ユバンシ配合錠
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯を第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本申請に関する品質試験，非臨床試験，及び臨床試験の一覧をそれぞれ，表 1.5-2，表 1.5-3 及び表 1.5-4 に示す。今回の新医療用配合剤承認申請に際して新たに実施した原薬の品質に関する試験，非臨床薬物動態試験及び非臨床毒性試験はない。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果
肺動脈性肺高血圧症（PAH）の臨床的／病態生理学的側面及び治療の現状，並びに本薬開発の科学的根拠	2.5.1.2 開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3 臨床開発経緯
申請効能又は効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質試験の一覧

試験項目		実施時期
規格及び試験方法，分析法バリデーション		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
安定性	製剤	20[redacted]年[redacted]月～継続中

表 1.5-3 非臨床試験の一覧

試験項目		実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 1.5-4 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号	実施時期
1	米国	健康成人	67896062PAH1006（評価資料）	2020 年 1 月 20 日～2020 年 7 月 17 日
3	国際共同	PAH 患者	AC-077A301（評価資料）	2019 年 10 月 15 日～継続中

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ACT-064992D（マシテンタン／タダラフィル配合剤，以下本配合剤）は，2021 年 10 月にカナダで初めて承認され，2024 年 3 月現在，本配合剤は米国、カナダ及びアルゼンチンの 3 カ国で承認されている。欧州では 2023 年 6 月に申請し，現在審査中である。

次頁に，本配合剤の米国の添付文書及び企業中核データシート（CCDS）を添付する。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Macitentan and Tadalafil Fixed Dose Combination

[redacted] 20[redacted]
Version [redacted]

[redacted]

以下、非公表のため2～50頁を省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use OPSYNVI safely and effectively. See full prescribing information for OPSYNVI.

OPSYNVI® (macitentan and tadalafil) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2024

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Do not administer OPSYNVI to a pregnant female because it may cause fetal harm (4.1, 5.1, 8.1).**
- **Females of reproductive potential: exclude pregnancy before start of treatment, monthly during treatment, and 1 month after stopping treatment. Prevent pregnancy during treatment and for one month after treatment by using acceptable methods of contraception (2.2, 8.3).**
- **For all female patients, OPSYNVI is available only through a restricted program called the Macitentan-Containing Products Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) (5.2).**

----------INDICATIONS AND USAGE----------

OPSYNVI is a combination of macitentan, an endothelin receptor antagonist (ERA), and tadalafil, a phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor, indicated for chronic treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group I) in adult patients of WHO functional class (FC) II-III. (1.1)

Individually, macitentan reduces the risk of clinical worsening events and hospitalization, and tadalafil improves exercise ability. (1.1, 14)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- One 10 mg/20 mg or 10 mg/40 mg tablet taken orally once daily with or without food. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Film-coated tablets:

- Macitentan 10 mg and tadalafil 20 mg (3)
- Macitentan 10 mg and tadalafil 40 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Pregnancy (4.1)
- Hypersensitivity (4.2)
- Concomitant Organic Nitrates (4.3)
- Concomitant Guanylate Cyclase (GC) Stimulators (4.4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hepatotoxicity: ERAs cause hepatotoxicity and liver failure. Obtain baseline liver enzymes and monitor as clinically indicated. (5.3)
- Hypotension: Vasodilatory effects may cause hypotension in susceptible patients. (5.4)
- Hemoglobin decrease. (5.5)
- Worsening Pulmonary Veno-Occlusive Disease: If pulmonary edema is confirmed, discontinue treatment. (5.6)
- Visual Loss: Sudden loss of vision could be a sign of non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION) and may be permanent. (5.7)
- Hearing Impairment: Cases of sudden decrease or loss of hearing have been reported in patients taking tadalafil. (5.8)
- Fluid Retention: Fluid retention may require intervention. (5.9)
- Combination with Other PDE5 Inhibitors: Avoid use with other PDE5 inhibitors. (5.10)
- Decreased Sperm Count: Decreases in sperm count have been observed in patients taking ERAs. (5.11)
- Prolonged Erection: Advise patients to seek emergency treatment if an erection lasts greater than 4 hours. (5.12)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (≥10%) are edema/fluid retention, anemia, and headache/migraine. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen at 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Strong CYP3A4 Inducers/Inhibitors: Avoid concomitant use (7.2, 7.3)
- Moderate Dual or Combined CYP3A4 and CYP2C9 Inhibitors: Avoid concomitant use (7.4)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Advise not to breastfeed (8.2)
- Renal Impairment: Avoid use in patients with creatinine clearance 15-29 mL/min (8.6)
- Hepatic Impairment: Do not initiate in patients with severe hepatic impairment (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 03/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION CONTENTS*

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Pulmonary Arterial Hypertension
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Pregnancy Testing in Females of Reproductive Potential
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
4.1 Pregnancy
4.2 Hypersensitivity
4.3 Concomitant Organic Nitrates
4.4 Concomitant Guanylate Cyclase (GC) Stimulators
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Embryo-fetal Toxicity
5.2 Macitentan-Containing Products REMS
5.3 Hepatotoxicity
5.4 Hypotension
5.5 Hemoglobin Decrease
5.6 Worsening Pulmonary Veno-Occlusive Disease (PVOD)
5.7 Visual Loss
5.8 Hearing Impairment
5.9 Fluid Retention
5.10 Combination with Other PDE5 Inhibitors
5.11 Decreased Sperm Count
5.12 Prolonged Erection
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Nitrates
7.2 Strong CYP3A4 Inducers
7.3 Strong CYP3A4 Inhibitors
7.4 Moderate Dual or Combined CYP3A4 and CYP2C9 Inhibitors
7.5 Alpha-Blockers
7.6 Antihypertensives
7.7 Alcohol
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Pulmonary Arterial Hypertension
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY

- **Do not administer OPSYNVI to a pregnant female because it may cause fetal harm *[see Contraindications (4.1), Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.1)]*.**
- **Females of reproductive potential: Exclude pregnancy before the start of treatment, monthly during treatment, and 1 month after stopping treatment. Prevent pregnancy during treatment and for one month after stopping treatment by using acceptable methods of contraception *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.**
- **For all female patients, OPSYNVI is available only through a restricted program called the Macitentan-Containing Products Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

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 *[see Clinical Studies (14.1)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

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.

For patients who are treatment-naïve to any PAH specific therapy or transitioning from ERA monotherapy
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.

For patients transitioning from PDE5 inhibitor monotherapy or PDE5 inhibitor and ERA therapy in combination
The recommended dose of OPSYNVI is one 10 mg/40 mg tablet taken orally once daily.

2.2 Pregnancy Testing in Females of Reproductive Potential

Obtain a pregnancy test in females of reproductive potential prior to OPSYNVI treatment, monthly during treatment and one month after stopping OPSYNVI. Initiate treatment with OPSYNVI in

females of reproductive potential only after a negative pregnancy test *[see Contraindications (4.1), Warnings and Precautions (5.1), and Use in Specific Populations (8.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

OPSYNVI is available as:

10 mg/20 mg	Pink	Oblong	Film-coated	"1020" on one side and "MT" on the other side
10 mg/40 mg	White to almost-white	Oblong	Film-coated	"1040" on one side and "MT" on the other side

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Pregnancy

OPSYNVI may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. OPSYNVI is contraindicated in females who are pregnant. Macitentan was consistently shown to have teratogenic effects when administered to animals. If OPSYNVI is used during pregnancy, advise the patient of the potential risk to a fetus *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

4.2 Hypersensitivity

OPSYNVI is contraindicated in patients with a history of a hypersensitivity reaction to macitentan, tadalafil, or any component of the product. Hypersensitivity reactions have been reported. Stevens-Johnson syndrome and exfoliative dermatitis have been reported with tadalafil *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

4.3 Concomitant Organic Nitrates

OPSYNVI is contraindicated in patients who are using any form of organic nitrate, either regularly or intermittently. Do not use nitrates within 48 hours of the last dose of OPSYNVI. Tadalafil potentiates the hypotensive effect of nitrates. This potentiation is thought to result from the combined effects of nitrates and tadalafil on the nitric oxide/cGMP pathway *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

4.4 Concomitant Guanylate Cyclase (GC) Stimulators

Coadministration of GC stimulators such as riociguat with OPSYNVI is contraindicated. Tadalafil may potentiate the hypotensive effects of GC stimulators.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-fetal Toxicity

OPSYNVI may cause fetal harm when administered during pregnancy and is contraindicated for use in females who are pregnant. In females of reproductive potential, exclude pregnancy prior to

initiation of therapy, ensure use of acceptable contraceptive methods and obtain monthly pregnancy tests *[see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

OPSYNVI is available for females through the Macitentan-Containing Products REMS, a restricted distribution program *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5.2 Macitentan-Containing Products REMS

For all females, OPSYNVI is available only through a restricted program called the Macitentan-Containing Products REMS, because of the risk of embryo-fetal toxicity *[see Contraindications (4.1), Warnings and Precautions (5.1), and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Notable requirements of the Macitentan-Containing Products REMS include the following:

- Prescribers must be certified with the Macitentan-Containing Products REMS by enrolling and completing training.
- All females, regardless of reproductive potential, must enroll in the Macitentan-Containing Products REMS prior to initiating OPSYNVI. Male patients are not enrolled in the REMS.
- Females of reproductive potential must comply with the pregnancy testing and contraception requirements *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Pharmacies must be certified with the Macitentan-Containing Products REMS and must only dispense to patients who are authorized to receive OPSYNVI.

Further information is available at www.MacitentanREMS.com or 1-888-572-2934. Information on Macitentan-Containing Products REMS certified pharmacies or wholesale distributors is available at 1-888-572-2934.

5.3 Hepatotoxicity

ERAs have caused elevations of aminotransferases, hepatotoxicity, and liver failure.

The incidence of elevated aminotransferases in the double-blind and combined double-blind (DB)/open-label (OL) arms of the study of OPSYNVI in PAH are shown in Table 1.

Table 1: Incidence of Elevated Aminotransferases in the A DUE Study

	OPSYNVI DB (N=107)	**OPSYNVI DB/OL (N=185)**
≥3 x ULN	1.0%	3.4%
≥8 x ULN	1.0%	1.1%

The overall incidence of treatment discontinuations for hepatic adverse events in the double-blind and combined double-blind/open-label arms study of OPSYNVI in PAH data were 0.9% and 2.2% respectively.

The incidence of elevated aminotransferases in the study of OPSUMIT (macitentan) in PAH is shown in Table 2.

Table 2: Incidence of Elevated Aminotransferases in the SERAPHIN Study

	OPSUMIT 10 mg (N=242)	**Placebo (N=249)**
>3 x ULN	3.4%	4.5%
>8 x ULN	2.1%	0.4%

In the placebo-controlled study of OPSUMIT, discontinuations for hepatic adverse events were 3.3% in the OPSUMIT 10 mg group vs. 1.6% for placebo.

Obtain liver enzyme tests prior to initiation of OPSYNVI and repeat during treatment as clinically indicated.

Advise patients to report symptoms suggesting hepatic injury (nausea, vomiting, right upper quadrant pain, fatigue, anorexia, jaundice, dark urine, fever, or itching). If clinically relevant aminotransferase elevations occur, or if elevations are accompanied by an increase in bilirubin >2 x ULN, or by clinical symptoms of hepatotoxicity, discontinue OPSYNVI. Consider re-initiation of OPSYNVI when hepatic enzyme levels normalize in patients who have not experienced clinical symptoms of hepatotoxicity.

Do not initiate OPSYNVI in patients with elevated aminotransferases (> 3 x upper limit of normal [ULN]) at baseline. Patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh Class C) have not been studied, and, therefore, avoid use of OPSYNVI.

5.4 Hypotension

OPSYNVI tablets have vasodilatory properties that may result in transient decreases in blood pressure. Prior to prescribing OPSYNVI tablets, carefully consider whether patients with underlying cardiovascular disease could be affected adversely by such vasodilatory effects. Patients with pre-existing hypotension, with autonomic dysfunction, with left ventricular outflow obstruction, may be particularly sensitive to the actions of vasodilators *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

5.5 Hemoglobin Decrease

Decreases in hemoglobin concentration and hematocrit have occurred following administration of other ERAs and were observed in clinical studies with OPSYNVI and OPSUMIT. These decreases occurred early and stabilized thereafter.

In the placebo-controlled study of OPSUMIT in PAH, OPSUMIT 10 mg caused a mean decrease in hemoglobin from baseline to up to 18 months of about 1.0 g/dL compared to no change in the placebo group. A decrease in hemoglobin to below 10.0 g/dL was reported in 8.7% of the OPSUMIT 10 mg group and in 3.4% of the placebo group. Similar results were observed in the trial with OPSYNVI.

Decreases in hemoglobin seldom require transfusion. Initiation of OPSYNVI is not recommended in patients with severe anemia. Measure hemoglobin prior to initiation of treatment and repeat during treatment as clinically indicated *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.6 Worsening Pulmonary Veno-Occlusive Disease (PVOD)

Pulmonary vasodilators may significantly worsen the cardiovascular status of patients with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD). Since there are no clinical data on administration of OPSYNVI tablets to patients with veno-occlusive disease, administration of OPSYNVI tablets to such patients is not recommended. Should signs of pulmonary edema occur when OPSYNVI tablets are administered, the possibility of associated PVOD should be considered. If confirmed, discontinue OPSYNVI.

5.7 Visual Loss

Non–arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), a cause of decreased vision, including permanent loss of vision, has been reported postmarketing in temporal association with the use of PDE5 inhibitors, including tadalafil. Most, but not all, of these patients had underlying anatomic or vascular risk factors for development of NAION, including: low cup to disc ratio ("crowded disc"), age over 50, diabetes, hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia, and smoking. Based on published literature, the annual incidence of NAION is 2.5-11.8 cases per 100,000 in males aged greater than or equal to 50 in the general population. Other risk factors for NAION, such as the presence of "crowded" optic disc, may have contributed to the occurrence of NAION.

Patients with known hereditary degenerative retinal disorders, including retinitis pigmentosa, were not included in the clinical trials, and use of OPSYNVI in these patients is not recommended.

5.8 Hearing Impairment

Cases of sudden decrease or loss of hearing, which may be accompanied by tinnitus and dizziness, have been reported in patients taking tadalafil. It is not possible to determine whether these events are related directly to the use of PDE5 inhibitors or to other factors.

5.9 Fluid Retention

Peripheral edema and fluid retention are known clinical consequences of PAH and known effects of ERAs and heart failure has been reported in patients taking OPSYNVI. In the active-controlled and combined double-blind/open-label arms of the study of OPSYNVI in PAH, the incidence of peripheral edema/fluid retention was 20.6% in the active- controlled and 17.3% in the double-blind/open-label arm *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In the placebo-controlled study of OPSUMIT in PAH, the incidence of edema was 21.9% in the OPSUMIT 10 mg group and 20.5% in the placebo group.

Patients with underlying left ventricular dysfunction may be at particular risk for developing significant fluid retention after initiation of ERA treatment. In a small study of OPSUMIT in patients with pulmonary hypertension because of left ventricular dysfunction, more patients in the OPSUMIT group developed significant fluid retention and had more hospitalizations because of worsening heart failure compared to those randomized to placebo. Postmarketing cases of edema and fluid retention occurring within weeks of starting OPSUMIT, some requiring intervention with a diuretic or hospitalization for decompensated heart failure, have been reported.

Monitor for signs of fluid retention after OPSYNVI initiation. If clinically significant fluid retention develops, evaluate the patient to determine the cause, such as OPSYNVI or underlying heart failure, and the possible need to discontinue OPSYNVI.

5.10 Combination with Other PDE5 Inhibitors

Tadalafil is also indicated for erectile dysfunction. The safety and efficacy of taking tadalafil tablets together with another PDE5 inhibitors or other treatments for erectile dysfunction have not been studied. Instruct patients taking OPSYNVI tablets not to take other PDE5 inhibitors.

5.11 Decreased Sperm Count

Macitentan, like other ERAs, may have an adverse effect on spermatogenesis. Counsel men about potential effects on fertility *[see Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

5.12 Prolonged Erection

There have been reports of prolonged erections greater than 4 hours and priapism (painful erections greater than 6 hours in duration) for PDE5 inhibitors like tadalafil. Patients with conditions that might predispose them to priapism (such as sickle cell anemia, multiple myeloma, or leukemia), or in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis, or Peyronie's disease) are at an increased risk. Priapism, if not treated promptly, can result in irreversible damage to the erectile tissue. Patients who have an erection lasting greater than 4 hours, whether painful or not, should seek emergency medical attention.

6 ADVERSE REACTIONS

Clinically significant adverse reactions that appear in other sections of the labeling include:

- Hypersensitivity *[see Contraindications (4.2)]*
- Embryo-fetal Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hypotension *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Decrease in Hemoglobin *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Visual Loss *[see Warnings and Precautions (5.7) and Patient Counseling Information (17)]*
- Hearing loss *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Fluid Retention *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Prolonged Erection *[see Warnings and Precautions (5.12)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The overall safety profile of OPSYNVI is based on data from a double-blind, active-controlled, phase 3 clinical study (A DUE) and an open-label extension study, in patients with PAH *[see Clinical Studies (14)]*. In the double-blind portion of the study, a total of 107 patients were treated with OPSYNVI 10 mg/40 mg, 35 patients were treated with 10 mg macitentan monotherapy, and 44 patients were treated with 40 mg tadalafil monotherapy. The duration of exposure to OPSYNVI during the double-blind portion was 16 weeks.

