 91 例（42 例、24 例、25 例）であった。ベースラインの PAH 治療の内訳は、未治療 98 例（49 例、24 例、25 例）、ERA 既治療 32 例（21 例、11 例、0 例）、PDE-5 阻害薬既治療 56 例（37 例、0 例、19 例）であった。

有効性について、主要評価項目である二重盲検投与期終了時（投与 16 週後）の PVR のベースラインからの変化比（投与 16 週後の PVR/ベースラインの PVR）は、表 10 のとおりであり、マシテンタン 10 mg 群に対する本剤群の優越性、及びタダラフィル 40 mg 群に対する本剤群の優越性が示された。

表 10：投与 16 週後の PVR (dyn·s/cm⁵) のベースラインからの変化比 (FAS)

ベースラインの PAH 治療 投与群	未治療又は ERA 既治療		未治療又は PDE-5 阻害薬既治療	
	本剤群	マシテンタン 10 mg 群	本剤群	タダラフィル 40 mg 群
ベースライン ^a	834.3±630.93 (70 例)	815.9±401.22 (35 例)	884.7±640.34 (86 例)	802.1±551.98 (44 例)
投与 16 週後 ^a	457.3±329.29 (58 例)	665.8±381.88 (34 例)	513.2±359.25 (75 例)	640.3±378.48 (41 例)
ベースラインからの 変化比 ^{b, e}	0.55 [0.50, 0.60]	0.77 [0.69, 0.87]	0.56 [0.52, 0.60]	0.78 [0.72, 0.84]
治療効果 ^{c, d, e}	0.71 [0.61, 0.82]	—	0.72 [0.64, 0.80]	—
調整 p 値 ^d	<0.0001	—	<0.0001	—

a：平均値±標準偏差

b：幾何平均値 [95%CI]

c：マシテンタン 10 mg 群又はタダラフィル 40 mg 群に対する本剤群の投与 16 週時の PVR 変化比の調整幾何平均値の比 [調整済み繰返し 95%CI]

d：ステージ 1 (中間解析に利用したデータ) 及びステージ 2 (中間解析時点以降のデータ) の各ステージに対して、投与 16 週後の 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共分散分析を適用した。各ステージの結果を Lehman and Wassmer の方法 (Biometrics 1999; 55: 1286-90) 及び Wassmer and Brannath の方法 (Springer 2016; 189-219) に基づき統合することにより、治療効果 (中央値不偏推定値及び繰返し CI) 及び p 値を算出した。p 値は名目有意水準 5% (両側) に対応する調整 p 値とし、本剤群の各単剤群に対する優越性がいずれも示された場合に、本剤の有効性が検証されたとみなすこととされた。

e：中間事象 (死亡、疾患進行及び悪化、PAH 関連の併用禁止薬の使用、2 日を超える治験薬の投与中断又は中止、治験薬の用量調節) が発現した症例は、それぞれ次のとおり取り扱うこととされた。

- ・ 死亡：中間事象 (死亡、PAH 関連の併用禁止薬の使用、2 日を超える治験薬の投与中断又は中止) が発現していない同一層 (同一のベースラインの PAH 治療、以下同様) の症例の変化比の最大値又は 1 のいずれか大きい値で補完する。
- ・ 疾患進行及び悪化：程度によらず投与 16 週後の変化比を利用する。
- ・ PAH 関連の併用禁止薬の使用：中間事象 (死亡、PAH 関連の併用禁止薬の使用、2 日を超える治験薬の投与中断又は中止) が発現していない同一層の症例の変化比の中央値 (疾患進行や悪化を伴う場合は第三四分位点) で補完する。
- ・ 2 日を超える治験薬の投与中断又は中止：中間事象 (死亡、PAH 関連の併用禁止薬の使用、2 日を超える治験薬の投与中断又は中止) が発現していない同一層の症例の変化比の中央値 (疾患進行や悪化を伴う場合は第三四分位点) で補完する。
- ・ 治験薬の用量調節 (投与 1・2 週目の増量は除く)：時点や量によらず投与 16 週後の変化比を利用する。

上記以外の欠測値は、同一層かつ同一ステージのすべての症例における変化比の中央値 (疾患進行や悪化を伴う場合は第三四分位点) で補完する。

安全性について、有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤群 (107 例)	マシテンタン 10 mg 群 (35 例)	タダラフィル 40 mg 群 (44 例)
全有害事象	82.2 (88)	71.4 (25)	79.5 (35)
主な事象 ^a			
頭痛	16.8 (18)	17.1 (6)	13.6 (6)
末梢性浮腫	13.1 (14)	11.4 (4)	11.4 (5)
貧血	7.5 (8)	0 (0)	0 (0)
ヘモグロビン減少	7.5 (8)	0 (0)	0 (0)
低血圧	7.5 (8)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	6.5 (7)	2.9 (1)	0 (0)
咳嗽	5.6 (6)	2.9 (1)	4.5 (2)
筋肉痛	5.6 (6)	0 (0)	4.5 (2)
悪心	5.6 (6)	0 (0)	6.8 (3)
背部痛	4.7 (5)	2.9 (1)	9.1 (4)
下痢	4.7 (5)	0 (0)	13.6 (6)
関節痛	3.7 (4)	5.7 (2)	9.1 (4)
消化不良	3.7 (4)	0 (0)	6.8 (3)
COVID-19	2.8 (3)	5.7 (2)	4.5 (2)
潮紅	2.8 (3)	5.7 (2)	0 (0)
非心臓性胸痛	2.8 (3)	0 (0)	6.8 (3)
四肢痛	2.8 (3)	0 (0)	6.8 (3)