The most common adverse reactions (occurring in ≥ 10% of the OPSYNVI-treated patients) from the double-blind study data were edema/fluid retention (21%), anemia (19%), and headache/migraine (18%). The incidence of treatment discontinuations due to adverse events among patients receiving OPSYNVI in the double-blind phase of the study was 8%. The most frequent adverse reactions leading to discontinuation were anemia and hemoglobin decreased (2% grouped) and peripheral edema and peripheral swelling (2% grouped). Table 3 presents adverse reactions seen in patients treated for 16 weeks during the double-blind portion of A DUE.

Table 3: Adverse Reactions Occurring in 3% or More of Patients Treated with OPSYNVI During the 16-week Double-blind Study Portion of A DUE

Adverse Reaction	OPSYNVI N=107 %	Macitentan Monotherapy N=35 %	Tadalafil Monotherapy N=44 %
Edema/fluid retention	21	14	16
Anemia	19	3	2
Headache	18	17	14
Abdominal pain	7	3	14
Hypotension	7	0	0
Myalgia	6	0	5
Nasopharyngitis	6	3	0
Nausea	6	0	7
Increased uterine bleeding	5	0	0
Back pain	5	3	9
Flushing	4	6	0
Vomiting	4	0	5
Palpitations	4	3	5
Pain in extremity	3	0	7
Epistaxis	3	0	0

One-hundred eighty-five patients received OPSYNVI in the double-blind or open-label phase of the study. The median exposure to OPSYNVI during the combined double-blind/open-label extension was 59.9 weeks with a mean exposure of 63.2 weeks. Adverse reactions from the combined double-blind/open-label study data were similar to those observed in the double-blind study.

The following adverse reactions have been reported during clinical trials with the individual components of OPSYNVI but were not observed in 3% or more of subjects treated with OPSYNVI in the A DUE clinical trial:

Macitentan: bronchitis, pharyngitis, transaminases increased, influenza, urinary tract infection.

Tadalafil: lower respiratory tract infection, prolonged erections, gastroesophageal reflux disease, vision blurred, tinnitus, swelling face, chest pain.

6.2 Postmarketing Experience

Additional adverse reactions have been identified during post-approval use of tadalafil. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Macitentan: liver injury, symptomatic hypotension, hypersensitivity reactions (angioedema, pruritus, and rash).

Tadalafil: Cardiovascular and cerebrovascular events including myocardial infarction, sudden cardiac death, stroke, and tachycardia; Nervous system events including, seizure, transient amnesia; Hypersensitivity reactions including urticaria, Stevens-Johnson syndrome, and exfoliative dermatitis; visual field defect, NAION, retinal vascular occlusion; sudden hearing loss, priapism.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Nitrates

Administration of nitrates within 48 hours after the last dose of OPSYNVI is contraindicated *[see Contraindications (4.3)]*.

7.2 Strong CYP3A4 Inducers

Strong inducers of CYP3A4 such as rifampin significantly reduce macitentan exposure. Use of OPSYNVI with strong CYP3A4 inducers should be avoided *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.3 Strong CYP3A4 Inhibitors

Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors like ketoconazole increase exposure to both macitentan and tadalafil. Avoid concomitant use of OPSYNVI with strong CYP3A4 inhibitors such as ritonavir, ketoconazole and itraconazole. Use other PAH treatment options when strong CYP3A4 inhibitors are needed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.4 Moderate Dual or Combined CYP3A4 and CYP2C9 Inhibitors

Concomitant use of moderate dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 such as fluconazole is predicted to increase macitentan exposure approximately 4-fold. Avoid concomitant use of OPSYNVI with moderate dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 (such as fluconazole and amiodarone) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Concomitant treatment of both a moderate CYP3A4 inhibitor and moderate CYP2C9 inhibitor with OPSYNVI should also be avoided *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.5 Alpha-Blockers

PDE5 inhibitors, including tadalafil, and alpha-adrenergic blocking agents are both vasodilators with blood-pressure-lowering effects. In patients who are taking alpha$_1$ blockers, concomitant administration of tadalafil may lead to symptomatic hypotension in some patients. Therefore, the combination of OPSYNVI and doxazosin is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.4) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

7.6 Antihypertensives

PDE5 inhibitors, including tadalafil, are mild systemic vasodilators. Clinical pharmacology studies were conducted to assess the effect of tadalafil on the potentiation of the blood–pressure–lowering effects of selected antihypertensive medications (amlodipine, angiotensin II receptor blockers, bendroflumethiazide, enalapril, and metoprolol). Small reductions in blood pressure occurred following coadministration of tadalafil with these agents compared with placebo *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

7.7 Alcohol

Both alcohol and tadalafil, a PDE5 inhibitor, act as mild vasodilators. When mild vasodilators are taken in combination, blood-pressure–lowering effects of each individual compound may be increased. Substantial consumption of alcohol (e.g., 5 units or greater) in combination with OPSYNVI can increase the potential for orthostatic signs and symptoms, including increase in heart rate, decrease in standing blood pressure, dizziness, and headache. Tadalafil (10 mg or 20 mg) did not affect alcohol plasma concentrations and alcohol did not affect tadalafil plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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. The available data from OPSYNVI pharmacovigilance reports and published case reports on macitentan are insufficient to evaluate the potential risk of embryo-fetal toxicity. 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 pulmonary arterial hypertension 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 *[see Contraindications (4.1) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

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 pulmonary arterial hypertension, 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

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating OPSYNVI, monthly during treatment and one month after stopping treatment with OPSYNVI. The patient should contact her 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 must discuss the risks to her, the pregnancy, and the fetus *[see Dosage and Administration (2.2) and Contraindications (4.1)]*.

Contraception

Female patients of reproductive potential must use acceptable methods of contraception during treatment with OPSYNVI and for 1 month after treatment with OPSYNVI. Patients may choose one highly effective form of contraception (intrauterine devices (IUD), contraceptive implants or tubal sterilization) or a combination of methods (hormone method with a barrier method or two barrier methods). If a partner's vasectomy is the chosen method of contraception, a hormone or barrier method must be used along with this method. Counsel patients on pregnancy planning and prevention, including emergency contraception, or designate counseling by another healthcare provider trained in contraceptive counseling *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

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 *[see Warnings and Precautions (5.11), Clinical Pharmacology (12.2), and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

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 *[see Clinical Pharmacology (12.2) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in the clinical study of OPSYNVI for PAH, 20% were 65 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects.

8.6 Renal Impairment

The use of OPSYNVI is not recommended in patients undergoing dialysis. Avoid use of OPSYNVI in patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min) because of increased tadalafil exposure (AUC), lack of clinical experience and the lack of ability to influence clearance by dialysis. For patients with mild (creatinine clearance 51-80 mL/min) to moderate (creatinine clearance 30-50 mL/min) renal impairment, the recommended dose should be consistent with the adult dosing *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

OPSYNVI was not studied in severe hepatic impairment patients defined as a Model for End-Stage Liver Disease score ≥19. OPSYNVI must not be initiated in patients with severe hepatic impairment, or clinically significant elevated hepatic aminotransferases (greater than 3 times the Upper Limit of Normal at baseline (> 3 × ULN). For patients with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh Class A or B) the recommended dose should be consistent with the adult dosing see *Dosage and Administration (2.1) [see Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

In the event of an overdose, standard supportive measures should be taken, as required. Dialysis is unlikely to be effective because macitentan is highly protein-bound.

Macitentan

Macitentan has been administered as a single dose of up to and including 600 mg to healthy subjects (60 times the approved dosage). Adverse reactions of headache, nausea and vomiting were observed.

Tadalafil

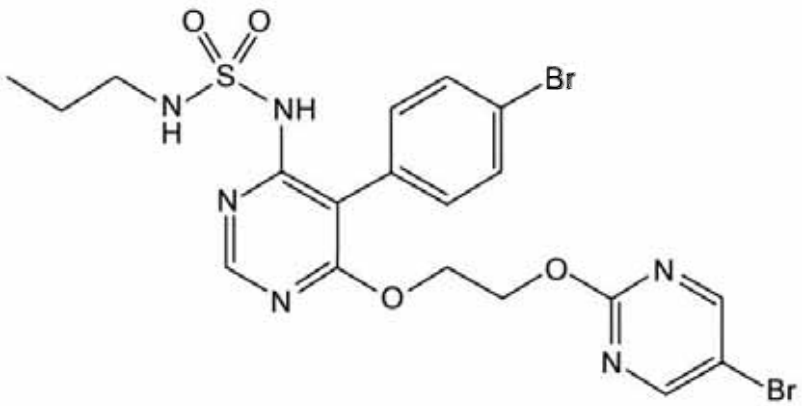
Single doses of tadalafil up to 500 mg have been given to healthy male subjects, and multiple daily doses up to 100 mg have been given to male patients with erectile dysfunction. Adverse reactions were similar to those seen at lower doses. Doses greater than 40 mg have not been studied in patients with pulmonary arterial hypertension. Hemodialysis contributes negligibly to tadalafil elimination.

11 DESCRIPTION

OPSYNVI® is a single tablet combination containing two oral components used to treat pulmonary arterial hypertension: macitentan, an endothelin receptor antagonist (ERA), and tadalafil, a phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor.

Macitentan

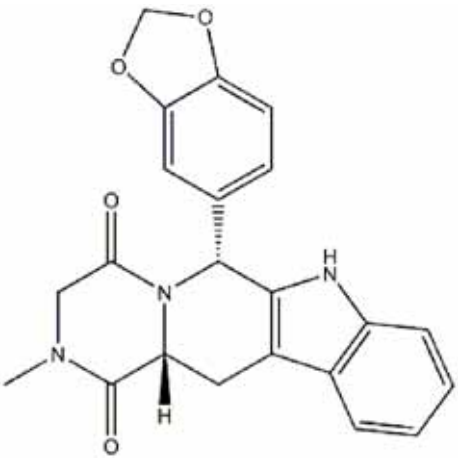
Macitentan is an endothelin receptor antagonist. The chemical name of macitentan is N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4- pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide. It has a molecular formula of $C_{19}H_{20}Br_2N_6O_4S$ and a molecular weight of 588.27. Macitentan is achiral and has the following structural formula:



Macitentan is a crystalline powder that is insoluble in water. In the solid state macitentan is very stable, is not hygroscopic, and is not light sensitive.

Tadalafil

Tadalafil, an oral treatment for pulmonary arterial hypertension, is a selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP)–specific phosphodiesterase type 5 (PDE5). Tadalafil has the empirical formula $C_{22}H_{19}N_3O_4$ representing a molecular weight of 389.41. The structural formula is:



The chemical designation is pyrazino[1′,2′:1,6]pyrido[3,4–b]indole-1,4-dione, 6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-, (6R,12aR)-. It is a crystalline solid that is practically insoluble in water and very slightly soluble in ethanol.

OPSYNVI

OPSYNVI is available as 10 mg/20 mg macitentan/tadalafil and 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil film-coated tablets for oral administration.

Each OPSYNVI core tablet contains the following inactive ingredients: Hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl cellulose (low-substituted), lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 80, povidone, sodium starch glycolate, sodium lauryl sulfate.

OPSYNVI 10 mg/20 mg tablets are film-coated with a coating material containing hydroxypropyl methylcellulose, iron oxide red, iron oxide yellow, lactose monohydrate, talc, titanium dioxide, and triacetin.

OPSYNVI 10 mg/40 mg tablets are film-coated with a coating material containing hydroxypropyl methylcellulose, lactose monohydrate, talc, titanium dioxide, and triacetin.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Macitentan

Endothelin (ET)-1 and its receptors (ETA and ETB) mediate a variety of deleterious effects, such as vasoconstriction, fibrosis, proliferation, hypertrophy, and inflammation. In disease conditions such as PAH, the local ET system is upregulated and is involved in vascular hypertrophy and in organ damage.

Macitentan is an endothelin receptor antagonist that inhibits the binding of ET-1 to both ETA and ETB receptors. Macitentan displays high affinity and sustained occupancy of the ET receptors in human pulmonary arterial smooth muscle cells. One of the metabolites of macitentan is also pharmacologically active at the ET receptors and is estimated to be about 20% as potent as the parent drug *in vitro*. The clinical impact of dual endothelin blockage is unknown.

Tadalafil

Tadalafil is an inhibitor of phosphodiesterase type 5 (PDE5), the enzyme responsible for the degradation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Pulmonary arterial hypertension is associated with impaired release of nitric oxide by the vascular endothelium and consequent reduction of cGMP concentrations in the pulmonary vascular smooth muscle. PDE5 is the predominant phosphodiesterase in the pulmonary vasculature. Inhibition of PDE5 by tadalafil increases the concentrations of cGMP resulting in relaxation of pulmonary vascular smooth muscle cells and vasodilation of the pulmonary vascular bed.

Studies *in vitro* have shown that tadalafil is a selective inhibitor of PDE5. PDE5 is an enzyme found in corpus cavernosum, vascular smooth muscle, visceral smooth muscle, skeletal muscle,

platelets, kidney, lung, and cerebellum. The effect of tadalafil is more potent on PDE5 than on other phosphodiesterases. Tadalafil is > 10,000-fold more potent for PDE5 than for PDE1, PDE2, PDE4 and PDE7, enzymes which are found in the heart, brain, blood vessels, liver, and other organs. Tadalafil is > 10,000-fold more potent for PDE5 than for PDE3, an enzyme found in the heart and blood vessels. This selectivity for PDE5 over PDE3 is important because PDE3 is an enzyme involved in cardiac contractility. Additionally, tadalafil is approximately 700-fold more potent for PDE5 than for PDE6, an enzyme which is found in the retina and is responsible for phototransduction. Tadalafil is also > 9,000-fold more potent for PDE5 than for PDE8, PDE9 and PDE10.

12.2 Pharmacodynamics

Pharmacodynamic studies with OPSYNVI have not been conducted. As OPSYNVI contains macitentan and tadalafil, the pharmacodynamic effects for each component should be considered.

Pulmonary Hemodynamics of Macitentan

The SERAPHIN clinical efficacy study in patients with pulmonary arterial hypertension assessed hemodynamic parameters in a subset of patients after 6 months of treatment. Patients treated with macitentan 10 mg (N=57) achieved a median reduction of 37% (95% CI 22-49) in pulmonary vascular resistance and an increase of 0.6 L/min/m^2 (95% CI 0.3-0.9) in cardiac index compared to placebo (N=67).

Effects on Cardiac Electrophysiology

Macitentan

In a randomized, placebo-controlled four-way crossover study with a positive control in healthy subjects, repeated doses of macitentan 10 and 30 mg (3 times the recommended dosage) had no significant effect on the QTc interval.

Tadalafil

In a randomized, placebo-controlled four-way crossover study with a positive control in healthy subjects, a single dose of 100 mg tadalafil (2.5 times the recommended dosage) had no significant effect on the QTc interval.

Effects on Blood Pressure When Administered with Nitrates

In clinical pharmacology studies, tadalafil (5 to 20 mg) was shown to potentiate the hypotensive effect of nitrates. Do not use OPSYNVI in patients taking any form of nitrates *[see Contraindications (4.3)]*.

A double–blind, placebo–controlled, crossover study in 150 male subjects at least 40 years of age (including subjects with diabetes mellitus and/or controlled hypertension) assessed the interaction between nitroglycerin and tadalafil. Subjects received daily doses of tadalafil 20 mg or matching placebo for 7 days and then were given a single dose of 0.4 mg sublingual nitroglycerin (NTG) at pre–specified timepoints following their last dose of tadalafil (2, 4, 8, 24, 48, 72, and 96 hours after tadalafil). A significant interaction between tadalafil and NTG was observed at each timepoint up to and including 24 hours. At 48 hours, by most hemodynamic measures, the

interaction between tadalafil and NTG was not observed, although a few more tadalafil subjects compared to placebo experienced greater blood-pressure-lowering effects at this timepoint. After 48 hours, the interaction was not detectable *[see Contraindications (4.3)]*.

Effects on Vision

Single oral doses of PDE inhibitors have demonstrated transient dose-related impairment of color discrimination (blue/green), using the Farnsworth–Munsell 100–hue test, with peak effects near the time of peak plasma levels. This finding is consistent with the inhibition of PDE6, which is involved in phototransduction in the retina. In a study to assess the effects of a single dose of tadalafil 40 mg on vision (N=59), no effects were observed on visual acuity, intraocular pressure, or pupillometry. Across all clinical studies with tadalafil, reports of changes in color vision were rare (<0.1% of patients).

Dose-Response Relationship

Dose-response relationships, between 20 mg and 40 mg of tadalafil, were not observed for 6-minute walk distance or pulmonary vascular resistance (PVR) in subjects with PAH in the placebo-controlled study. Median change from baseline in 6-minute walk distance was 32 meters and 35 meters at 16 weeks in subjects receiving 20 mg and 40 mg daily, respectively. Mean change from baseline PVR was -254 dynes*sec*cm and -209 dynes*sec*cm at 16 weeks in patients receiving 20 mg and 40 mg daily, respectively.

12.3 Pharmacokinetics

Macitentan

The pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite have been studied primarily in healthy subjects. The pharmacokinetics of macitentan are dose proportional over a range from 1 mg to 30 mg after once daily administration.

A cross study comparison shows that the exposures to macitentan and its active metabolite in patients with PAH are similar to those observed in healthy subjects.