% (例数)

a：いずれかの群で5%以上に発現した有害事象

死亡に至った有害事象は、本剤群で2.8% (3/107例：心不全、クロストリジウム菌性胃腸炎、COVID-19肺炎)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で11.2% (12/107例：呼吸困難・胸痛・不全片麻痺・動悸、心不全・貧血、心房粗動、冠動脈疾患、左室不全、右室不全・肺静脈閉塞性疾患、COVID-19、ホルネル症候群、インフルエンザ、COVID-19肺炎・低血圧、子宮内膜症・卵巣粘液性嚢胞腺癌、骨壊死・舌嚢胞)、マシテンタン10mg群で8.6% (3/35例：狭心症、COVID-19肺炎・喘息、肺炎)、タダラフィル40mg群で9.1% (4/44例：食道潰瘍・脳梗塞、喀血、肺炎、心不全)に認められ、このうち本剤群の右室不全、心不全及び貧血は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で9例 (筋肉痛、肺静脈閉塞性疾患、貧血、過敏症・呼吸困難・末梢腫脹・顔面腫脹、血管浮腫、ヘモグロビン減少、低血圧、末梢性浮腫、トランスアミナーゼ上昇)、タダラフィル40mg群で2例 (末梢性浮腫、トランスアミナーゼ上昇)に認められた。

<日本人集団>

二重盲検投与期に組み入れられた8例 (本剤群6例、マシテンタン10mg群1例、タダラフィル40mg群1例、以下同順)が有効性及び安全性の解析対象とされた。中止例は、本剤群の2例 (いずれも中止理由は有害事象)であった。PAHの臨床分類の内訳は、IPAH2例 (1例、0例、1例)、結合組織疾患に伴うPAH5例 (5例、0例、0例)、先天性心疾患に伴うPAH1例 (0例、1例、0例)であった。ベースラインのWHO機能分類の内訳は、クラスIIが4例 (4例、0例、0例)、クラスIIIが4例 (2例、1例、1例)であった。ベースラインのPAH治療の内訳は、未治療5例 (5例、0例、0例)、ERA既治療2例 (1例、1例、0例)、PDE-5阻害薬既治療1例 (0例、0例、1例)であった。

有効性について、主要評価項目である二重盲検投与期終了時（投与 16 週後）の PVR のベースラインからの変化比（投与 16 週後の PVR/ベースラインの PVR）は、表 12 のとおりであった。

表 12：投与 16 週後の PVR (dyn·s/cm⁵) のベースラインからの変化比（日本人集団）

ベースラインの PAH 治療 投与群	未治療又は ERA 既治療		未治療又は PDE-5 阻害薬既治療	
	本剤群	マシテンタン 10 mg 群	本剤群	タダラフィル 40 mg 群
ベースライン ^a	458.6±219.26 (6 例)	461.4 (1 例)	497.8±220.37 (5 例)	949.7 (1 例)
投与 16 週後 ^a	224.5±118.78 (5 例)	489.5 (1 例)	244.4±127.22 (4 例)	810.0 (1 例)
ベースラインからの 変化比 ^{b,c}	0.51 [0.35, 0.73]	1.06 [NA, NA]	0.50 [0.31, .0.81]	0.85 [NA, NA]

NA：算出せず

a：平均値±標準偏差

b：幾何平均値 [95%CI]

c：中間事象及び欠測値の取扱いは表 10 の注釈 e 参照

安全性について、有害事象は本剤群で 66.7% (4/6 例)、マシテンタン 10 mg 群で 100% (1/1 例)、タダラフィル 40 mg 群で 100.0% (1/1 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、肺炎、貧血、末梢性浮腫（いずれも本剤群で 33.3% (2/6 例)）であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群で 33.3% (2/6 例：右室不全・肺静脈閉塞性疾患、心不全・貧血) に認められた。右室不全、心不全及び貧血は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は、右室不全は軽快、心不全及び貧血は回復であった。

②非盲検投与期

用法・用量は、表 13 に示す用量を 1 日 1 回経口投与することとされた。

表 13：非盲検投与期の用量

二重盲検投与期の投与群	非盲検投与期 1 週目	非盲検投与期 2 週目以降 ^a
本剤群	マシテンタン 10 mg+タダラフィル 40 mg	
マシテンタン 10 mg 群	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
タダラフィル 40 mg 群	マシテンタン 10 mg+タダラフィル 40 mg	

a：投与 2 週目は単剤を併用投与、投与 3 週目以降は本剤を投与

非盲検投与期を通じて治験薬以外の ERA 及び PDE-5 阻害薬の使用は禁止された。プロスタノイド又はプロスタサイクリン受容体アゴニスト（経口、吸入又は注入を含む）若しくは可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬等を含む他の PAH 治療薬は、PAH の悪化が疑われる事象の初回発現時に治験担当医師の判断で追加可能とされた。

有効性（2022 年 12 月データカットオフ）について、6MWD のベースラインからの変化量は、表 14 のとおりであった。

表 14：6MWD (m) の測定値及びベースラインからの変化量
(二重盲検投与期に本剤を投与された集団)

	測定値	変化量	
二重盲検投与期	ベースライン (107 例)		
	平均値±標準偏差	352.3±96.07	—
	中央値	373.0	—
	投与 16 週後 (94 例)		
	平均値±標準偏差	402.1±95.89	50.0±77.19
非盲検投与期	中央値	410.0	38.5
	投与 42 週後 (75 例)		
	平均値±標準偏差	411.6±106.70	59.5±97.40
	中央値	418.0	45.0
	投与 68 週後 (51 例)		
	平均値±標準偏差	417.9±98.71	71.8±93.12
	中央値	440.0	60.0
	投与 94 週後 (33 例)		
	平均値±標準偏差	396.1±115.06	64.6±134.08
	中央値	405.0	30.0
	投与 120 週後 (12 例)		
平均値±標準偏差	387.3±91.95	44.3±40.89	
中央値	410.0	45.0	

安全性 (2023 年 4 月データカットオフ) について、二重盲検投与期及び非盲検投与期におけるすべての有害事象の発現割合は、93.5% (173/185 例) であり、発現割合が 10%以上であった有害事象は、COVID-19 (23.2%、43/185 例)、頭痛 (14.6%、27/185 例)、末梢性浮腫 (11.4%、21/185 例) 及び貧血 (10.8%、20/185 例) であった。