Tadalafil

Over a dose range of 2.5 to 20 mg, tadalafil exposure (AUC) increases proportionally with dose in healthy subjects. In PAH patients administered between 20 and 40 mg of tadalafil, an approximately 50% greater AUC was observed indicating a less than proportional increase in exposure over the entire dose range of 2.5 to 40 mg.

During tadalafil 20 and 40 mg once daily dosing, steady-state plasma concentrations were attained within 5 days, and exposure was approximately 30% higher than after a single dose.

Absorption

Macitentan

After a single oral administration of OPSYNVI, the maximum plasma concentration of macitentan is achieved in about 10 hours. The absolute bioavailability after oral administration is not known.

In a study in healthy subjects, the exposure to macitentan and its active metabolite were unchanged after a high fat breakfast. OPSYNVI may therefore be taken with or without food.

Tadalafil

After a single oral-dose administration of OPSYNVI, the maximum observed plasma concentration (C_{max}) of tadalafil is achieved in about 3 hours. Absolute bioavailability of tadalafil following oral dosing has not been determined. Food intake does not significantly alter the rate and extent of absorption of tadalafil and OPSYNVI may be taken with or without food.

Distribution

Macitentan

Macitentan and its active metabolite are highly bound to plasma proteins (>99%), primarily to albumin and to a lesser extent to alpha-1-acid glycoprotein. The apparent volumes of distribution (Vss/F) of macitentan and its active metabolite were about 50 L and 40 L respectively in healthy subjects.

Tadalafil

The mean apparent volume of distribution following oral administration is approximately 77 L, indicating that tadalafil is distributed into tissues. At therapeutic concentrations, 94% of tadalafil in plasma is bound to proteins.

Metabolism

Macitentan

Following oral administration, the apparent elimination half-lives of macitentan and its active metabolite are approximately 16 and 48 hours, respectively. Macitentan is metabolized primarily by oxidative depropylation of the sulfamide to form the pharmacologically active metabolite. This reaction is dependent on the cytochrome P450 (CYP) system, mainly CYP3A4 with minor contributions of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19. At steady state in PAH patients, the systemic exposure to the active metabolite is 3-times the exposure to macitentan and is expected to contribute approximately 40% of the total pharmacologic activity.

Tadalafil

Tadalafil is predominantly metabolized by CYP3A to a catechol metabolite. The catechol metabolite undergoes extensive methylation and glucuronidation to form the methylcatechol and methylcatechol glucuronide conjugate, respectively. The major circulating metabolite is the methylcatechol glucuronide. Methylcatechol concentrations are less than 10% of glucuronide concentrations. *In vitro* data suggests that metabolites are not expected to be pharmacologically active at observed metabolite concentrations.

Elimination

Macitentan

In a study in healthy subjects with radiolabeled macitentan, approximately 50% of radioactive drug material was eliminated in urine but none was in the form of unchanged drug or the active metabolite. About 24% of the radioactive drug material was recovered from feces.

Tadalafil

Following 40 mg, the mean oral clearance for tadalafil is 3.4 L/hr and the mean effective half-life is 11 hours in healthy subjects. In patients with pulmonary hypertension not receiving concomitant bosentan, the mean oral clearance for tadalafil is 1.6 L/hr. Tadalafil is excreted predominantly as metabolites, mainly in the feces (approximately 61% of the dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 36% of the dose).

Population Pharmacokinetics

Tadalafil

In patients with pulmonary hypertension not receiving concomitant bosentan, the average tadalafil exposure at steady-state following 40 mg was 26% higher when compared to those of healthy volunteers. The results suggest a lower clearance of tadalafil in patients with pulmonary hypertension compared to healthy volunteers.

Specific Populations

Renal Impairment

Macitentan

Exposure to macitentan and its active metabolite in patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15–29 mL/min) compared to healthy subjects was increased by 30% and 60%, respectively. This increase is not considered clinically relevant.

Tadalafil

In clinical pharmacology studies using single-dose tadalafil (5 to 10 mg), tadalafil exposure (AUC) doubled in subjects with mild (creatinine clearance 51 to 80 mL/min) or moderate (creatinine clearance 30 to 50 mL/min) renal impairment. In subjects with end-stage renal disease on hemodialysis, C_{max} doubled and AUC was 2.7 to 4.1 times as high following single-dose administration of 10 or 20 mg tadalafil, respectively. Exposure to total methylcatechol (unconjugated plus glucuronide) was 2 to 4-times as high in subjects with renal impairment, compared to those with normal renal function. Hemodialysis (performed between 24-and 30-hours post-dose) contributed negligibly to tadalafil or metabolite elimination.

Hepatic Impairment

Macitentan

Exposure to macitentan was decreased by 21%, 34%, and 6% and exposure to the active metabolite was decreased by 20%, 25%, and 25% in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B, and C), respectively. This decrease is not considered clinically relevant.

Tadalafil

In clinical pharmacology studies, tadalafil exposure (AUC) in subjects with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A or B) was similar to exposure in healthy subjects when a dose of 10 mg was administered. There are no available data for doses higher than 10 mg of tadalafil in patients with hepatic impairment. Insufficient data are available for subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

Geriatric Patients

Macitentan

There are no clinically relevant effects of age on the pharmacokinetics of macitentan and its active metabolite.

Tadalafil

In healthy male elderly subjects (65 years or over) after a 10 mg dose, a lower oral clearance of tadalafil, resulting in 25% higher exposure (AUC) with no effect on C_{max} was observed relative to that in healthy subjects 19 to 45 years of age.

Patients with Diabetes Mellitus

Tadalafil

In male patients with diabetes mellitus after a 10 mg tadalafil dose, exposure (AUC) was reduced approximately 19% and C_{max} was 5% lower than that observed in healthy subjects. No dose adjustment is warranted.

Race and gender

There are no clinically relevant effects of race or gender on macitentan, its active metabolite, or tadalafil.

Drug Interactions

No clinical study evaluating drug interactions has been performed using OPSYNVI. Interactions that have been identified in studies with individual components of OPSYNVI (macitentan or tadalafil) determine the interactions that may occur with OPSYNVI. Co-administration of macitentan (10 mg once daily) and tadalafil (40 mg once daily) had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of either macitentan or tadalafil.

Macitentan

The metabolism of macitentan to its active metabolite is catalyzed mainly by CYP3A4, with minor contributions from CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19.

Macitentan and its active metabolite do not have relevant inhibitory or inducing effects on CYP enzymes.

Macitentan and its active metabolite are not substrates of the multi-drug resistance protein (P-gp, MDR-1) or organic anion transporting polypeptides (OATP1B1 and OATP1B3).

Macitentan and its active metabolite are not inhibitors of hepatic or renal drug transporters at clinically relevant concentrations.

Tadalafil

Tadalafil is a substrate of and predominantly metabolized by CYP3A.

Effects of other drugs on macitentan or tadalafil

Strong CYP3A4 inducers or inhibitors

Macitentan

Concomitant treatment with rifampicin 600 mg daily, a potent inducer of CYP3A4, reduced the steady-state exposure to macitentan by 79% but did not affect the exposure to the active metabolite *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors like ketoconazole approximately double macitentan exposure. Effects of other strong CYP3A4 inhibitors such as ritonavir on macitentan were not studied but are likely to result in an increase in macitentan exposure at steady state similar to that seen with ketoconazole *[see Drug Interactions (7.3)]*.

A moderate dual inhibitor of CYP3A4 and CYP2C9 such as fluconazole (400 mg once daily) is predicted to increase macitentan exposure approximately 4-fold without relevant effect on the exposure to its active metabolite *[see Drug Interactions (7.4)]*.

Tadalafil

Rifampin (600 mg daily), a CYP3A inducer, reduced tadalafil 10 mg single-dose exposure (AUC) by 88% and C_{max} by 46%, relative to the values for tadalafil 10 mg alone *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Bosentan, a substrate of CYP2C9 and CYP3A and a moderate inducer of CYP3A, CYP2C9 and possibly CYP2C19, reduced tadalafil systemic exposure following multiple-dose coadministration. Although specific interactions have not been studied, other CYP3A inducers, such as carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital, would likely decrease tadalafil exposure *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Ketoconazole increased tadalafil exposure relative to the values for tadalafil alone. Although specific interactions have not been studied, other CYP3A inhibitors, such as erythromycin, itraconazole, and grapefruit juice, would likely increase tadalafil exposure *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Ritonavir increased tadalafil 20-mg single-dose exposure relative to the values for tadalafil alone. Ritonavir inhibits and induces CYP3A, the enzyme involved in the metabolism of tadalafil, in a time-dependent manner. The initial inhibitory effect of ritonavir on CYP3A may be mitigated by a more slowly evolving induction effect so that after about 1 week of ritonavir twice daily, the exposure of tadalafil is similar in the presence of and absence of ritonavir *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Effects of macitentan or tadalafil on other medicinal products

Macitentan

Macitentan once daily dosing did not alter the exposure to R- and S-warfarin or their effect on international normalized ratio (INR).

At steady state, the exposure to sildenafil 20 mg t.i.d. increased by 15% during concomitant administration of macitentan 10 mg once daily. This change is not considered clinically relevant. Macitentan 10 mg once daily did not affect the pharmacokinetics of an oral contraceptive (norethisterone 1 mg and ethinyl estradiol 35 µg).

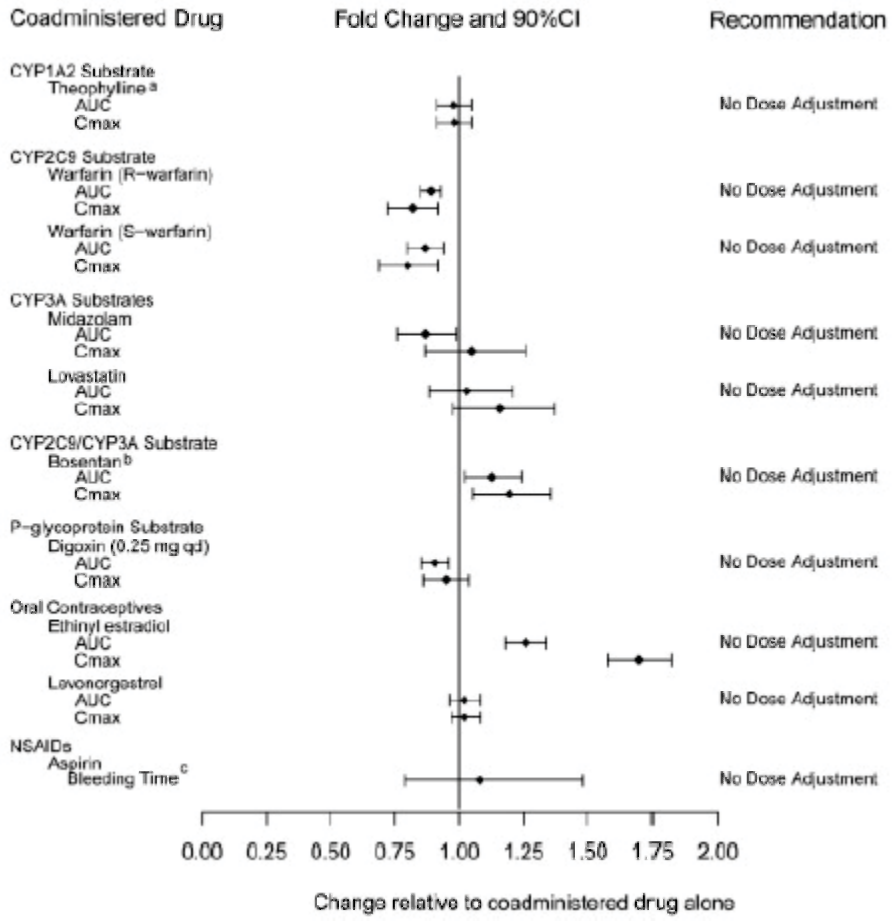
Macitentan 10 mg once daily did not affect the pharmacokinetics of concomitant use of a BCRP substrate drug (riociguat 1 mg and rosuvastatin 10 mg).

Tadalafil

Tadalafil is not expected to cause clinically significant inhibition or induction of the clearance of drugs metabolized by cytochrome P450 (CYP) isoforms.

Exposure changes of drugs following co-administration with tadalafil are shown in Figure 1.

Figure 1: Impact of Tadalafil on the Pharmacokinetics of Other Drugs



[a] A small augmentation (increase of 3 beats per minute) in heart rate was observed with theophylline.
[b] Tadalafil (40 mg qd) had no clinically significant effect on exposure (AUC and C) of bosentan metabolites.
[c] 95% CI

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Macitentan

Carcinogenicity studies of 2 years' duration did not reveal any carcinogenic potential at exposures 75-fold and 140-fold the human exposure (based on AUC) in male and female mice, respectively, and 8.3-and 42-fold in male and female rats, respectively.

Tadalafil

Tadalafil was not carcinogenic to rats or mice when administered daily for 2 years at doses up to 400 mg/kg/day. Systemic drug exposures, as measured by AUC of unbound tadalafil, were

approximately 5-fold for mice, and 7-and 14-fold for male and female rats, respectively, the exposures at the maximum recommended human dose (MRHD) of 40 mg.

Mutagenesis

Macitentan

Macitentan was not genotoxic in a standard battery of *in vitro* and *in vivo* assays that included a bacterial reverse mutation assay, an assay for gene mutations in mouse lymphoma cells, a chromosome aberration test in human lymphocytes, and an *in vivo* micronucleus test in rats.

Tadalafil

Tadalafil was not mutagenic in the *in vitro* bacterial Ames assays or the forward mutation test in mouse lymphoma cells. Tadalafil was not clastogenic in the *in vitro* chromosomal aberration test in human lymphocytes or the *in vivo* rat micronucleus assays.

Impairment of Fertility

Macitentan

Treatment of juvenile rats from postnatal Day 4 to Day 114 led to reduced body weight gain and testicular tubular atrophy at exposures 7-fold the human exposure. Fertility was not affected.

Reversible testicular tubular dilatation was observed in chronic toxicity studies at exposures greater than 7-fold and 23-fold the human exposure in rats and dogs, respectively. After 2 years of treatment, tubular atrophy was seen in rats at 4-fold the human exposure. Macitentan did not affect male or female fertility at exposures ranging from 19-to 44-fold the human exposure, respectively, and had no effect on sperm count, motility, and morphology in male rats. No testicular findings were noted in mice after treatment up to 2 years.

Tadalafil

There were no effects on fertility, reproductive performance or reproductive organ morphology in male or female rats given oral doses of tadalafil up to 400 mg/kg/day, a dose producing AUCs for unbound tadalafil of 6-fold for males or 17-fold for females the exposures at the MRHD of 40 mg. In beagle dogs given tadalafil daily for 3 to 12 months, there was treatment-related non-reversible degeneration and atrophy of the seminiferous tubular epithelium in the testes in 20-100% of the dogs that resulted in a decrease in spermatogenesis in 40-75% of the dogs at doses of ≥10 mg/kg/day. Systemic exposure (based on AUC) at no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) (10 mg/kg/day) for unbound tadalafil was similar to that expected in humans at the MRHD of 40 mg.

There were no treatment-related testicular findings in rats or mice treated with doses up to 400 mg/kg/day for 2 years.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Macitentan

In dogs, macitentan decreased blood pressure at exposures similar to the therapeutic human exposure. Intimal thickening of coronary arteries was observed at 17-fold the human exposure after 4 to 39 weeks of treatment. Due to the species-specific sensitivity and the safety margin, this finding is considered not relevant for humans.

There were no adverse liver findings in long-term studies conducted in mice, rats and dogs at exposures of 12-to 116-fold the human exposure.

Tadalafil

Animal studies showed vascular inflammation in tadalafil-treated mice, rats, and dogs. In mice and rats, lymphoid necrosis and hemorrhage were seen in the spleen, thymus, and mesenteric lymph nodes at unbound tadalafil exposure of 1-to 17-fold the human exposure (AUCs) at the MRHD of 40 mg. In dogs, an increased incidence of disseminated arteritis was observed in 1-and 6-month studies at unbound tadalafil exposure of 0.5-to 38-fold the human exposure (AUC) at the MRHD of 40 mg. In a 12-month dog study, no disseminated arteritis was observed, but 2 dogs exhibited marked decreases in white blood cells (neutrophils) and moderate decreases in platelets with inflammatory signs at unbound tadalafil exposures of approximately 4-to 10-fold the human exposure at the MRHD of 40 mg. The abnormal blood-cell findings were reversible within 2 weeks upon removal of the drug.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Pulmonary Arterial Hypertension

OPSYNVI

OPSYNVI was demonstrated to reduce pulmonary vascular resistance (PVR) in a multi-national, multi-center, double-blind, adaptive, randomized, active-controlled, parallel-group study [NCT03904693 (A DUE)] in 187 patients with PAH (WHO FC II–III). The study was designed to compare the efficacy and safety of OPSYNVI to each monotherapy macitentan or tadalafil. Patients with PVR of at least 240 dyn·s/cm^5 were randomized to receive OPSYNVI (n=108), 10 mg macitentan monotherapy (n=35) or 40 mg tadalafil monotherapy (n=44), once daily.

Patients who received treatment during the double-blind treatment period (n=186) were either treatment-naïve (53%) or on an ERA (17%) or a PDE5 inhibitor (30%). Patients enrolled had idiopathic PAH (51%), heritable PAH (5%), PAH associated with connective tissue disease (35%), or PAH associated with congenital heart disease (3%). The mean age was 50 years (range 18–80), 20% of patients were ≥65 years of age, 22% were male and 62% were white. At the time of enrollment, 51% of patients were WHO FC II and 49% were WHO FC III.

Patients who were not on a therapeutic PDE5 inhibitor dose at baseline received a 1-week titration period of macitentan 10 mg and tadalafil 20 mg.

The primary endpoint of the study was change from baseline in PVR (expressed as the ratio of geometric means of end of double-blind treatment to baseline) vs the individual component monotherapies after 16 weeks.

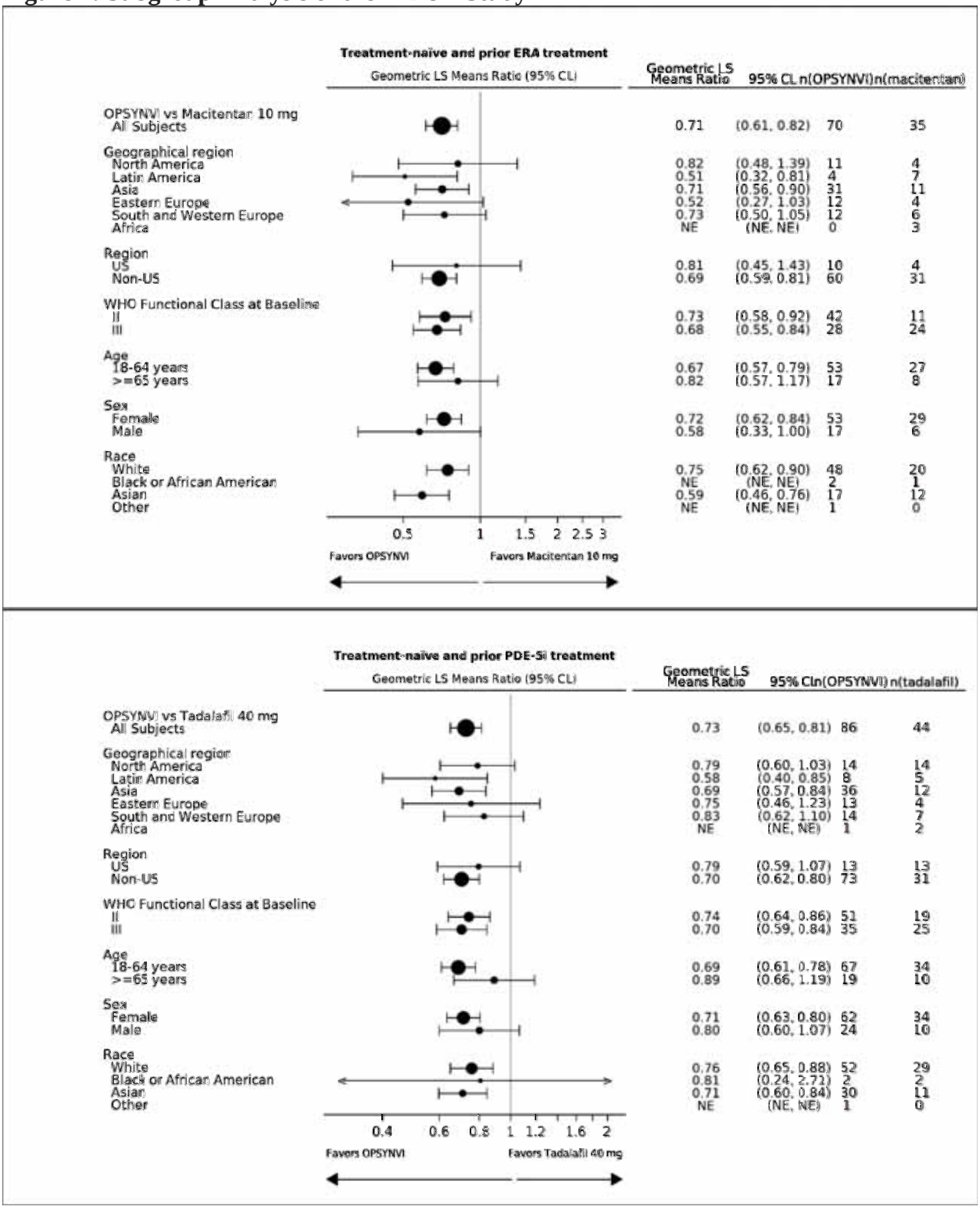
Hemodynamic
OPSYNVI demonstrated greater reduction in PVR after 16 weeks. Treatment with OPSYNVI resulted in a statistically significant treatment effect of 0.71 (95% CL 0.61, 0.82, $p < 0.0001$) representing a 29% reduction in PVR as compared to macitentan, and of 0.72 (95% CLs 0.64, 0.80, $p < 0.0001$) representing a 28% reduction in PVR as compared to tadalafil (Table 4).

Table 4: Change from Baseline in PVR at Week 16

	Treatment-naïve and Prior ERA Treatment		**Treatment-naïve and Prior PDE5 Inhibitor Treatment**	
	Macitentan (n=35)	**OPSYNVI (n=70)**	**Tadalafil (n=44)**	**OPSYNVI (n=86)**
Baseline mean (SD)	816 (401)	834 (631)	802 (552)	885(640)
Reduction at Week 16 (dynes *sec/cm5) Mean (SD)	-162 (240)	-371 (429)	-181 (238)	-385 (396)
Geometric mean (Week 16/Baseline)	0.77	0.55	0.78	0.56
Treatment effect ratios (95% CL)		-29% (-39%, -18%)		-28% (-36%, -20%)
2-sided p-value		<0.0001		<0.0001

A consistent effect of OPSYNVI on reducing PVR was seen across subgroups of age, sex, race, geographical region, and baseline WHO FC (see Figure 2). Additionally, a consistent effect was observed in patients who were either treatment-naïve, or previously exposed to an ERA or PDE5 inhibitor.

Figure 2: Subgroup Analysis of the A DUE Study



The individual components of OPSYNVI, macitentan and tadalafil, have been approved and used independently or concomitantly in the clinical setting to effectively manage PAH. Macitentan is an endothelin receptor antagonist (ERA) indicated for the treatment of pulmonary arterial

hypertension (PAH, WHO Group I) to reduce the risks of disease progression and hospitalization for PAH. Tadalafil is a phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group 1) to improve exercise ability.

Macitentan

The primary efficacy endpoint of the multi-center, long-term, placebo-controlled SERAPHIN study was time to the first occurrence of death, a significant morbidity event, defined as atrial septostomy, lung transplantation, initiation of intravenous or subcutaneous prostanoids, or "other worsening of PAH" during double-blind treatment plus 7 days. Other worsening was defined as all of the following: 1) a sustained ≥15% decrease from baseline in 6-minute walk distance (6MWD), 2) worsening of PAH symptoms (worsening of WHO FC), and 3) need for additional treatment for PAH. All of these other worsening events were confirmed by an independent adjudication committee, blinded to treatment allocation.

Treatment with OPSUMIT 10 mg reduced the risk of clinical worsening events and hospitalization for PAH.

Tadalafil

The primary efficacy endpoint of a randomized, 16-week placebo-controlled study was the change from baseline at week 16 in 6-minute walk distance. Treatment with tadalafil 40 mg improved exercise ability.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

OPSYNVI® (macitentan and tadalafil) tablets, 10 mg/20 mg, are supplied as pink, oblong film-coated tablets debossed with "1020" on one side and "MT" on the other side.

OPSYNVI 10 mg/20 mg is supplied as follows:

7-count bottles with child-resistant closure NDC 66215-812-07
7-count blister NDC 66215-812-08
30-count bottle with child-resistant closure NDC 66215-812-30

OPSYNVI® (macitentan and tadalafil) tablets, 10 mg/40 mg, are supplied as white to almost-white, oblong film-coated tablets debossed with "1040" on one side and "MT" on the other side.

OPSYNVI 10 mg/40 mg is supplied as follows:

10-count blister NDC 66215-814-10
30-count bottle with child-resistant closure NDC 66215-814-30

Store at 20ºC to 25ºC (68ºF to 77ºF); excursions are permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*. Store and dispense in the original package to protect from moisture. Do not discard the desiccant.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Embryo-Fetal Toxicity

Counsel female patients of reproductive potential about the need to use reliable methods of contraception during treatment with OPSYNVI and for one month after treatment discontinuation. Females of reproductive potential must have monthly pregnancy tests and must use reliable methods of contraception while taking OPSYNVI and for one month after discontinuing OPSYNVI *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Macitentan-Containing Products REMS

For female patients, OPSYNVI is available only through a restricted program called the Macitentan-Containing Products REMS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Male patients are not enrolled in the Macitentan-Containing Products REMS.

Patients may choose one highly effective form of contraception (intrauterine devices (IUD), contraceptive implants or tubal sterilization) or a combination of methods (hormone method with a barrier method or two barrier methods).

Advise patients to contact their gynecologist or healthcare provider if they want to change the form of birth control which is used to ensure that another acceptable form of birth control is selected.

Patients should be instructed to contact their physician if they suspect they may be pregnant. Patients should seek additional contraceptive advice from a gynecologist or similar expert as needed.

Inform female patients (and their guardians, if applicable) of the following notable requirements.

- Female patients must sign an enrollment form.
- Female patients of reproductive potential must comply with the pregnancy testing and contraception requirements *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Educate and counsel females of reproductive potential on the use of emergency contraception in the event of unprotected sex or contraceptive failure.

Advise pre-pubertal females to report any changes in their reproductive status immediately to her prescriber.

Review the Medication Guide and REMS educational materials with female patients.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with OPSYNVI *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

Advise males of reproductive potential that OPSYNVI may impair fertility *[see Warnings and Precautions (5.11), Clinical Pharmacology (12.2), Use in Specific Populations (8.3), and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Hepatotoxicity

Some members of this pharmacological class are hepatotoxic. Educate patients on signs of hepatotoxicity. Advise patients that they should contact their doctor if they have unexplained nausea, vomiting, right upper quadrant pain, fatigue, anorexia, jaundice, dark urine, fever, or itching.

Hemoglobin Decrease

Advise patients that they may develop anemia. Advise patients that they will have blood tests to check their red blood cells before starting OPSYNVI.

Use with Organic Nitrates or Guanylate Cyclase (GC) Stimulators

Inform patients of contraindication of OPSYNVI with any use of organic nitrates or GC stimulators.

Vision Loss

Advise patients to seek immediate medical attention in the event of a sudden loss of vision in one or both eyes while taking OPSYNVI. Such an event may be a sign of NAION. Also discuss with patients that there is an increased risk of NAION in individuals who have already experienced NAION in one eye, including whether such individuals could be adversely affected by use of vasodilators such as PDE5 inhibitors.

Hearing Loss

Advise patients to seek prompt medical attention in the event of sudden decrease or loss of hearing while taking OPSYNVI. These events may be accompanied by tinnitus and dizziness.

Fluid Retention

Educate patients on signs of fluid retention. Advise patients that they should contact their doctor if they have unusual weight increase or swelling of the ankles or legs.

Administration

Patients should be advised not to cut, crush, or chew tablets.

Manufactured for:

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.,
a Janssen Pharmaceutical Company
Titusville, NJ 08560, USA

For patent information: www.janssenpatents.com
© 2024 Actelion Pharmaceuticals US, Inc.

MEDICATION GUIDE
OPSYNVI® (op-SIN-vee)
(macitentan and tadalafil)
tablets

Read this Medication Guide for OPSYNVI before you start taking OPSYNVI and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about OPSYNVI?

- **Serious birth defects.**

OPSYNVI can cause serious birth defects if taken during pregnancy.

- **Females must not be pregnant when they start taking OPSYNVI or become pregnant during treatment with OPSYNVI or for 1 month after stopping treatment with OPSYNVI.**
- Females who are able to get pregnant must have a negative pregnancy test before beginning treatment with OPSYNVI, each month during treatment with OPSYNVI and 1 month after stopping OPSYNVI.

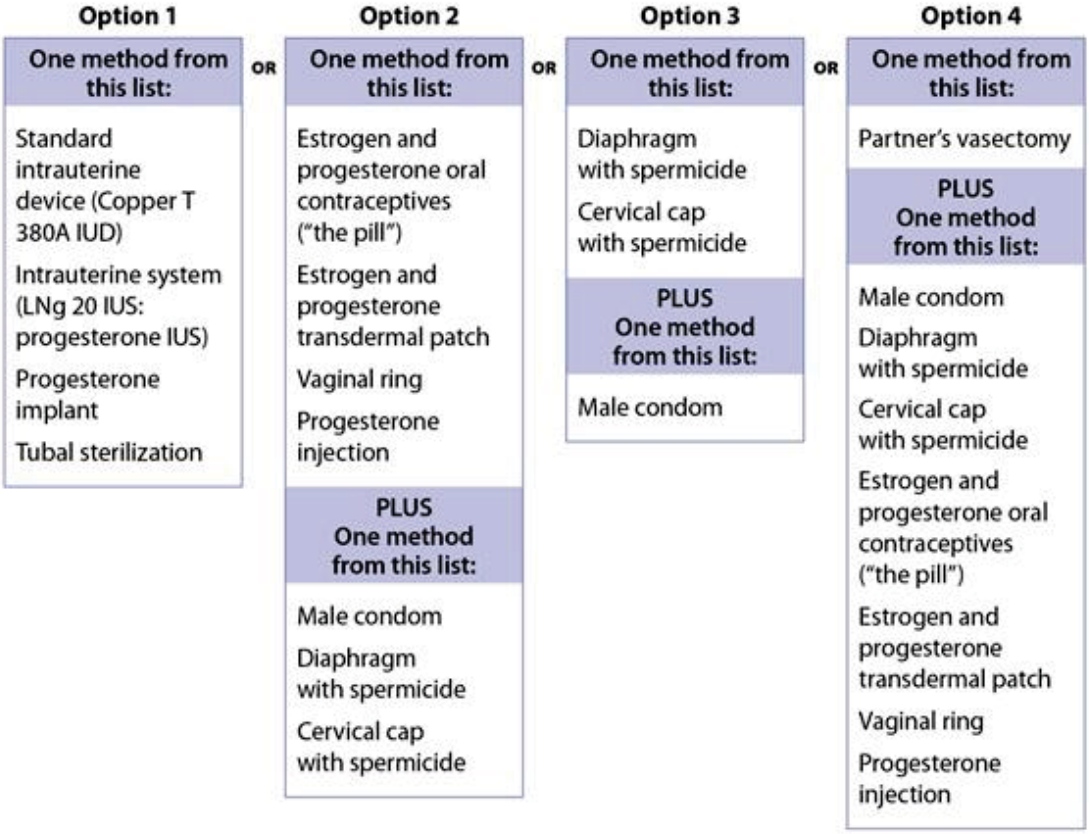
  Talk to your healthcare provider about your menstrual cycle. Your healthcare provider will decide when to do the pregnancy test and will order a pregnancy test for you depending on your menstrual cycle.
  - Females who <u>are able</u> to get pregnant are females who:
    - have entered puberty, even if they have not started their menstrual period, **and**
    - have a uterus, **and**
    - have not gone through menopause. Menopause means that you have not had a menstrual period for at least 12 months for natural reasons, or that you have had your ovaries removed.
  - Females who <u>are not able</u> to get pregnant are females who:
    - have not yet entered puberty, **or**
    - do not have a uterus, **or**
    - have gone through menopause. Menopause means that you have not had a menstrual period for at least 12 months for natural reasons, or that you have had your ovaries removed, **or**
    - are infertile for other medical reasons and this infertility is permanent and cannot be reversed.

Females who are able to get pregnant must use 2 acceptable forms of birth control during treatment with OPSYNVI, and for 1 month after stopping OPSYNVI because the medicine may still be in the body.

- If you have had a tubal sterilization, have a progesterone implant, or have an IUD (intrauterine device), these methods can be used without another form of birth control.
- Talk with your healthcare provider or gynecologist (a doctor who specializes in female reproduction) to find out about options for acceptable birth control that you may use to prevent pregnancy during treatment with OPSYNVI.
- If you decide that you want to change the form of birth control that you use, talk with your healthcare provider or gynecologist to be sure that you choose another acceptable form of birth control.

See the chart below for Acceptable Birth Control Options during treatment with OPSYNVI.

Acceptable birth control options



- **Do not have unprotected sex.** Talk to your healthcare provider or pharmacist right away if you have unprotected sex or if you think your birth control has failed. Your healthcare provider may talk with you about using emergency birth control.
- **Tell your healthcare provider right away if you miss a menstrual period or think you may be pregnant.**

Females can only receive OPSYNVI through a restricted program called the Macitentan-Containing Products Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). If you are a female who can get pregnant, you must talk to your healthcare provider, understand the benefits and risks of OPSYNVI, and agree to all of the instructions in the Macitentan-Containing Products REMS.

Males can receive OPSYNVI without taking part in the Macitentan-Containing Products REMS.

See "**What are the possible side effects of OPSYNVI?**" for more information about side effects.

What is OPSYNVI?

- OPSYNVI is a prescription medicine that contains 2 medicines called macitentan and tadalafil. OPSYNVI is used for long-term treatment of adults with pulmonary arterial hypertension (PAH), which is high blood pressure in the arteries of your lungs.
- It is not known if OPSYNVI is safe and effective in children.

Who should not take OPSYNVI?