非盲検投与期において死亡に至った有害事象は 1.1% (2/185 例：右室不全、呼吸不全) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。二重盲検投与期及び非盲検投与期において重篤な有害事象は 26.5% (49/185 例) に認められたが、特定の傾向は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について、以下のように説明した。本邦の PH 治療ガイドライン (2017 年改訂版) (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf (最終確認日：2024 年 6 月 3 日)) において、PAH と診断された場合には速やかに肺血管拡張薬を中心とした薬物療法を開始することが推奨されている。現在、本邦では肺血管拡張薬として、ET 経路を標的とした ERA、NO 経路を標的とした PDE-5 阻害剤及び可溶性グアニル酸シクラーゼ受容体作動薬、並びにプロスタサイクリン経路を標的とした PGI₂ 製剤、PGI₂ 誘導體及び PGI₂ 受容体作動薬が承認されているが、PAH は重症かつ進行性の疾患であり、単剤での治療効果には限界がある。近年、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おり、単独療法と比較して予後改善効果が期待されている。本邦の PH 診療ガイドラインにおいては、2~3 剤の初期併用療法が推奨されており、ESC/ERS PH 診療ガイドラインにおいては、IPAH、HPAH 及び心肺疾患を有さない薬剤誘発性 PAH に対するマシテンタン及びタダラフィルの初期併用療法が推奨クラス I となっている。

本邦の実臨床における使用実態について、JAPHR による調査結果 (JACC Asia 2022; 2: 273-84) では、PAH 患者の 52.1%で 3 系統 (ET 経路、NO 経路及びプロスタサイクリン経路) 又は 2 系統 (ET 経路及び NO 経路) の併用療法が実施されており、ET 経路の薬剤の約 85%がマシテンタン、NO 経路の薬剤の

約 55%がタダラフィルであった。マシテンタンの承認後に実施された特定使用成績調査では、マシテンタン 10 mg を含む併用療法を受けている PAH 患者のうち、タダラフィル 40 mg を併用している患者の割合は 45.0%であった。

以上より、国内外の診療ガイドライン及び各有効成分の作用機序等から、マシテンタンとタダラフィルを配合剤とすることは科学的に妥当と考える。本邦における使用実態、及び国際共同第Ⅲ相試験（AC-077A301 試験）において本剤の有効性及び安全性は良好であったことから、マシテンタンとタダラフィルを配合剤とすることに一定の意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。マシテンタン及びタダラフィルの併用療法は国内外の診療ガイドラインにおいて推奨される治療選択肢の一つであり、PAH の予後改善のために作用機序の異なるこれらの薬剤を併用する治療方針は合理的である。また、マシテンタン及びタダラフィルの承認用法はいずれも 1 日 1 回投与であり、投与タイミングを一致させることができる。これらの薬剤特性に加え、マシテンタン 10 mg+タダラフィル 40 mg 投与が既に本邦の医療現場で広く行われていること、並びに本剤の臨床試験において各単剤を上回る有効性が示され（「7.R.2 有効性について」の項参照）、かつ各単剤の併用により安全性上の懸念が大きく増加することは示されていない（「7.R.3 安全性について」の項参照）。以上より、これら 2 成分を配合剤とすることの科学的合理性は示され、マシテンタン及びタダラフィルの併用療法の選択肢を配合剤という形で医療現場に提供することに意義はありと判断する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 AC-077A301 試験における有効性について

申請者は、AC-077A301 試験の二重盲検投与期の主要評価項目の妥当性、及び当該試験で認められた本剤の有効性について、以下のように説明した。PVR は右心負荷を反映する客観的パラメータであり、PAH の診断や治療効果の判定に利用されていること（Am Intern Med 1991; 115: 343-9、J Am Coll Cardiol 2013; D42-50、PH 治療ガイドライン（2017 年改訂版））から、PAH 患者の有効性評価に重要な指標であると考え、PVR を AC-077A301 試験（二重盲検投与期）の主要評価項目とした。

AC-077A301 試験（二重盲検投与期）における主要評価項目の結果は表 10 のとおりであり、各単剤群に対する本剤群の優越性が示された。また、投与 16 週後の PVR のベースラインからの変化量について、本剤群とマシテンタン 10 mg 群及び本剤群とタダラフィル 40 mg 群の差（中央値不偏推定値 [調整済み繰返し 95%CI]）は、それぞれ $-178 [-269, -86.8]$ 及び $-174 [-251, -97.4]$ dyn·s/cm⁵ であった。副次評価項目の一つである投与 16 週後の 6MWD のベースラインからの変化量について、本剤群とマシテンタン 10 mg 群及び本剤群とタダラフィル 40 mg 群の差（中央値不偏推定値 [調整済み繰返し 95%CI]）は、それぞれ $16.04 [-17.0, 49.08]$ 及び $25.37 [-0.93, 51.59]$ m であり、各単剤群と比較して本剤群で改善傾向が認められた。肺血行動態パラメータ（mRAP、mPAP、Cardiac Index、SVI、SvO₂ 及び CO）についても、各単剤群と比較して、本剤群で改善傾向が認められた。

以上より、AC-077A301 試験において、PAH 患者に対する本剤の有効性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。PAH 治療における真のエンドポイントは生命予後の改善であるが、PAH 患者の予後と相関し（Circulation 2010; 122: 164-72）、かつ客観的なパラメータである PVR のベースラインからの変化比を主要評価項目としたことは妥当である。AC-077A301 試験（二重盲検投与期）において、投与 16 週後の PVR 変化比はマシテンタン 10 mg 群及びタダラフィル 40 mg 群と比較して本剤群で

有意に小さく、群間差の大きさは試験計画時の想定（既承認 PAH 治療薬の臨床試験成績から 0.75 と想定）と同程度であり、本剤群と各単剤群との PVR 変化量の群間差の大きさも考慮すると、臨床的に意義のある PVR 低下効果が示されたと判断する。また、6MWD 及び各肺血行動態パラメータにおいても各単剤群と比較して本剤群で改善傾向が認められた。以上より、PAH 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.2.2 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者における有効性について、以下のように説明した。AC-077A301 試験では、収集可能な症例数として日本人の目標症例数を 15 例以上と設定していたものの、以下の経緯に加えて COVID-19 感染拡大の影響により組入れが難航し、最終的に 8 例の日本人患者が組み入れられた。

- 右心カテーテル検査や 6MWD を実施できること等を基準として治験実施施設を選定した結果、PAH 治療の中核を担う施設が主に試験に参加することとなったが、当該施設では中等症から重症の PAH 患者が多く、大半の PAH 患者が既に肺血管拡張薬の併用療法を受けていたため、未治療又は単独療法で病状が安定し、かつ AC-077A301 試験の選択基準を満たす患者は限られていた。
- タダラフィル 40 mg を投与可能な PAH 患者を対象とするため、国内の治験実施計画書では軽度又は中等度の腎機能障害患者及び肝機能障害患者を除外する基準を設定した結果、結合組織病に伴う PAH 患者の多くは組入れに至らなかった。

AC-077A301 試験の結果、日本人集団における、投与 16 週後の PVR のベースラインからの変化比は表 12 のとおりであり、マシテンタン 10 mg 群及びタダラフィル 40 mg 群の患者数が限られているため、結果解釈には限界があるものの、各単剤群と比較して本剤群において小さい傾向が認められた。日本人集団における PVR 変化比は、事前に規定した全体集団との結果の一貫性の基準¹²⁾ を満たした。

また、AC-077A301 試験における日本人症例数が目標症例数に満たなかったことから、日本人患者における本剤の有効性について、マシテンタン単剤及びタダラフィル単剤の臨床試験である AC-055-307 試験¹³⁾ 及び PHIRST-1 試験¹⁴⁾ の結果との比較に基づき、追加検討を行うこととした。なお、AC-077A301 試験と AC-055-307 試験及び PHIRST-1 試験で、実施時期に違いはあるものの、試験実施時の右心カテーテルを用いた PAH の診断基準は同様であり、各試験で許容された前治療薬及び併用薬に大きな違いはなかったことから、試験結果の外部比較は可能と考える。その結果、AC-077A301 試験、AC-055-307 試験及び PHIRST-1 試験の日本人集団における投与 16 週後の PVR のベースラインからの変化比及び 6MWD のベースラインからの変化量は、いずれも単剤群と比較して本剤群で改善傾向が認められた（表 15）。

以上より、日本人 PAH 患者においても本剤の有効性が期待できると考える。

¹²⁾ 主要評価項目について、全体集団において本剤群の各単剤群に対する優越性が示され、かつ日本人集団における本剤群の点推定値（幾何平均値）が各単剤群の点推定値をいずれも下回った場合に、全体集団と日本人集団の成績の一貫性が示されたとみなすこととされた。

¹³⁾ WHO 機能分類 I～IV の PAH 患者にマシテンタン 10 mg を 1 日 1 回経口投与する国内第 II/III 相試験（2012 年 10 月～2015 年 12 月実施）

¹⁴⁾ WHO 機能分類 I～IV の PAH 患者にプラセボ又はタダラフィル 2.5、10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回経口投与する国際共同第 III 相試験（2005 年 8 月～2007 年 8 月実施）

表 15 : AC-077A301 試験、AC-055-307 試験及び PHIRST-1 試験の日本人集団における
投与 16 週後の PVR のベースラインからの変化比及び 6MWD のベースラインからの変化量

ベースラインの PAH 治療	未治療			ERA 既治療		PDE-5 阻害薬既治療	
	本剤群 (5 例)	マシテンタン <u>10 mg 群</u> (10 例)	タダラフィル <u>40 mg 群</u> (5 例)	本剤群 (1 例)	マシテンタン 10 mg 群 (1 例)	<u>本剤群^a</u> (4 例)	タダラフィル 40 mg 群 (1 例)
PVR (dyn·s/cm ⁵)							
ベースライン	497.8±220.37	725.0±228.29	414.2, 1105.9 ^e	262.6 ⁱ	461.4 ⁱ	667.3±323.17	949.7 ⁱ
投与 16 週後 ^b	244.4±127.22 ^d	443.5±143.07	273.1, 1225.4 ^c	145.1 ⁱ	489.5 ⁱ	344.4±200.35	810.0 ⁱ
ベースライン からの変化比 ^e	0.50 [0.31, 0.81]	0.61 [0.47, 0.81]	NA ^f	0.55 ⁱ	1.06 ⁱ	0.51 [0.18, 1.43]	0.85 ⁱ
6MWD (m)							
ベースライン	349.0±56.97	413.8±156.88	375.2 [310.59, 439.81] ^g	168.0 ⁱ	338.0 ⁱ	436.0±80.16	367.0 ⁱ
投与 16 週後 ^b	358.0±133.55	513.6±128.67	459.25 [414.56, 503.94] ^{g, h}	326.0 ⁱ	441.0 ⁱ	494.8±94.72	289.0 ⁱ
ベースライン からの変化量	32.6±96.22	99.8±124.81	63.00 [-22.29, 148.29] ^{g, h}	158.0 ⁱ	103.0 ⁱ	58.8±59.25	-78.0 ⁱ