Do not take OPSYNVI if you:

- are pregnant, plan to become pregnant, or become pregnant during treatment with OPSYNVI. OPSYNVI can cause serious birth defects (see "What is the most important information I should know about OPSYNVI?")
- are allergic to macitentan, tadalafil, or any of the ingredients in OPSYNVI. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in OPSYNVI.
- take any medicines called nitrates
- take any medicines called guanylate cyclase (GC) stimulators

Before taking OPSYNVI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have low blood pressure
- have anemia
- have heart problems including heart attack or heart failure
- have pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)
- have any eye problems, including NAION or an inherited eye disorder called retinitis pigmentosa
- have hearing problems such as ringing in the ears, dizziness, or loss of hearing
- have a deformed penis shape or Peyronie's disease or have blood cell problems such as sickle cell anemia, multiple myeloma, or leukemia. These conditions increase your risk of getting a prolonged erection.
- have kidney problems or get dialysis
- are pregnant or plan to become pregnant during OPSYNVI treatment. OPSNYVI can cause serious birth defects. See "**What is the most important information I should know about OPSYNVI?**"
- are breastfeeding or plan to breast feed. It is not known if OPSYNVI passes into your breastmilk. **Do not** breastfeed during treatment with OPSYNVI.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking OPSYNVI with other medicines may affect the way OPSYNVI and the other medicines work, and may increase your risk of side effects. **Do not** start any new medicine until you check with your healthcare provider.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- nitrate medicines
- HIV medicines
- antifungal medicines
- antiseizure medicines
- medicines used to treat infection
- erectile dysfunction medicines
- blood pressure medicines
- medicines used to treat PAH or heart problems

Ask your healthcare provider or pharmacist if you are not sure if your medicine is one that is listed above. Know the medicines you take. Keep a list and show it to your healthcare provider or pharmacist when you get a new medicine.

How should I take OPSYNVI?

OPSYNVI will be mailed to you by a specialty pharmacy. Your healthcare provider will give you complete details.

- Take OPSYNVI exactly as your healthcare provider tells you to take it. **Do not** stop taking OPSYNVI unless your healthcare provider tells you.
- Take OPSYNVI with or without food.
- **Do not** cut, crush, or chew OPSYNVI tablets.
- If you take too much OPSYNVI, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- If you miss a dose of OPSYNVI, take it as soon as you remember that day. Take the next dose at your regular time. **Do not** take 2 doses at the same time to make up for a missed dose.

What should I avoid while taking OPSYNVI?

- **Do not** have more than 4 alcohol-containing drinks in a short period of time during treatment with OPSYNVI. Drinking too much alcohol can increase your chances of getting low blood pressure, increased heart rate, dizziness, and headache.

What are the possible side effects of OPSYNVI?

OPSYNVI can cause serious side effects, including:

- **Serious birth defects.** See "What is the most important information I should know about OPSYNVI?"
- **Liver problems**. OPSYNVI can cause liver problems. Your healthcare provider should do blood tests to check your liver before you start taking OPSYNVI. Tell your healthcare provider if you have any of the following symptoms of liver problems during treatment with OPSYNVI.
  - nausea or vomiting
  - pain in the upper right stomach
  - tiredness
  - loss of appetite
  - yellowing of your skin or whites of your eyes
  - dark urine
  - fever
  - itching
- **Decreased blood pressure (hypotension).** OPSYNVI can cause low blood pressure that lasts for a short time.

- **Low red blood cell levels (anemia) can occur with OPSYNVI treatment, usually during the first weeks after starting therapy.** Your healthcare provider will do blood tests to check your red blood cells before starting and as needed during treatment with OPSYNVI.
- **Vision loss.** OPSYNVI can cause decreased eyesight or permanent loss of vision in 1 or both eyes, which could be a sign of NAION. There is an increased risk of NAION in people who have already had NAION in 1 eye. If you notice a sudden decrease or loss of vision in 1 or both eyes, contact your healthcare provider right away.
- **Hearing problems.** Sudden decrease or loss of hearing, sometimes with ringing in the ears and dizziness, can happen during treatment with OPSNYVI. If you notice a sudden decrease or loss of hearing, contact your healthcare provider right away.
- **Fluid retention.** Fluid retention can happen within weeks after starting OPSYNVI and could lead to hospitalization. Tell your healthcare provider right away if you have any unusual weight gain, trouble breathing, or swelling of your ankles or legs. Your healthcare provider will look for the cause of any fluid retention and may stop treatment with OPSYNVI.
- **Decreased sperm count.** OPSYNVI can cause decreased sperm counts in males and may affect the ability to father a child. Tell your healthcare provider if being able to have children is important to you.
- **Prolonged erection.** Erections that last more than 4 hours, with or without pain, can happen during treatment with OPSNYVI. Painful erections (priapism) can cause permanent damage to the penis if not treated right away. Tell your healthcare provider right away if you have an erection that lasts longer than 4 hours, with or without pain.

The most common side effects of OPSYNVI include:

- too much fluid in your body (fluid retention) and swelling caused by too much fluid (edema)
- anemia
- headache, including migraine headache

These are not all the possible side effects of OPSYNVI.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store OPSYNVI?

- Store OPSYNVI tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store OPSYNVI in the package that it comes in to protect from moisture.
- OPSYNVI contains a desiccant to help keep the tablets dry. **Do not** discard or eat the desiccant.
- OPSYNVI bottles have a child-resistant cap.
- **Keep OPSYNVI and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of OPSYNVI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use OPSYNVI for a condition for which it was not prescribed. Do not give OPSYNVI to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about OPSYNVI that is written for health professionals.

What are the ingredients in OPSYNVI?

Active ingredients: macitentan and tadalafil

Inactive ingredients: tablet core: hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl cellulose (low substituted), lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 80, povidone, sodium starch glycolate, sodium lauryl sulfate. **10 mg/20 mg film-coating:** hydroxypropyl methylcellulose, iron oxide red, iron oxide yellow, lactose monohydrate, talc, titanium dioxide, triacetin. **10 mg/40 mg film-coating:** hydroxypropyl methylcellulose, lactose monohydrate, talc, titanium dioxide, triacetin.

Manufactured for:
Actelion Pharmaceuticals US, Inc.,
a Janssen Pharmaceutical Company
Titusville, NJ 08560, USA
For patent information: www.janssenpatents.com
For more information, call 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN), or visit www.OPSYNVI.com.
© 2024 Actelion Pharmaceuticals US, Inc.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. cp-440006v1 Issued: 03/2024

1.7 同種同効品一覧表

販売名	ユバンシ配合錠	オプスミット錠 10 mg	トラクリア錠 62.5 mg	ヴォリブリス錠 2.5 mg
一般名	マシテンタン、タダラフィル	マシテンタン	ボセンタン水和物	アンブリセンタン
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	製造販売元：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	ヤンセンファーマ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ） 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）	肺動脈性肺高血圧症
添付文書改訂日	—	2024 年 2 月改訂	2024 年 2 月改訂	2021 年 3 月改訂

販売名	レバチオ錠 20mg レバチオ OD フィルム 20mg レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg	アドシルカ錠 20mg		
一般名	シルデナフィルクエン酸塩	タダラフィル		
会社名	ヴィアトリス製薬株式会社	日本新薬株式会社		
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症		
添付文書改訂日	2024 年 7 月改訂	2024 年 5 月改訂		

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

劇薬
処方箋医薬品※

マシテンタン錠

オプスミット®錠10mg

Opsumit® 10 mg film-coated tablets
※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX00649000
販売開始	2015年6月

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 重度の肝障害のある患者［9.3.1、16.6.2参照］
2.3 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、16.7.5参照］
2.4 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	オプスミット錠10mg
有効成分	（1錠中） マシテンタン10mg
添加剤	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、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、大豆レシチン、キサンタンガム

3.2 製剤の性状

色・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	直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）
	約5.5	約2.6	約72.8
識別コード	10		

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 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。
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。

6．用法及び用量

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。

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に実施すること。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。［9.1.2参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

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 低血圧の患者

［8.4参照］

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］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析中の患者

臨床試験では除外されている。

9.2.2 重度の腎障害のある患者

血圧及びヘモグロビンの測定を考慮すること。低血圧及び貧血が起こる可能性がある。［16.6.3参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。類薬において重篤な肝障害の報告がある。国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験では除外されている。［2.2、16.6.2参照］

9.3.2 投与開始前の肝酵素（AST、ALT）値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験では除外されている。［8.1、16.6.2参照］

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ヵ月に1回妊娠検査を実施すること。［2.1、9.5参照］

・妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性
・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

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。
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。［2.1、9.4参照］

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）では、本剤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。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10．相互作用

本剤は主にCYP3A4及びCYP2C9により代謝される。［16.4参照］

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
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（テグレトール）、フェニトイン（アレビアチン）、フェノバルビタール（フェノバール）、リファブチン（ミコブティン）［2.3、16.7.5参照］	本剤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。	強いCYP3A4誘導作用により、本剤の曝露量を減少させる。

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
強いCYP3A4阻害剤 ケトコナゾール注） HIV感染症治療薬（リトナビル等）［16.7.3参照］	本剤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、本剤の曝露量を増加させる。
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［16.7.6参照］	本剤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。	CYP3A4阻害作用及びCYP2C9阻害作用により、本剤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	本剤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、本剤の曝露量を減少させる。

注）経口剤、注射剤は国内未発売

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 貧血（4.0%）

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］

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5%以上5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		血小板減少	
免疫系障害			過敏症（皮疹、蕁麻疹、血管浮腫）
神経系障害	頭痛	片頭痛、浮動性めまい	
血管障害		潮紅、低血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻閉、呼吸困難	
胃腸障害		悪心/嘔吐、腹痛、下痢	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症/発疹	
一般・全身障害		浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、胸痛	
臨床検査		肝機能検査異常、ALT増加、AST増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少	白血球数減少

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

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。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起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。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

＊**15.1.2** 関連性は明確ではないが本剤投与後に精子数減少をみとめた症例が報告されており、本剤はヒトの精子形成に影響を及ぼすおそれがある。なお、他のエンドセリン受容体拮抗薬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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

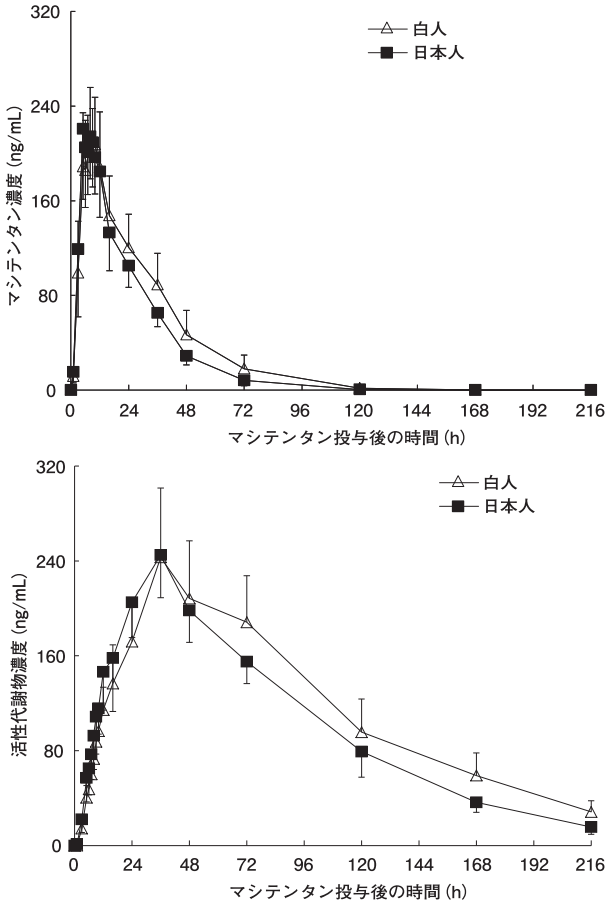
ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、精細管萎縮又は拡張が認められた。ラットの反復投与毒性試験において、可逆的な異常精子の割合の増加が認められた。イヌの反復投与毒性試験において、精子形成の低下が認められた。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人及び白人健康成人にマシテンタン10mgを単回経口投与した時、マシテンタンは速やかに吸収され、投与後5時間後に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。活性代謝物は36時間後に達した。マシテンタン及び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り、日本人と白人で大きく異ならなかった[1)]。



健康成人にマシテンタン10mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移

健康成人にマシテンタン10mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人				
マシテンタン	239 (210, 272)	5.0 (5.0 - 10.0)	5664 (5232, 6132)	12.4 (10.5, 14.7)
活性代謝物	242 (218, 270)	36.0 (36.0 - 36.0)	22936 (20828, 25257)	41.4 (38.5, 44.5)
白人				
マシテンタン	224 (193, 260)	8.5 (5.3 - 12.0)	6665 (5326, 8340)	13.8 (11.3, 17.0)
活性代謝物	237 (197, 284)	36.0 (36.0 - 48.0)	26934 (22513, 32224)	52.6 (47.8, 57.9)

n＝10、幾何平均値（95%信頼区間）、t_{max}は中央値（最小値 - 最大値）

16.1.2 反復投与

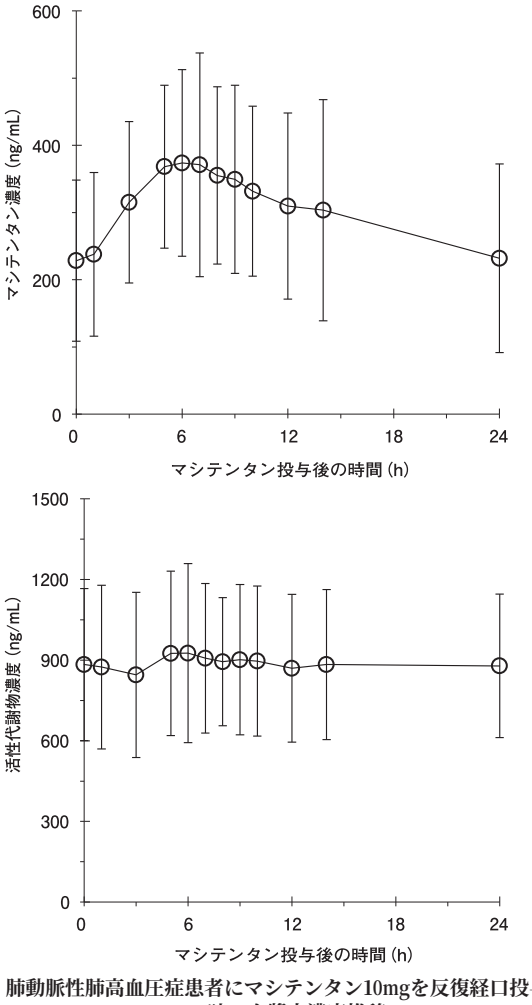
健康成人にマシテンタン10mgを10日間反復経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりである[2)]。

健康成人にマシテンタン10mgを反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
マシテンタン				
Day1	193.4 (141.0, 265.3)	6.00 (5.00 - 8.00)	2802.4 (2195.1, 3577.7)	—
Day10	291.2 (220.1, 385.3)	5.00 (5.00 - 10.00)	4190.1 (3426.2, 5124.5)	11.1 (8.8, 13.9)
活性代謝物				
Day1	173.4 (109.7, 273.9)	24.00 (16.00 - 24.00)	2562.1 (1619.3, 4054.0)	—
Day10	879.2 (780.5, 990.3)	8.50 (4.00 - 16.00)	18684.1 (15971.9, 21856.9)	46.6 (41.7, 52.1)

n＝6、幾何平均値（95%信頼区間）、t_{max}は中央値（最小値 - 最大値）

肺動脈性肺高血圧症患者20例にマシテンタン10mgを1日1回少なくとも4週間以上反復経口投与した時、マシテンタン及び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[3)]（外国人データ）。



肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン10mgを反復経口投与した時の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
マシテンタン	402.4 (337.7, 479.4)	6.5 (5.0 - 14.0)	6613.3 (5440.4, 8038.9)
活性代謝物	998.6 (877.6, 1136.4)	6.5 (5.0 - 24.0)	20367.4 (17734.8, 23390.8)

n＝20、幾何平均値（95%信頼区間）、t_{max}は中央値（最小値 - 最大値）

肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン10mgを1日1回24週間以上反復経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物のトラフ時血漿中濃度（n＝22、平均値±標準偏差）は156±85.0ng/mL及び1100±265ng/mLであった[4)、5)]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人10例にマシテンタン10mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、食後投与時のマシテンタン及び活性代謝物の$AUC_{0-\infty}$、C_{max}は空腹時投与と同様であり、食事の影響は認められなかった[6)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 タンパク結合率

血漿タンパク結合率は、マシテンタンは99%以上、活性代謝物は99.5%であり、主にアルブミン及びα1-酸性糖タンパク質と結合する[7)]。

＊16.4 代謝

本剤の主要な代謝はCYP酵素、主にCYP3A4及びCYP2Cファミリー（CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19）による。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。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}C-マシテンタン10mgを単回経口投与した時、投与後14日間までの放射能回収率は、尿中49.7%、糞中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[8)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者での体内動態

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。
肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン10mgを24週間経口投与した時、年齢の増加に伴いマシテンタン及び活性代謝物のトラフ時血漿中濃度が高くなる傾向が認められた[9)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者における体内動態

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時、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%であったが、$t_{1/2}$は健康成人と肝障害患者で変わらなかった[10)]（外国人データ）。［2.2、9.3.1、9.3.2参照］

16.6.3 腎機能障害患者における体内動態

健康成人8例及び重度腎障害患者（CLcr＝15～29mL/分）8例にマシテンタン10mgを単回経口投与した時、マシテンタンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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[10)]（外国人データ）。［9.2.2参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

健康成人14例に、マシテンタン10mgとワルファリン25mgを併用投与した時、マシテンタンの薬物動態にワルファリンは影響を与えなかった。また、マシテンタンはワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった[11)]（外国人データ）。