平均値±標準偏差

一重下線部：AC-055-307 試験結果、二重下線部：PHIRST-1 試験結果

NA：算出せず

a：マシテンタン 10 mg+タダラフィル 40 mg

b：AC-055-307 試験については投与 24 週後

c：幾何平均値 [95%CI]、d：4 例、e：2 例の個別値 (PVRI (dyn·s·m²/cm⁵))

f：PVRI のベースラインからの変化量はそれぞれ -141.1 又は 119.5 dyn·s·m²/cm⁵

g：平均値 [95%CI]、h：4 例、i：1 例の個別値

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、AC-077A301 試験の日本人症例数が試験計画時の目標症例数を下回ったことはやむを得ないと判断する。しかしながら、AC-077A301 試験の対照群に組み入れられた日本人患者はそれぞれ 1 例のみであり、AC-077A301 試験の結果に基づき日本人患者における有効性を検討することには限界がある。また、患者背景や試験実施時期が異なる臨床試験との外部比較に基づき、AC-077A301 試験の日本人集団の結果を解釈することは困難である。一方で、AC-077A301 試験の各投与群の成績は全体集団と日本人集団で大きく異なること、マシテンタン及びタダラフィルの審査において各単剤の有効性及び PK に臨床的に重要な国内外差は認められていないことを踏まえると、AC-077A301 試験の全体集団で認められた本剤の有効性は日本人患者においても期待できると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果、並びに本剤の有効性（「7.R.2 有効性について」の項参照）を踏まえると、PAH 患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1 各単剤と比較した本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、マシテンタン及びタダラフィルと比較した本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。AC-077A301 試験の二重盲検投与期におけるベースラインの PAH 治療別の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、

いずれも各単剤群と比較して本剤群で高かった。死亡は、本剤群で3例（心不全、クロストリジウム菌性胃腸炎、COVID-19肺炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、心不全（本剤群2例、マシテンタン10mg群0例、タダラフィル40mg群1例、以下同順）及び呼吸困難（2例、0例、0例）であり、本剤群の心不全、呼吸困難、貧血、末梢腫脹、右室不全及び顔面腫脹（各1例）は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は、右室不全は軽快、その他は回復であった。

表16：AC-077A301試験（二重盲検投与期）におけるベースラインのPAH治療別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

ベースラインのPAH治療 投与群	未治療			ERA既治療		PDE-5阻害薬既治療	
	本剤群	マシテンタン10mg群	タダラフィル40mg群	本剤群	マシテンタン10mg群	本剤群	タダラフィル40mg群
全体集団							
例数	49例	24例	25例	21例	11例	37例	19例
すべての有害事象	87.8 (43)	70.8 (17)	80.0 (20)	76.2 (16)	72.7 (8)	78.4 (29)	78.9 (15)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	16.3 (8)	8.3 (2)	12.0 (3)	14.3 (3)	9.1 (1)	10.8 (4)	5.3 (1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	12.2 (6)	0 (0)	8.0 (2)	4.8 (1)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)
日本人集団							
例数	5例	0例	0例	1例	1例	0例	1例
すべての有害事象	60.0 (3)	—	—	100.0 (1)	100.0 (1)	—	100.0 (1)
死亡に至った有害事象	0 (0)	—	—	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)
重篤な有害事象	40.0 (2)	—	—	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	40.0 (2)	—	—	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)

% (例数)

マシテンタン及びタダラフィルの安全性プロファイル等から事前に規定した注目すべき有害事象の発現割合は、低血圧¹⁵⁾（7.5%（8/107例）、0%（0/35例）、0%（0/44例））、並びに浮腫及び体液貯留¹⁶⁾（20.6%（22/107例）、14.3%（5/35例）、15.9%（7/44例））であり、マシテンタン10mg群又はタダラフィル40mg群と比較して本剤群で発現割合が高かった。低血圧について、本剤群の1例で重篤な低血圧が認められたものの、当該事象は治験薬との因果関係は否定された。浮腫及び体液貯留について、本剤群1例で重篤な末梢腫脹及び顔面浮腫が発現し、治験薬との因果関係ありと判断されたが、フロセミドの投与及び本剤の投与中止後に回復した。

マシテンタン又はタダラフィルの単独投与時に報告されている肝障害¹⁷⁾、貧血¹⁸⁾及びヘモグロビン減少¹⁹⁾について、AC-077A301試験の二重盲検投与期における発現状況は表17のとおりであった。肝障害について、本剤群の1例を除き、いずれも軽度又は中等度であり、各単剤群と比較して本剤群で発現割合が上昇する傾向は認められなかった。貧血及びヘモグロビン低下について、各単剤群と比較して本剤

¹⁵⁾ MedDRA PT「低血圧」

¹⁶⁾ MedDRA PT「末梢性浮腫」、「末梢腫脹」、「骨髄浮腫」、「全身性浮腫」、「腫脹」、「体液貯留」、「関節腫脹」

¹⁷⁾ MedDRA PT「トランスアミナーゼ上昇」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「脂肪肝」

¹⁸⁾ MedDRA PT「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「鉄欠乏性貧血」、「慢性疾患の貧血」、「正色素性貧血」、「汎血球減少症」

¹⁹⁾ ベースラインから50g/L以上の減少

群で発現割合が高かった。重篤な貧血は本剤群の日本人患者 1 例で認められ、治験薬との因果関係ありと判断されたが、治験薬の投与を中止し、輸血施行した後に軽快した。

表 17：AC-077A301 試験（二重盲検投与期）における

各有効成分の単独投与時に報告されている有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

ベースラインの PAH 治療	未治療			ERA 既治療		PDE-5 阻害薬既治療	
	本剤群 (49 例)	マシテンタン 10 mg 群 (24 例)	タダラフィ ル 40 mg 群 (25 例)	本剤群 (21 例)	マシテンタン 10 mg 群 (11 例)	本剤群 (37 例)	タダラフィ ル 40 mg 群 (19 例)
肝障害	0 (0)	4.2 (1)	12.0 (3)	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	5.3 (1)
貧血	22.4 (11)	4.2 (1)	4.0 (1)	4.8 (1)	0 (0)	21.6 (8)	0 (0)
ヘモグロビン減少	6.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

AC-077A301 試験の非盲検投与期において、本剤の長期投与に伴う有害事象の発現割合の上昇及び新たな有害事象の発現は認められなかった。また、AC-077A301 試験の全体集団と日本人集団で本剤の安全性プロファイルに大きな違いは認められず、特定の有害事象について、日本人患者で明らかに発現割合が高い傾向はなかった。

マシテンタンの承認後に実施された特定使用成績調査において、411 例がマシテンタン 10 mg 単独投与、885 例がマシテンタン 10 mg 投与開始後にマシテンタン 10 mg＋タダラフィル 40 mg 投与を行っており、副作用の発現割合は、マシテンタン 10 mg 単独投与例では 26.0% (107 例) (重篤 8.5% (35 例))、マシテンタン 10 mg＋タダラフィル 40 mg 投与例では 26.2% (232 例) (重篤 7.9% (70 例)) (以下同順) であった。いずれかの集団で 4%以上に認められた事象は、貧血 (4.4% (18 例)、5.6% (50 例)) (重篤 1.7% (7 例)、0.9% (8 例)) 及び頭痛 (1.5% (6 例)、4.2% (37 例)) (いずれも非重篤) であった。

以上より、マシテンタン＋タダラフィル投与による新たな安全性上の懸念は認められていないと考え、本剤の添付文書では各有効成分の単剤における注意喚起と同様の注意喚起を行うことで、適切に安全性を管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。AC-077A301 試験の結果から、マシテンタン又はタダラフィルの単独投与と比較して本剤投与では一定のリスクの増加傾向が示されたものの、事象の重症度及び転帰、並びに製造販売後におけるマシテンタン＋タダラフィル投与時の安全性情報を踏まえると、本剤投与のリスクは臨床的に許容可能と判断する。マシテンタン 10 mg 群又はタダラフィル 40 mg 群と比較して本剤群で発現割合が高く、重篤例が認められた心臓障害については、「7.R.3.2 心臓障害について」の項で引き続き検討する。

7.R.3.2 心臓障害について

申請者は、本剤投与時の心臓障害²⁰⁾の発現状況について、以下のように説明した。AC-077A301 試験の二重盲検投与期における心臓障害の発現割合は、本剤群で 15.0% (16/107 例)、マシテンタン 10 mg 群で 5.7% (2/35 例)、タダラフィル 40 mg 群で 9.1% (4/44 例) であり、各単剤群と比較して本剤群で

²⁰⁾ MedDRA SOC 「心臓障害」

発現割合が高かった。重篤な心臓障害は、本剤群で4例（心不全2例、右室不全例及び左室不全各1例）、タダラフィル40mg群で1例（心不全）に認められ、本剤群の2例は治験薬との因果関係ありと判断された。これらの2例は治験薬の投与中止に至ったが、投与中止理由は心臓障害以外のもの（貧血又は肺静脈閉塞性疾患の発現）であり、転帰は回復又は軽快であった。日本人患者において認められた重篤な心臓障害は、本剤群の心不全及び右室不全（各1例）であり、転帰は回復又は軽快であった。本剤群における年齢別の心臓障害の発現割合は、18～64歳で12.6%（11/87例）、65歳以上で25.0%（5/20例）であった。重篤な心臓障害が認められた5例のうち3例（いずれも本剤群）は65歳以上であり、PAHの治療歴はなく、いずれも本剤の投与開始後1カ月以内に発現した。

以上のように、AC-077A301試験の二重盲検投与期においては、ベースラインのPAH治療未治療の65歳超の患者で、各単剤群と比較して本剤群で投与開始から1カ月以内に心臓障害の発現が多い傾向が認められた。一方、AC-077A301試験の非盲検投与期において、マシテンタン10mg又はタダラフィル40mgのいずれかを服用している患者に本剤の投与を開始した結果、心臓障害が発現した年齢又は発現までの時間に特定の傾向は認められなかった。AC-077A301試験、及びマシテンタン+タダラフィル投与した臨床試験において、心臓障害に関連する明確なリスク因子は特定されなかった。本剤の投与対象は、PAH治療薬による治療歴を有する患者であると考え（「7.R.4.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）、AC-077A301試験の二重盲検投与期において、PAH治療歴のない65歳超の患者に本剤を投与した際に本剤投与開始から1カ月以内に心臓障害が複数例に認められたことについては、添付文書で情報提供することが適切と考える。

機構は、申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.4 本剤の対象患者及び用法・用量について

7.R.4.1 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本剤はマシテンタン10mg及びタダラフィル40mgの配合剤であることから、これらの併用療法を受けている患者での切替えに本剤を用いることは妥当と考える。AC-077A301試験では、マシテンタン10mg又はタダラフィル40mgの単独療法に対する併用療法の優越性の検証を目的としたことから、①PAHに対する治療を受けていない患者、②マシテンタン以外のERA又はタダラフィル以外のPDE-5阻害剤による単独療法を受けている患者及び③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が組み入れられたが、それぞれの患者に対する本剤の投与については、以下のとおり考える。

① PAHに対する治療を受けていない患者

PAHを専門とする医師を対象に実施したアンケート調査の結果、本邦の医療現場においてマシテンタン10mgとタダラフィル40mgの併用療法は広く行われているものの、副作用の原因特定及び副作用への処置の観点から、マシテンタン及びタダラフィルを同時に投与開始することはないとの意見が大半であった。したがって、これらの2成分の配合剤である本剤を、PAHに対する第一選択薬とすることは適切ではないと考える。

② マシテンタン以外のERA又はタダラフィル以外のPDE-5阻害剤による単独療法を受けている患者

マシテンタン以外の ERA 又はタダラフィル以外の PDE-5 阻害剤による単独療法から本剤への切替えは、2 成分を同時に変更することとなり、上記①と同様に、副作用の原因特定及び副作用への処置が困難となる懸念がある。したがって、マシテンタン以外の ERA 又はタダラフィル以外の PDE-5 阻害剤による単独療法を受けている患者を本剤の投与対象とすることは適切ではないと考える。