16.7.2 シルデナフィル

健康成人12例に、マシテンタン10mgとシルデナフィル20mgを併用投与した時、マシテンタンの薬物動態にシルデナフィルは影響を与えなかった。また、マシテンタンはシルデナフィルの薬物動態に影響を与えなかった[12)]（外国人データ）。

16.7.3 ケトコナゾール

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、$AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加した。活性代謝物のC_{max}は51%、$AUC_{0-\infty}$は26%減少し、t_{max}は48時間から72時間に延長した[13)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 シクロスポリン

健康成人10例に、マシテンタン10mg反復投与時にシクロスポリン100mgを併用した結果、マシテンタンのAUC_{τ}及びC_{trough}はそれぞれ10%及び38%増加したが、活性代謝物のAUC_{τ}及びC_{trough}に対する影響は認められなかった[14)]（外国人データ）。

16.7.5 リファンピシン

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_{τ}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_{τ}に対する影響は認められなかった[14)]（外国人データ）。［2.3、10.1参照］

16.7.6 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。［10.2参照］

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者30例を対象に、マシテンタン10mgを1日1回24週間投与した結果、肺血管抵抗では、ベースラインと比べて39.5%低下し、投与前後で有意な改善が認められた。さらに、6分間歩行距離、WHO機能分類がベースラインから改善した。

投与24週後のベースラインからの変化

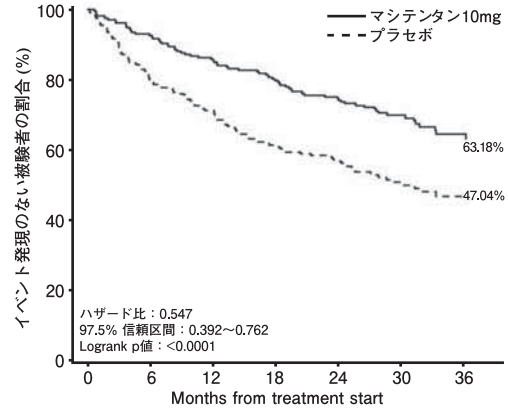
	マシテンタン10mg
肺血管抵抗 平均値±標準偏差（dyn·sec/cm^5） 変化率[注)] 幾何平均値（95%信頼区間）（%）	n＝28 −250±230 60.5 （52.4，69.9）
6分間歩行距離 平均値±標準偏差（m）	n＝30 66±81
WHO機能分類の改善	13例/30例（43.3%）

注）ベースラインを100とした場合のマシテンタン投与後の値の百分率

安全性解析対象症例30例中21例（70.0%）41件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛9例（30.0%）、潮紅7例（23.3%）、貧血、浮腫及び末梢性浮腫が各2例（6.7%）であった[4)、5)]。

＊17.1.2 海外第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者742例に、プラセボ、マシテンタン3mg又は10mgを盲検下長期投与するプラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。最初のmorbidity/mortality[注)]の発現のプラセボに対するハザード比は、マシテンタン10mgでは0.547（97.5%信頼区間：0.392〜0.762、logrank p<0.0001）であり、マシテンタン10mgの投与で45%のmorbidity/mortalityイベント発現リスク減少効果が認められた。



Number at risk

マシテンタン 10mg	242	208	187	171	155	91	41
プラセボ	250	188	160	135	122	64	23

最初に起こったmorbidity/mortalityのKaplan-Meier曲線

注）morbidity/mortalityの定義：死亡、重大な合併症イベント（心房中隔切開術、肺移植、プロスタノイドの静脈内投与又は皮下投与の開始）又は、その他の肺動脈性肺高血圧症悪化（次のすべてを満たす：6分間歩行距離が投与前から15%以上短縮、肺動脈性肺高血圧症の症状の悪化、追加的な肺動脈性肺高血圧症治療薬の開始）

さらに、表に示すとおり投与6ヵ月後に肺血管抵抗、6分間歩行距離及びWHO機能分類の改善が認められた。

投与6ヵ月後のベースラインからの変化

	プラセボ	マシテンタン10mg
肺血管抵抗 平均値±標準偏差（dyn·sec/cm^5） 変化率[注1)] 幾何平均値（95%信頼区間）（%）	n＝50 156±353 115.8 （104.7，128.1）	n＝48 −226±395 71.3 （62.4，81.4）
6分間歩行距離 平均値±標準偏差（m） 治療効果[注2)]	n＝249 −9.4±100.59 −	n＝242 12.5±83.54 22.0
WHO機能分類の改善 治療効果[注3)]	32例/249例 （12.9%） −	54例/242例 （22.3%） 1.74

注1）ベースラインを100とした場合のマシテンタン投与後の値の百分率
注2）治療効果：プラセボとの差
注3）治療効果：プラセボに対するリスク比

安全性解析対象症例242例中56例（23.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛12例（5.0%）、貧血9例（3.7%）、浮動性めまい及び末梢性浮腫が各6例（2.5%）であった[9)、15)]。また、基準値上限の8倍を超える肝酵素（AST、ALT）値上昇の発現率がプラセボ群では0.4%であったのに対し、マシテンタン10mg投与では2.1%であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

マシテンタンはET_A及びET_B受容体に対して拮抗作用を示し、^{125}I-ET-1結合に対するIC_{50}値（平均値±標準誤差）はそれぞれ0.49±0.07nM及び391±49nMであった。活性代謝物もマシテンタンと同様の拮抗作用を示し、そのIC_{50}値はそれぞれ3.4±0.20nM及び987±92nMであった[16)、17)]。

18.2 血管収縮の阻害

マシテンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のエンドセリン（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pA_2値はそれぞれ7.6±0.2（ET_A受容体）及び5.9±0.2（ET_B受容体）であった[16)]。

18.3 病態モデルに対する作用

18.3.1 肺高血圧モデル

マシテンタンはモノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおいて、心拍数に影響することなく平均肺動脈圧を低下させ、また、肺動脈肥大及び右室肥大を抑制した。さらに、生存率を改善した[16)、18)]。

18.3.2 高血圧モデル

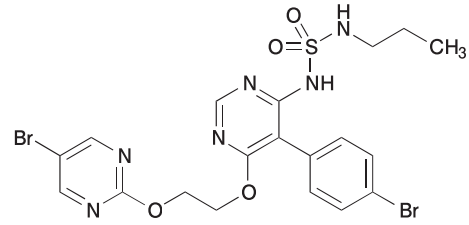
マシテンタンはDahl食塩感受性（Dahl-S）高血圧ラット及び酢酸デオキシコルチコステロン（DOCA）食塩高血圧ラットにおいて、心拍数に影響することなく平均動脈圧を低下させた[16)、19)]。

18.3.3 肺線維症モデル

マシテンタンはブレオマイシン誘発肺線維症ラットにおいて、右室肥大及び肺ヒドロキシプロリン含量を抑制した[20)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：マシテンタン（Macitentan）
化学名：*N*-[5-(4-Bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}pyrimidin-4-yl]-*N*'-propylsulfuric diamide
分子式：$C_{19}H_{20}Br_2N_6O_4S$
分子量：588.27
性　状：白色の結晶性の粉末である。ジクロロメタンに極めて溶けやすく、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けやすく、アセトン、アセトニトリル及び酢酸エチルにやや溶けやすく、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。
化学構造式：



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［15錠（PTP）×2］

23．主要文献

1）Bruderer S，et al.：Pharmacology．2013；91（5-6）：331-338
2）社内資料：日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
3）社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした継続投与試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
4）社内資料：日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
5）Tahara N，et al.：Circ J．2016；80：1478-1483
6）社内資料：健康成人男性を対象とした食事の影響の検討（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
7）社内資料：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）
8）Bruderer S，et al.：Xenobiotica．2012；42：901-910
9）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（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
10）Sidharta PN，et al.：J Clin Pharmacol．2014；54（3）：291-300
11）社内資料：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）
12）社内資料：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）
13）Atsmon J，et al.：Clin Pharmacokinet．2013；52（8）：685-692
14）Bruderer S，et al.：AAPS J．2012；14：68-78
15）Pulido T，et al.：NEJM．2013；369：809-818
16）Iglarz M，et al.：JPET．2008；327：736-745
17）社内資料：ET受容体へのET-1結合試験（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）

18）社内資料：モノクロタリン誘発肺高血圧ラットモデルを用いた検討（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
19）社内資料：高血圧ラットモデルを用いた検討（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
20）社内資料：ブレオマイシン誘発肺線維症ラットモデルを用いた検討（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

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
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

26.2 販売提携先

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

製造販売元
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
janssen
販売提携先
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

CN
＊2024年2月改訂（第1版）

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

劇薬
処方箋医薬品※

ボセンタン水和物錠

トラクリア®錠 62.5mg

Tracleer® 62.5mg film-coated tablets
※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21700AMY00170000
販売開始	2005年6月

1．警告

本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。
［7.1、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］

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 中等度あるいは重度の肝障害のある患者［9.3.1参照］
2.3 シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者［10.1、16.7.1参照］
2.4 グリベンクラミドを投与中の患者［10.1、16.7.2参照］
2.5 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	トラクリア錠62.5mg
有効成分	（1錠中） ボセンタン62.5mg（ボセンタン水和物として64.54mg）
添加剤	トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチNa、ポビドン、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、エチルセルロース水分散液

3.2 製剤の性状

色・剤形	橙白色のフィルムコート		
外形			
大きさ	直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）
	約6.1	約3.1	約86.5
識別コード	62.5		

4．効能又は効果

○肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）
○全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）

5．効能又は効果に関連する注意

〈肺動脈性肺高血圧症〉
5.1 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。
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。
〈全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制〉
5.3 既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

6．用法及び用量

通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして1回62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして1回125mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。
なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日250mgまでとする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 本剤投与中に、AST又はALT値が基準値上限の3倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。［1.、7.2、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］

AST/ALT値	投与法と肝機能検査の実施時期
＞3及び≦5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開注）する。
＞5及び≦8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開注）を考慮する。
＞8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。

ULN：基準値上限
注）再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT値は3日以内に確認し、2週間後に再度確認後、上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。

7.2 AST、ALT値の上昇が肝障害の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状（関節痛、筋痛、発熱）などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の2倍以上の場合は投与を中止すること。［1.、7.1、8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］
7.3 体重40kg未満の患者では忍容性を考慮し、投与5週目以降もボセンタンとして1回62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与することを考慮するなど、増量は慎重に検討すること。
〈肺動脈性肺高血圧症〉
7.4 本剤とボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）は生物学的に同等ではなく、ボセンタン水和物分散錠は本剤と比較してバイオアベイラビリティが低いため、互換使用を行わないこと（ボセンタン水和物分散錠64mgの本剤62.5mgに対するC_{max}比及びAUC比の平均値はそれぞれ0.82及び0.87）。［16.1.1参照］
7.5 本剤からボセンタン水和物分散錠（小児用製剤）への切り替えやボセンタン水和物分散錠から本剤への切り替えを行う場合、曝露量が変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。［1.、7.1、7.2、9.3.1、9.3.2、11.1.1参照］
8.2 本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。［9.1.2、10.2、16.7.3、16.7.5参照］
8.3 ヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるので、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その

後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。[11.1.2参照]

8.4 本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

8.5 本剤の投与を少なくとも8週間(目標投与量に達してから最低4週間投与)行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。

〈全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制〉

8.6 定期的に本剤の治療効果や継続治療の必要性を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

血圧を一層低下させるおそれがある。

9.1.2 ワルファリンを投与中の患者

本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ずINR値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切なINR値になるまでは2週に1回の検査が望ましい。本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがある。[8.2、10.2、16.7.3参照]

9.1.3 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者

体液貯留の徴候(例えば体重の増加)に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度あるいは重度の肝障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害を増悪させるおそれがある。[1.、2.2、7.1、7.2、8.1参照]

9.3.2 投与開始前のAST、ALT値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者

肝機能障害を増悪させるおそれがある。[1.、7.1、7.2、8.1、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。[2.1、9.5参照]

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。

動物実験で催奇形性が報告されている。[2.1、9.4参照]

＊9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒトにおいて本剤が乳汁中に移行するとの報告がある。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児に対する有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等へボセンタンを投与する場合には、ボセンタン水和物分散錠(小児用製剤)の電子添文を参照すること。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP2C9、CYP3A4)で代謝される。一方で本剤はCYP2C9、CYP3A4の誘導物質である。また、*in vitro*試験において本剤はCYP2C19に誘導作用を示した。[16.4参照]

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
シクロスポリン(サンディミュン、ネオーラル)、タクロリムス(プログラフ)[2.3、16.7.1参照]	(1)本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2)シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	(1)シクロスポリンのCYP3A4活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主にCYP3A4で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。
グリベンクラミド(オイグルコン、ダオニール)[2.4、16.7.2参照]	肝酵素値上昇の発現率が2倍に増加した。	胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。 一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの上昇をもたらす可能性がある。

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
ワルファリン[8.2、9.1.2、16.7.3参照]	ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール[注]、フルコナゾール[16.7.4参照]	本剤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。	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
HMG-CoA還元酵素阻害薬(シンバスタチン等)[8.2、16.7.5参照]	シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。 また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。 そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。
リファンピシン[16.7.6参照]	本剤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。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Ca拮抗薬(アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム等)	(1)血圧低下を助長するおそれがある。 (2)Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬 [16.7.7参照]	経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤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ので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
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	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロスタグランジン系薬物(ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム)	血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。
PDE5阻害薬(シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル) [16.7.8参照]	(1)血圧低下を助長するおそれがある。 (2)PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3)シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3)本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬(リトナビル等)	本剤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。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

注)経口剤、注射剤は国内未発売

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な肝機能障害(1.3%)

AST、ALT等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。[1.、7.1、7.2、8.1、9.3.2参照]

11.1.2 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(頻度不明)

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン減少)があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.3 心不全、うっ血性心不全(頻度不明)

心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST上昇、ALT上昇、γ-GT(GTP)上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	ALP上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
代謝及び栄養障害			体液貯留

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康男性にボセンタン2400mgを単回経口投与した時、主な有害事象は、軽度から中等度の頭痛であった。市販後において、ボセンタン10000mgを投与された1例の男性患者では、悪心、嘔吐、低血圧、浮動性めまい、発汗、霧視が発現したが、24時間の血圧管理の下、回復した。

13.2 処置

ボセ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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

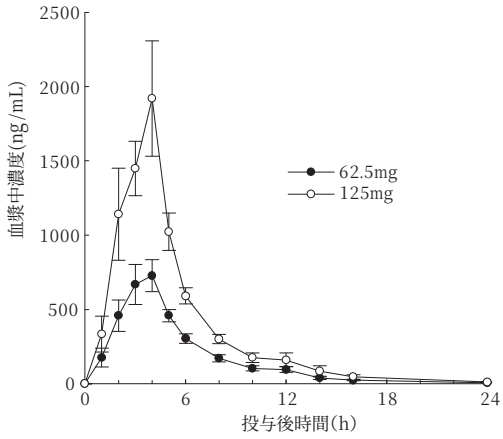
エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人10例にボセンタンとして62.5mg又は125mgを食後単回経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、すみやかに上昇し、投与後3-4時間でC_{max}に達した。薬物動態パラメータは下表のとおりである[1)](外国人データ)。

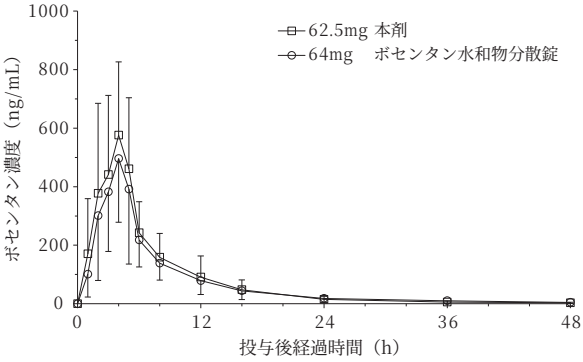


健康成人10例にボセンタンを62.5mg又は125mg単回投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
62.5mg (n=10)	772 (619, 964)	3721 (3182, 4351)	4.3 (3.7, 5.0)
125mg (n=10)	1922 (1364, 2710)	7996 (6695, 9550)	3.6 (3.0, 4.3)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)

健康成人16例に本剤62.5mg又はボセンタン水和物分散錠(小児用製剤)64mg(32mg錠を2錠)を空腹時に単回経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。また、ボセンタン水和物分散錠の薬物動態パラメータの本剤に対する幾何平均比は、C_{max}では0.82(90%信頼区間:0.65～1.04)、$AUC_{0-\infty}$では0.87(90%信頼区間:0.78～0.97)であり、生物学的同等性の基準範囲(90%信頼区間:0.8～1.25)から外れていた[2](外国人データ)。[7.4参照]



健康成人に本剤又はボセンタン水和物分散錠を単回投与した時の薬物動態パラメータ

	n	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
62.5mg (本剤)	16	592 (453, 774)	3494 (2809, 4345)	4.0 (2.0-5.0)	8.3 (6.5, 10.4)
64mg (分散錠)	16	496 (395, 623)	3118 (2524, 3852)	4.0 (3.0-5.0)	9.3 (7.4, 11.5)

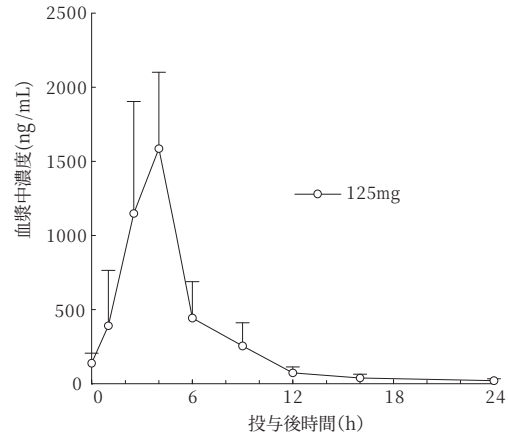
数値は幾何平均値(95%信頼区間)
t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

健康成人12例にボセンタンとして125mgを1日2回7.5日間経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、投与後3.0時間(中央値、最小値-最大値:1.0-4.0)でC_{max} 1212ng/mL(95%信頼区間:940-1564)に達した。また、AUC_{0-12}は4640ng・h/mL(95%信頼区間:3641-5914)、血漿中濃度半減期は5.6時間(95%信頼区間:4.6-6.9)であった。反復投与においては、投与開始初期に酵素誘導が誘発され、ボセンタンのトラフ濃度は減少するが、投与開始3日目に定常状態に達した[3]。

〈**肺動脈性肺高血圧症**〉

WHO機能分類クラスⅡ又はⅢの肺動脈性肺高血圧症患者6例にボセンタン1回125mgを1日2回2週間以上反復経口投与した患者にボセンタン125mgを投与した時の血漿中ボセンタン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[4]。



肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタン125mg投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
125mg (n=6)	1748 (1287, 2374)	6996 (6193, 7904)	4.0 (2.5-4.0)	5.0 (3.4, 7.2)

数値は幾何平均値(95%信頼区間)
t_{max}は中央値(最小値-最大値)

WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者13例にボセンタンとして62.5mg 1日2回を4週間経口反復投与後、引き続き125mg 1日2回に増量して4週間経口反復投与後のボセンタンの薬物動態パラメータは下表のとおりである[5](外国人データ)。

肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタンを62.5mg又は125mg 1日2回反復投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng・h/mL)	t_{max} (h)
62.5mg (n=12)	1187 (814, 1560)	6232 (4582, 7881)	3.0 (1.0-4.0)
125mg (n=11)	2286 (1234, 3337)	8912 (6296, 11531)	2.3 (1.0-6.0)

数値は算術平均値(95%信頼区間)
t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタンとして125mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、空腹時に比べ食後投与時の$AUC_{0-\infty}$、C_{max}はそれぞれ10%、22%上昇したが、臨床的影響はないと考えられた[6](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ボセンタンの平衡透析法による*in vitro*における血漿蛋白との結合率(n=8)は、0.214～21.9μg/mLの濃度範囲で約98%であった[7]。

16.4 代謝

本剤は主に肝臓で代謝され、その代謝物のほとんどが胆汁(糞)中に代謝物の形で排泄された。ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝され、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対し弱い阻害活性を示し、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4を誘導した。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人4例に^{14}C-ボセンタン経口用懸濁液500mgを単回経口投与した時、尿及び糞中の回収率は平均97%で、投与量の90%以上が糞中に排泄され、3%が尿中への排泄であった[8](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者での体内動態

国内及び海外において、特に高齢者を対象とした薬物動態評価試験は実施されていない。

16.6.2 肝機能障害患者における体内動態

肝機能障害患者(Child-Pugh分類でA)8例にボセンタンとして125mgを単回又は反復経口投与した時の薬物動態を健康成人と比較したが、体内動態に差はみられなかった。なお、忍容性は良好であった[9](外国人データ)。

16.6.3 腎機能障害患者における体内動態

重度腎機能障害患者(15<クレアチニンクリアランス≦30mL/min)8例にボセンタンとして125mgを単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した。両群ともに投与後約4時間でC_{max}に達した。ボセンタンのC_{max}は、健康成人に比し重度腎機能障害患者で約37%低かったが、$AUC_{0-\infty}$は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった[10](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人にボセンタン500mg含有懸濁液を1日2回7.5日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が200～250ng/mLで安定するように1日2回7.0日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投与後のボセン

タンのトラフ濃度は約30倍、定常状態では約3～4倍に上昇した(各n＝8)。また、シクロスポリンの$AUC_{0\text{-}12}$はシクロスポリン単独投与時(n＝9)と比較してボセンタン併用時(n＝8)には平均49%減少した[11](外国人データ)。[2.3、10.1参照]

16.7.2 グリベンクラミド

健康成人12例にボセンタンとして125mgを1日2回9.5日間反復投与し、6～10日目の4.5日間についてグリベンクラミドとして2.5mgを1日2回で併用投与した時、グリベンクラミドのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$は単独投与時に比較してそれぞれ22%及び40%有意に減少した。また、ボセンタンのC_{max}、$AUC_{0\text{-}12}$は単独投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した[12](外国人データ)。[2.4、10.1参照]

16.7.3 ワルファリン

健康成人12例にボセンタンとして500mg又はプラセボを1日2回10日間投与し、6日目の朝のみ、ワルファリン26mgを単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して(ボセンタン併用時は)R-ワルファリンとS-ワルファリンの$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ平均38%及び29%減少した。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用14例中1例にINR値の低下が認められ、本剤中止時にINR値の上昇が認められた[13](外国人データ)。[8.2、9.1.2、10.2参照]

16.7.4 ケトコナゾール

健康成人10例にボセンタンとして62.5mgを1日2回及びケトコナゾール200mg 1日1回を5.5日間併用にて反復投与した時、ボセンタンの$AUC_{0\text{-}12}$及びC_{max}はボセンタン単独投与時に比較して、約2倍に増加した[14](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 シンバスタチン

健康成人9例にボセンタンとして125mgを1日2回5.5日間とシンバスタチンとして40mgを1日1回6日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物β-ヒドロキシ酸シンバスタチンの$AUC_{0\text{-}12}$をそれぞれ34%及び46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった[15](外国人データ)。[8.2、10.2参照]

16.7.6 リファンピシン

健康成人9例にボセンタンとして1回125mgを1日2回6.5日間及びリファンピシンとして1回600mgを1日1回6日間併用にて反復投与した。併用開始後6日目のボセンタンの平均AUC_{τ}は、単独投与時に比較して58%低下した[16](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.7 経口避妊薬

健康成人19例にボセンタンとして125mgを1日2回及び経口避妊薬(1mgノルエチステロン及び35μgエチニルエストラジオール含有)をボセンタン投与後7日目に併用にて単回投与した時、経口避妊薬単独投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ14%及び31%減少した[17](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.8 シルデナフィルクエン酸塩

健康成人19例にボセンタンとして1回125mgを1日2回6日間及びシルデナフィルとして最初の3日間は1回20mgを1日3回、引き続き2日間は1回80mgを1日3回、最終日は1回80mgを計6日間併用投与した。併用開始後6日目のシルデナフィルのAUC_{τ}及びC_{max}はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC_{τ}及びC_{max}は、それぞれ50%及び42%増加した[18](外国人データ)。[10.2参照]

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肺動脈性肺高血圧症〉

17.1.1 海外第III相試験(WHO機能分類クラスIII又はIV)

WHO機能分類クラスIII又はIVの原発性肺高血圧症患者あるいは強皮症に合併する肺高血圧症患者を対象とし、運動耐容能、肺血行動態、呼吸困難指数、WHO機能分類に対する効果及び安全性を検討するためプラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した(n＝32)。

その結果、本剤125mg 1日2回投与はプラセボに比べ、原発性肺高血圧症及び強皮症に合併する肺高血圧症患者の6分間歩行試験による歩行距離及び肺血行動態を有意に改善した。また、臨床症状の悪化、呼吸困難指数及びWHO機能分類によって評価した臨床症状についても、本剤による改善が認められた。

安全性解析対象例21例中9例(42.9%)20件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛3例(14.3%)、呼吸困難、関節痛及び胸痛がそれぞれ2例(9.5%)であった[19]。

17.1.2 海外第III相試験(WHO機能分類クラスIII又はIV)

WHO機能分類クラスIII又はIVの肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した(n＝213)。本試験において、用量相関効果を探索するために125mg 1日2回の比較群に加え、高用量群(250mg 1日2回投与)を設定した。

その結果、本剤の低用量及び高用量の両群とプラセボ群との比較において、有意な運動耐容能の改善及び当該疾患の臨床症状悪化の抑制が認められた。

有害事象が最低1件発現した症例は、ボセンタン群全体で94.4%、プラセボ群で92.8%であり、最も頻度の高かった有害事象は頭痛であった(ボセンタン群全体：20.8%、プラセボ群：18.8%)[20]。

17.1.3 海外第III相試験(WHO機能分類クラスII)

WHO機能分類クラスIIの肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した(n＝185)。その結果、本剤125mg 1日2回投与はプラセボに比べ、肺血行動態の有意な改善、6分間歩行試験による歩行距離の改善及び臨床症状悪化の抑制が認められた。

安全性解析対象例93例中31例(33.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能検査異常7例(7.5%)、末梢性浮腫5例(5.4%)及び頭痛4例(4.3%)であった[21]。

17.1.4 国内第III相試験(WHO機能分類クラスIII又はIV)

海外で実施した各種臨床試験及び日本人と白人を対象とした単回/反復投与試験による本剤の安全性並びに体内動態の類似性をもとに、WHO機能分類クラスIII又はIVの原発性肺高血圧症15例及び膠原病を合併した肺高血圧症6例の計21例を対象とし、肺動脈性肺高血圧症に対する有効性(n＝18)及び安全性(n＝21)を検討した。

その結果、海外で認められた主要評価項目である肺血行動態及び6分間歩行試験において、本剤125mg 1日2回投与で投与前と12週後の間に有意な改善が認められ、また、身体活動能力指数の有意な改善及びWHO機能分類の重症度の有意な改善が認められた。

安全性解析対象例21例中14件(66.7%)36件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(33.3%)、倦怠感、筋痛及び肝機能異常がそれぞれ3件(14.3%)であった。また、21例中10例(47.6%)33件に臨床検査値異常が認められた。主な臨床検査値異常は、AST上昇及びALT上昇がそれぞれ5件(23.8%)、γ-GTP上昇、ヘモグロビン減少及び白血球数減少がそれぞれ3件(14.3%)であった[22]。

17.1.5 国内第III相試験(WHO機能分類クラスII)

WHO機能分類クラスIIの日本人肺動脈性肺高血圧症患者19例を対象に本剤125mg 1日2回を経口投与し、有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である投与開始12週後の肺血行動態(肺血管抵抗)において投与前に比べ有意な改善が認められた。

安全性解析対象症例19例中12例(63.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能異常4例(21.1%)、肝機能検査異常2例(10.5%)及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例(5.3%)等の肝機能検査値の増加を伴った事象であった。また、出血関連の副作用として不正子宮出血及び鼻出血が5.3%(各1/19例)報告された[23]。

〈全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制〉

17.1.6 海外第III相試験

全身性強皮症に伴う手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者を対象に手指潰瘍に対する本剤の有効性及び安全性を検討する無作為二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した(n＝122)。本剤62.5～125mg又はプラセボを1日2回投与したとき、投与後16週までに発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群で1.6±2.3(平均値±標準偏差、以下同様)(中央値：1.0)個、プラセボ群で3.0±3.8(中央値：1.0)個であり、ボセンタン群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった(Mann-Whitney U検定)が、過分散を調節した副次的な解析であるPoisson回帰では有意であった(p＝0.0111、poisson回帰)。また、一方でデータの基礎分布に左右されない並べ替え検定が最適な解析方法であると判断し、事後解析を行った結果、新規手指潰瘍の発現を有意に抑制した(p＝0.0112、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定)。

投与開始後16週までに発現した有害事象は、ボセンタン群で79例中71例(89.9%)であり、主な有害事象は、頭痛14例(17.7%)、下痢10例(12.7%)であった[24]。

17.1.7 海外第III相試験

全身性強皮症における手指潰瘍を有する患者を対象に手指潰瘍に対する本剤の有効性及び安全性を検証する無作為二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した(n＝190)。本剤62.5～125mg又はプラセボを1日2回投与したとき、投与後24週までに発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群で平均1.9±2.2(中央値：1.0)個、プラセボ群で2.7±3.3(中央値：1.4)個であり、群間で有意差が認められた(p＝0.0351、Pitmanの並べ替え検定)。なお、指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間について、ボセンタン群のプラセボ群に対するハザード比は、0.909(95%信頼区間：[0.613、1.348]、log-rank p＝0.6327)であり、ボセンタン群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

投与開始後24週までに発現した有害事象は、ボセンタン群で96例中83例(86.5%)であり、主な有害事象は末梢性浮腫18例(18.8%)及び関節痛10例(10.4%)であった[25]。

17.1.8 国内第III相試験

全身性強皮症における手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者28例を対象に本剤62.5～125mg 1日2回を投与したとき、投与後16週までに発現した新規手指潰瘍は0.39±0.79(中央値：0.00)個であった。

安全性解析対象症例28例中17例(60.7%)40件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能検査異常7例(25.0%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫がそれぞれ3例(10.7%)であった[26]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ボセンタンはエンドセリンET_A及びET_Bの両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、ET-1による血管収縮、細胞増殖及び肥大、細胞外マトリックス産生等を抑制する。

18.2 血管収縮の阻害

ボセンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のET-1刺激による収縮(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刺激による収縮(ET_B受容体媒介性)を阻害し、そのpA2はそれぞれ7.2及び6.0であった[27]。

18.3 細胞増殖の阻害

ボセンタンはET-1のET_A及びET_B両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞及び気管平滑筋細胞のET-1刺激による細胞増殖を阻害した[28)、29)]。

18.4 血管内皮機能の改善

ボセンタンはラット心臓において、虚血/再灌流時の冠血管におけるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩反応の低下を改善することにより内皮機能を高めた。また、ボセンタンは本モデルにおいて、左心室圧及び冠血流を改善することにより心筋機能を高めた。ボセンタンはヒト伏在静脈の組織培養系において、血管内膜過形成を抑制した。また、ボセンタンはヒト血管において、アセチルコリンによる血管拡張作用を増強した。また別のモデルでは、ボセンタンは一酸化窒素合成酵素阻害剤により誘発した昇圧を抑制した[30)～34)]。

18.5 コラーゲン産生の抑制

ボセンタンは全身性強皮症患者の線維芽細胞からのコラーゲン産生を抑制した[35)、36)]。

18.6 病態モデルに対する作用

18.6.1 肺動脈高血圧動物モデル

ボセンタンは低酸素曝露により誘発した肺動脈高血圧動物モデルにおいて、全身血圧に影響せず平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発した右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内壁の肥厚を抑制した[37)]。

18.6.2 食塩高血圧動物モデル

ボセンタンはDOCA食塩高血圧ラットにおいて、左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲン及び血管周囲のコラーゲン量を低下させた[38)]。

18.6.3 肺線維症動物モデル

ボセンタンはブレオマイシンにより誘発した肺線維症動物モデルにおいて、結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した。また、ボセンタンは皮膚の線維化を抑制した[36)、39)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボセンタン水和物(Bosentan Hydrate)

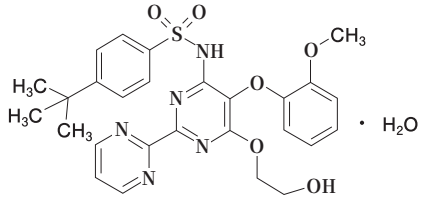
化学名：4-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide monohydrate

分子式：$C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$

分子量：569.63

性　状：ボセンタン水和物は白色～やや黄色の粉末である。アセトニトリル、ジクロロメタン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

60錠[10錠(PTP)×6]

23．主要文献

1) Van Giersbergen PLM, et al.：J Clin Pharmacol. 2005；45：42-47
2) Gutierrez MM, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2013；51：529-536
3) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験(2005年4月11日承認、申請資料概要ト2.1)
4) 社内資料：日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした薬物動態試験(2012年11月21日承認、CTD2.7.2.2)
5) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした長期投与試験における薬物動態(2005年4月11日承認、申請資料概要ト1.5)
6) Dingemanse J, et al.：J Clin Pharmacol. 2002；42：283-289
7) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合率の検討(2005年4月11日承認、申請資料概要へ2.2)
8) Weber C, et al.：Drug Metab Disp. 1999；27：810-815
9) Van Giersbergen PLM, et al.：J Clin Pharmacol. 2003；43：15-22
10) Dingemanse J, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2002；40：310-316
11) Binet I, et al.：Kidney International. 2000；57：224-231
12) Van Giersbergen PLM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2002；71：253-262
13) Weber C, et al.：J Clin Pharmacol. 1999；39：847-854
14) Van Giersbergen PLM, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53：589-595
15) Dingemanse J, et al.：Clin Pharmacokinet. 2003；42：293-301
16) Van Giersbergen PLM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2007；81：414-419
17) Van Giersbergen PLM, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2006；44：113-118
18) Burgess G, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2008；64：43-50
19) Channick R, et al.：Lancet. 2001；358：1119-1123
20) Rubin LJ, et al.：N Engl J Med. 2002；346：896-903
21) Galie N, et al.：Lancet. 2008；371：2093-2100
22) Sasayama S, et al.：Circ. J 2005；69：131-137
23) Hatano M, et al.：Heart Vessels. 2015；30：798-804
24) 社内資料：全身性強皮症に続発する虚血性手指潰瘍の予防に関する探索的二重盲検無作為化プラセボ対照試験(2015年8月24日承認、CTD2.7.6.2)
25) Matucci-Cerinic M, et al.：Ann Rheum Dis. 2011；70：32-38
26) Hamaguchi Y, et al.：J Dermatol. 2017；44(1)：13-17
27) Clozel M, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1994；270：228-235
28) 社内資料：ラット血管平滑筋細胞を用いた検討(2005年4月11日承認、申請資料概要ホ1.1)
29) 社内資料：ラット気管平滑筋細胞を用いた検討(2005年4月11日承認、申請資料概要ホ1.1)
30) Wang QD, et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1995；26：S445-S447
31) Richard V, et al.：Circulation. 1995；91：771-775
32) Porter KE, et al.：J Vasc Surg. 1998；28：695-701
33) Verma S, et al.：Cardiovasc Res. 2001；49：146-151
34) Dumont AS, et al.：J Neurosurg. 2001；94：281-286
35) Sato S et al.：難治性疾患克服研究事業 全身性強皮症における病因解明と根治的治療法の開発(平成23年度)総括・分担研究報告書
36) Akamata K, et al.：Arthritis Res Ther. 2014；16：R86
37) Chen SJ, et al.：J Appl Physiol. 1995；79：2122-2131
38) Karam H, et al.：Cardiovascular Research. 1996；31：287-295
39) Park SH, et al.：Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：600-608