③ マシテンタン 10 mg 又はタダラフィル 40 mg の単独療法を受けている患者

AC-077A301 試験の結果を踏まえると、③の患者は本剤に対する忍容性が認められる可能性が高いと考える（「7.R.3 安全性について」の項参照）。また、本邦の PH 診療ガイドラインにおいて、PAH に対する選択的肺血管拡張薬の併用療法は PH の専門施設で開始することが望ましい旨付記されており、基本的には PAH に対する治療薬の変更は専門施設において右心カテーテル検査結果等を踏まえて検討されると考える。したがって、PH 診療ガイドラインにおいて、肺血管拡張薬の初期併用療法を実施することが望ましいとされている IPAH/HPAH 患者や、副作用発現時等の緊急時に速やかな対応が可能な専門病院で入院中の患者で、マシテンタン 10 mg 又はタダラフィル 40 mg の単独療法を受けている患者であれば、本剤の投与対象とすることは可能と考える。

機構は、本剤の投与開始は必ずしも PH の専門施設に限定されるものではないことから、以下の点を踏まえ、③に該当する患者を本剤の投与対象とすることの適切性について再検討するよう、申請者に求めた。

- 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等、マシテンタン及びタダラフィルの併用療法開始時に慎重な判断を要する患者も想定されること
- 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症の要素を有することが疑われる患者、75 歳を超えており左室拡張不全による左心不全のリスク要因を複数保持している患者、及び非常に軽度の PAH 患者等、肺血管拡張薬の単独療法を考慮すべき患者に対しては、本剤（併用療法）の適応は特に慎重に判断される必要があるべきと考えること

申請者は、以下のように説明した。マシテンタン 10 mg 又はタダラフィル 40 mg の単独療法を受けている患者の中には、マシテンタン 10 mg＋タダラフィル 40 mg 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。したがって、本剤の投与対象については、原則としてマシテンタン 10 mg＋タダラフィル 40 mg を一定期間投与し、忍容性が確認された PAH 患者とする。

機構は、以下のように考える。現時点で、PAH を効能・効果とした配合剤として承認された薬剤は存在しないため、その臨床的位置付けは確立していない。加えて、一般的に、成分と用量が固定された配合剤には、各有効成分に起因する副作用が発現するリスクがあること、及び患者の状態に応じた薬剤の調節が単剤併用と比べて困難であること等のデメリットがあるため、投与対象や使用方法を適切に規定する必要がある。AC-077A301 試験において、有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれも単剤群と比較して本剤群で高かった。また、本剤群において、マシテンタン 10 mg＋タダラフィル 40 mg 投与開始後、比較的早期に有害事象によりタダラフィルの用量を 20 mg へと減量した症例が 2 例認められている。以上の点に加え、本邦の IPAH/HPAH 診療ガイドラインでは、必ずしもすべての PAH 患者に対して肺血管拡張薬の併用療法が推奨されているわけではない

ことを踏まえると、申請者の説明のとおり、本剤の投与対象を原則としてマシテンタン 10 mg＋タダラフィル 40 mg を一定期間投与し、忍容性が確認され、状態が安定している患者とすることが適切と判断する。したがって、添付文書の効能・効果に関連する注意等において、以下の点を含めて注意喚起することが適切と判断するが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

[効能・効果に関連する注意]

- 本剤を肺動脈性肺高血圧症の第一選択薬としないこと。
- 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。
- 原則として、マシテンタン 10 mg 1 日 1 回及びタダラフィル 40 mg 1 日 1 回による併用療法を受けている場合に、本剤の使用を検討すること。

7.R.4.2 腎障害患者及び肝障害患者への投与について

機構は、本剤の腎障害患者及び肝障害患者への投与について、以下のように考える。タダラフィル単剤の添付文書において、軽度及び中等度の肝障害又は腎障害がある患者へのタダラフィルの投与量は 20 mg とするよう注意喚起が行われており、当該患者に対し、タダラフィル 40 mg を含有する本剤を投与すべきではない。一方で、本剤の投与対象は原則としてマシテンタン 10 mg＋タダラフィル 40 mg 投与で忍容性が確認され、状態が安定している患者に限定されることから（「7.R.4.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）、軽度及び中等度の肝障害及び腎障害患者が本剤の投与対象とならないことについて、改めて添付文書において注意喚起を行う必要はないと判断する。ただし、タダラフィル 20 mg での投与が適切と判断される患者に本剤が投与されることがないように、推奨される本剤の使用方法及び投与対象等について医療従事者向け資料を用いて情報提供することが適切である。

7.R.4.3 用法・用量について

機構は、マシテンタン単剤及びタダラフィル単剤の PAH に対する承認用法・用量、AC-077A301 試験における本剤の用法・用量、並びに本剤の臨床的位置付け（「7.R.4.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）を踏まえると、用法・用量を申請どおり、「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（マシテンタンとして 10 mg 及びタダラフィルとして 40 mg）を経口投与する」と設定することは妥当と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の点を踏まえ、追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える一方、本剤の推奨される投与対象や使用方法等について情報提供するために、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資料を作成する旨説明した。

- 本剤の効能・効果及び用法・用量は、本剤の有効成分であるマシテンタン及びタダラフィル各単剤の承認効能・効果及び用法・用量の範囲内であること
- 肺血管拡張薬の併用療法は国内外の診療ガイドラインで推奨されており、マシテンタンの承認後に実施された特定使用成績調査の結果から、マシテンタン＋タダラフィル投与が実臨床でも広く実施されていることが確認できること
- マシテンタン及びタダラフィルそれぞれの製造販売後安全性情報より、マシテンタン＋タダラフィル投与について、新たな注意喚起が必要となるような懸念は示されていないこと

- AC-077A301 試験において、マシテンタン+タダラフィル投与による新たな安全性上の懸念は認められていないこと

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、まずは追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後の調査等を行わず、通常の医薬品安全性監視活動を行うこと、及び本剤の適正使用の観点から医療従事者向け資材を用いて情報提供するとした申請者の方針は妥当と判断する。製造販売後の検討事項の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、並びにリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の PAH に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、PAH における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、本剤の投与対象、添付文書における注意喚起の内容、及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 1 日

申請品目

[販 売 名]	ユバンシ配合錠
[一 般 名]	マシテンタン／タダラフィル
[申 請 者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 10 月 23 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

以下の項においては、特に断りのない限り、「マシテンタンとタダラフィルとの併用」を別記に示すとおり「マシテンタン+タダラフィル」と略語記載する。

1.1 配合意義について

マシテンタン及びタダラフィルの併用療法の選択肢を配合剤という形で医療現場に提供することに意義はあるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 有効性について

専門協議において、専門委員より、AC-077A301 試験の評価に関して、ベースラインの PAH 治療（未治療、ERA 既治療及び PDE-5 阻害薬既治療）により本剤の有効性が異なることを確認した上で、主要解析の結果（審査報告 (1) 表 10）を解釈すべきであるとの意見が出された。これについて、機構は、ベースラインの PAH 治療によらず単剤を上回る本剤の有効性が示唆されていることを示し（表 18）、AC-077A301 試験の結果に基づく本剤の有効性の結論は、専門委員に支持された。

表 18 : AC-077A301 試験（二重盲検投与期）におけるベースラインの PAH 治療別の
投与 16 週後の PVR のベースラインからの変化比及び 6MWD のベースラインからの変化量（FAS）

ベースラインの PAH 治療	未治療			ERA 既治療		PDE-5 阻害薬既治療	
	本剤群 (49 例)	マシテンタン 10 mg 群 (24 例)	タダラフィル 40 mg 群 (25 例)	本剤群 (21 例)	マシテンタン 10 mg 群 (11 例)	本剤群 (37 例)	タダラフィル 40 mg 群 (19 例)
PVR (dyn·s/cm⁵)							
ベースライン	830.6±655.36	897.3±350.86	923.2±659.85	842.7±585.19	638.1±462.06	956.3±621.47	642.7±316.43
投与 16 週後	421.6±321.19 ^a	667.2± 328.37 ^b	705.3± 450.21 ^b	551.1±342.23 ^c	662.8±493.99	629.9± 375.78 ^d	557.3±248.47 ^e
ベースラインか らの変化比 ^f	0.51 [0.45, 0.56]	0.70 [0.60, 0.81]	0.75 [0.67, 0.83]	0.66 [0.56, 0.78]	0.96 [0.86, 1.08]	0.64 [0.59, 0.70]	0.82 [0.73, 0.91]
6MWD (m)							
ベースライン	352.9±111.02	324.1±95.99	349.6±81.60	357.6±85.73	397.6±39.37	348.6±81.41	377.9±49.95
投与 16 週後	407.2± 113.99 ^g	362.9±93.98 ^h	375.0±84.02 ⁱ	431.5±63.46 ^e	423.9±61.77	386.4±89.11 ^j	389.7±70.20 ^k
ベースラインか らの変化量	53.0±92.38	41.7±81.17	22.0±35.53	48.0±74.97	26.3±54.06	30.7±42.60	9.0±50.58

平均値±標準偏差

a : 42 例、b : 23 例、c : 16 例、d : 33 例、e : 18 例

f : 幾何平均値 [95%CI]

g : 45 例、h : 22 例、i : 24 例、j : 34 例、k : 17 例

1.3 安全性について

専門協議において、以下の意見が専門委員より出された上で、本剤投与のリスクは臨床的に許容可能とした機構の判断を含め、審査報告(1)「7.R.3 安全性について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

- AC-077A301 試験における浮腫及び体液貯留の発現割合は各単剤群と比較して本剤群で高かったこと（審査報告(1)「7.R.3.1 各単剤と比較した本剤の安全性プロファイルについて」の項参照）について、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、原因により発現時の処置が異なることから、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慎重に検討する必要がある。

上記の議論を踏まえ、機構は、医療従事者向け資材において、AC-077A301 試験における浮腫及び体液貯留の発現割合及び好発時期、並びに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十分に精査した上で治療方針を検討する必要がある旨を情報提供することが適切と判断した。

1.4 本剤の投与対象について

本剤の広く推奨される使用法は、原則としてマシテンタン 10 mg＋タダラフィル 40 mg を一定期間投与し、忍容性が確認され、状態が安定している患者からの切り替えとすることが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された上で、以下の意見が出された。

- 本剤の承認の根拠となる AC-077A301 試験の対象集団と、推奨される投与対象が異なるため、AC-077A301 試験成績の解釈には留意する必要がある旨を医療現場に情報提供することが望ましい。

機構は、上記の点について、医療従事者向け資材において情報提供することが適切と判断した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 19 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 20 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 19：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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		

表 20：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成及び提供 ・患者向け資材の作成及び提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は 4 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

[用法・用量]

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

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CO	Cardiac output	心拍出量
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ERA 既治療	—	ベースライン時に ERA が投与されていた
ERS	European respiratory society	欧州呼吸器学会
ESC	European society of cardiology	欧州心臓病学会
ESC/ERS PH 診療ガイドライン	2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (Eur Heart J 2022; 00, 1–114)	—
ET	Endothelin	エンドセリン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JAPHR	Japan pulmonary hypertension reistory	肺高血圧症患者レジストリ
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDPE	Low density polyethylene	低密度ポリエチレン
MAP	Mean arterial pressure	平均動脈圧
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MF	—	原薬等登録原簿
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧

mRAP	Mean right atrial pressure	平均右房圧
6MWD	6-minute walk distance	6分間歩行距離
NO	Nitric oxide	一酸化窒素
PA	Polyamide	ポリアミド
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PDE-5 阻害薬既 治療	—	ベースライン時に PDE-5 阻害薬が投与されて いた
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PGI ₂	Prostaglandin I ₂	プロスタグランジン I ₂
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
RH	Relative humidity	相対湿度
SOC	System organ class	器官別大分類
SVI	Stroke volume index	1 回拍出係数
SVO ₂	mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ユバンシ配合錠
マシテンタン＋ タダラフィル	—	マシテンタンとタダラフィルとの併用
未治療	—	ベースライン時に PAH 治療を受けていなか った