24．文献請求先及び問い合わせ先

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
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

製造販売元
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

最新の添付文書を参照すること

＊2021年3月改訂(第2版、用法及び用量変更)
2019年12月改訂(第1版)

貯法：室温保存
有効期間：3年

エンドセリン受容体拮抗薬
アンブリセンタン錠

ヴォリブリス錠2.5mg
Volibris Tablets2.5mg

日本標準商品分類番号
87219

規制区分：
処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22200AMX00871
販売開始	2010年9月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 重度の肝障害のある患者[9.3.1参照]
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ヴォリブリス錠2.5mg
有効成分	1錠中 アンブリセンタン2.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、タルク、マクロゴール4000、大豆レシチン

3.2 製剤の性状

販売名	ヴォリブリス錠2.5mg
剤形・性状	白色のフィルムコーティング錠
識別コード	GS K11
表 (直径)	GS 7.1mm
裏	K11
側面 (厚さ)	 3.7mm
質量	147mg

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 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していない。
＊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 肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。
＊5.4 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の外科的修復術後の肺動脈性肺高血圧症及び結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。

＊6. 用法及び用量
成人
通常、成人にはアンブリセンタンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。
小児
通常、8歳以上の小児には、体重に応じアンブリセンタンとして下記の投与量を1日1回経口投与する。
20～35kg未満：通常、2.5mgとし症状に応じて1日5mgを超えない範囲で適宜増量する。
35～50kg未満：通常、5mgとし症状に応じて1日7.5mgを超えない範囲で適宜増量する。
50kg以上：通常、5mgとし症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。

＊7. 用法及び用量に関連する注意
シクロスポリンと併用する場合には、本剤は成人及び50kg以上の小児は1日1回5mg、50kg未満の小児は1日1回2.5mgを上限として投与すること。[10.2、16.7.4参照]

8. 重要な基本的注意
＊8.1 エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においては必要に応じて定期的に、肝機能検査を実施しモニターすること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ(AST、ALT)上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
8.2 ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始1ヵ月後に血液検査を実施すること。また、その後も定期的に検査を実施することが望ましい。[9.1.1、11.1.1参照]
8.3 本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。[9.1.3参照]
8.4 特発性肺線維症(IPF)を対象とした海外臨床試験において、本剤投与によりIPFの病態増悪リスクの増加の可能性が示されている。肺の線維化を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する際は、肺線維症の治療に精通した呼吸器科医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。[15.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 重度の貧血患者
貧血が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.1参照]
9.1.2 間質性肺炎患者
間質性肺炎が増悪することがある。[11.1.4参照]
9.1.3 肺静脈閉塞性疾患を有する患者
本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。[8.3参照]
9.1.4 出血の危険因子を有する患者
出血の危険性に注意すること。国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められている。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎障害のある患者
これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝障害のある患者
投与しないこと。類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。[2.1、16.6.2参照]
9.3.2 中等度の肝障害のある患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]
9.3.3 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ(AST、ALT)のいずれかが基準値上限の3倍を超える患者
肝機能障害を増悪させるおそれがある。[16.6.2参照]
9.4 生殖能を有する者
本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について指導し、必要に応じて投与前又は投与期間中に定期的に妊娠検査を行うこと。[9.5参照]
・妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性。
・本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること。

・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。

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。ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性(ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈)が認められている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母動物(ラット)に妊娠15日から分娩後20日まで経口投与した結果、出生児生存率の低下が認められている。

＊9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、8歳未満又は体重20kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。海外臨床試験において、末梢性浮腫の多くは軽度から中等度であったが、高齢者では発現する可能性が高く、重症例が多い傾向が示唆された。

10. 相互作用

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
＊	シクロスポリン[7.、16.7.4参照]	シクロスポリンとの併用により本剤のAUCが約2倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は成人及び50kg以上の小児は1日1回5mg、50kg未満の小児は1日1回2.5mgを上限として投与すること。	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。

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。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 貧血(7.6%)

ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 体液貯留(頻度不明)

異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与などの処置を行うこと。

＊11.1.3 心不全(1.5%)

体液貯留に関連し、心不全があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺炎(頻度不明)

間質性肺炎が発現又は増悪することがある。咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

		10%以上	10%未満	頻度不明
＊	過敏症		過敏症反応(血管性浮腫、発疹等)	
	精神神経系	頭痛	めまい	
	循環器	潮紅	動悸、低血圧	
＊	呼吸器	鼻閉[注1)]	鼻出血、喀血、呼吸困難[注2)]、副鼻腔炎、鼻咽頭炎	
＊	消化器		便秘、悪心、腹痛、嘔吐	
＊	肝臓		トランスアミナーゼ上昇	
＊	全身症状	末梢性浮腫	疲労	無力症
	眼			視覚障害(霧視等)、眼窩周囲浮腫
	血液		白血球減少	

注1)用量依存的に発現する。

注2)海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤50mg及び100mg(推奨最高用量の5倍から10倍)を健康成人に単回投与したところ、本剤との関連性が否定できない頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心及び鼻閉が発現した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTP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。

14.1.2 PTPシートからの取り出しは、裏のラベルを剥がした後、指の腹で押し出すこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

適応外であるが、海外で実施された特発性肺線維症(IPF)患者492例(うち二次性肺高血圧症患者54例)を対象としたプラセボ対照臨床試験の中間解析の結果、IPFの病態の悪化(呼吸器系の障害による入院を含む)又は死亡がプラセボ群と比較して本剤投与群で多くみられ(本剤投与群329例中90例(27%)、プラセボ群163例中28例(17%))、試験が中止された。[8.4参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットでは精細管萎縮、精子形態異常、精子数減少、交尾率及び受胎率の低値が、イヌでも精細管萎縮、空胞化、拡張などが認められている。なお、ヒトの男性生殖能に対する影響は不明である。

15.2.2 ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では高濃度で染色体の構造異常がみられたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラットを用いる小核試験及び肝不定期DNA合成試験の結果は陰性であった。

15.2.3 ラットでは鼻腔の炎症及び鼻甲介骨過形成がみられ、イヌでは炎症のみが認められている。

＊15.2.4 幼若ラットの反復投与毒性試験において、生後7日から生後26日、36日又は62日まで1日1回経口投与した結果、異常呼吸音、無呼吸、低酸素血症及び脳重量の低値が認められている(ヒト小児推定AUCの2.3～3.8倍)。なお、脳の病理組織学的変化は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤2.5mg[注)]、5mg又は10mgを単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後2～2.5時間(中央値)に最高血漿中濃度(Cmax)に達した。Cmax及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は用量の増加にほぼ比例して増加した。消失半減期($t_{1/2}$)は約10～19時間であった。

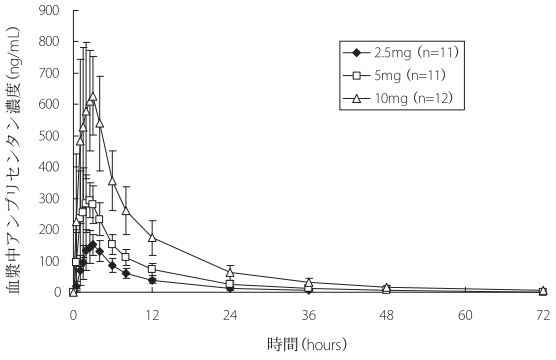


図1 空腹時単回投与後の血漿中アンブリセンタン濃度の推移(平均値±標準偏差)

表1 空腹時単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量(例数)	Cmax(ng/mL)	tmax(h)	$AUC_{0-\infty}$(ng・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
2.5mg[注)](11例)	178.7±32.05	2.5(1.0-4.0)	1438.8±372.60	10.0±3.62
5mg(11例)	362.0±42.53	2.0(1.0-4.0)	2944.5±608.55	13.6±4.83
10mg(12例)	766.8±90.68	2.0(1.0-4.0)	6894.1±1612.50	18.8±10.98

平均値±標準偏差、tmaxは中央値(範囲)

注)本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

＊16.1.2 反復投与

成人肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者に本剤5mgを1日1回12週間反復経口投与した時、投与後4時間にCmaxに達し、$t_{1/2}$は11時間であった。定常状態における$AUC_{0\text{-}24}$は8337.4ng・h/mL、Cmaxは674.3ng/mLであった。また、本剤5mg及び10mgを投与した時の定常状態時における投与前及び投与後2～4時間の血漿中アンブリセンタン濃度は表2のとおりであった。

表2　成人PAH患者に本剤5mg及び10mg投与時の血漿中アンブリセンタン濃度(定常状態)

投与群(症例数)	血漿中アンブリセンタン濃度(ng/mL)：投与前	血漿中アンブリセンタン濃度(ng/mL)：投与2～4時間後
5mg(28例)	147.8±157.2	635.2±260.7
10mg(17例)	263.3±265.5	1083.2±318.9

平均値±標準偏差

8歳以上の小児PAH患者に本剤を1日1回経口投与した時の用量群別の曝露量(推定値)は表3のとおりであった。

表3　8歳以上の小児PAH患者における薬物動態パラメータ(母集団薬物動態解析による推定値)

集団	投与量(症例数)	体重区分	AUCss(μg・h/mL)	Cmax,ss(ng/mL)
低用量群				
日本人	2.5mg(3例)	20～35kg未満	3.94(3.03-5.11)	442(217-898)
	5mg(1例)	35～50kg未満	5.60	668
	5mg(1例)	50kg以上	3.87	530
外国人	2.5mg(5例)	20～35kg未満	4.09(3.11-5.39)	501(407-615)
	5mg(7例)	35～50kg未満	6.56(5.00-8.62)	497(384-643)
	5mg(3例)	50kg以上	3.84(1.98-7.45)	659(255-1700)
高用量群				
外国人	5mg(9例)	20～35kg未満	8.73(7.75-9.83)	953(850-1070)
	7.5mg(4例)	35～50kg未満	8.70(7.62-9.92)	1100(679-1790)
	10mg(6例)	50kg以上	10.2(8.04-12.8)	948(791-1140)

幾何平均値(95%信頼区間)

16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人及び成人PAH患者における母集団薬物動態解析の結果から、年齢及び性別は本剤の薬物動態に大きな影響を与えなかった(外国人データ)。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に本剤10mgを空腹時又は食後(標準的な朝食)単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較し、Cmaxは約17%低下したが、$AUC_{0\text{-}48}$、最高血漿中濃度到達時間(tmax)及び$t_{1/2}$には影響は認められなかった。

表4　空腹時又は食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量(例数)	Cmax(ng/mL)	tmax(h)	$AUC_{0\text{-}48}$(ng・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
10mg(12例)空腹時	766.8±90.68	2.0(1.0-4.0)	6437.3±1487.68	18.8±10.98
10mg(12例)食後	637.1±102.65	2.5(1.5-4.0)	6251.9±1389.96	19.9±11.20

平均値±標準偏差、tmaxは中央値(範囲)

16.3 分布

*In vitro*での本剤(0.2～20μg/mL)のヒト血漿蛋白結合率は98.8%であった。また、本剤は主にアルブミンと結合し(96.5%)、一部はα_1-酸性糖蛋白質と結合した。

16.4 代謝

本剤は*in vitro*でUDP-グルクロン酸転移酵素のUGT1A9、UGT2B7及びUGT1A3によりグルクロン酸抱合され、その他に、チトクロームP450(CYP)で酸化的に代謝される。CYPによる代謝には主にCYP3A4、一部にCYP2C19及びCYP3A5が関与する。

16.5 排泄

健康成人男性を対象に^{2}H及び^{14}C標識した本剤を単回経口投与した時の主要排泄経路は糞中であり、投与量の約40%が未変化体、約21%が4-水酸化体として糞中に排泄された。また、尿中には、投与量の約4%が未変化体、約18%が未変化体のグルクロン酸抱合体及び4-水酸化体のグルクロン酸抱合体として排泄された(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

腎障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

本剤の主要排泄経路は糞中であるため、腎障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性は低い。

16.6.2 肝障害患者

肝障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

本剤は、UGT及びCYPで代謝されるため、肝障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[9.3.1-9.3.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 代謝酵素に及ぼす影響

非臨床試験において、本剤は第Ⅰ及びⅡ相代謝酵素を阻害・誘導しなかったことから、本剤がこれらの代謝酵素で代謝される薬剤の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

＊16.7.2 薬剤トランスポーターに及ぼす影響

本剤は*in vitro*でP-糖蛋白質及びorganic anion transporting polypeptide(OATP)の基質である。また、本剤は*in vitro*でOATP1B1、OATP1B3及びsodium taurocholate co-transporting polypeptide(NTCP)を阻害し、IC50はそれぞれ47、45及び約100μMであった。本剤は*in vitro*でP-糖蛋白質、bile salt export pump(BSEP)、breast cancer resistance protein(BCRP)及びmulti-drug resistance protein-2(MRP2)を阻害しなかった。

16.7.3 CYP3A4に対する誘導の検討

健康成人を対象に本剤がCYP3A4を誘導する可能性について尿中6β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、本剤はCYP3A4を誘導しなかった(外国人データ)。

16.7.4 シクロスポリン

健康成人男女に、本剤5mg反復投与時にシクロスポリン100～150mgを併用した結果、定常状態における本剤のAUCは約2倍となった。シクロスポリン100～150mgを反復投与時に本剤5mgを併用した結果、本剤は定常状態におけるシクロスポリンの薬物動態に影響を与えなかった(外国人データ)。[7.、10.2参照]

16.7.5 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)

健康成人男性に、ケトコナゾール400mg反復投与時に本剤10mgを併用した結果、本剤のCmax及びAUCは非併用時に比べ、それぞれ約20%及び35%増加した(外国人データ)。

16.7.6 リファンピシン

健康成人男女に、本剤10mg反復投与時にリファンピシン600mgを併用した結果、リファンピシン併用初期には本剤のAUCの一過性の増加(約2倍)が認められたが、リファンピシンを8日間併用投与後には、リファンピシンは本剤の薬物動態に影響を与えなかった(外国人データ)。

16.7.7 経口避妊薬(エチニルエストラジオール35μg及びノルエチステロン1mg含有)

健康成人女性に、本剤10mg反復投与時に経口避妊薬を併用した結果、本剤はエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの薬物動態に影響を与えなかった(外国人データ)。

16.7.8 ジゴキシン

健康成人男性に、本剤10mg反復投与時にジゴキシン0.5mgを併用した結果、本剤はジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった(外国人データ)。

16.7.9 オメプラゾール

オメプラゾールによる血漿中未変化体濃度及び薬物動態に与える影響を評価するため、PAH患者での長期第Ⅲ相試験における薬物動態データを用いてpost-hoc解析を行ったところ、オメプラゾール併用投与群と非併用投与群で差は認められなかった(外国人データ)。

16.7.10 その他の薬剤

健康成人男女に、本剤10mgとシルデナフィル20mg、タダラフィル40mg、又はワルファリン25mgを併用した結果、本剤の薬物動態に変化は認められなかった。また、本剤はシルデナフィル、タダラフィル、ワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人)

PAH患者を対象としたオープンラベル、非対照、用量漸増試験において、本剤5mgを1日1回12週間、その後用量調節期間として本剤5～10mgを12週間投与した結果、投与12週時及び24週時の6分間歩行距離(6MWD：主要評価項目)、ボルグ呼吸困難指数(BDI)、WHOの肺高血圧症機能分類(WHO機能分類)及び血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド(血漿中BNP)濃度がベースラインから改善し、24週間の投与期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった(表1)。さらに、投与12週時及び24週時の血行動態の改善も認められた(表2)[1)]。

副作用発現頻度は、80%(20/25例)であった。主な副作用は、頭痛36%(9/25例)、鼻閉20%(5/25例)、ほてり16%(4/25例)、潮紅12%(3/25例)、末梢性浮腫、発疹、血圧低下、浮動性めまい、鼻出血、貧血各8%(各2/25例)であった。

表1　各評価項目のベースラインからの変化(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)

時期	投与12週	投与24週
症例数	25例	25例
6MWDの変化量,m,平均値±SD	33.49±43.24	46.82±52.71
BDIの変化量,平均値±SD	-0.60±2.16	-0.69±1.90
WHO機能分類の変化,症例数(%)		
改善	9(36)	10(40)
変化なし	16(64)	14(56)
悪化	0	1(4)
PAHの臨床的な増悪[注1)]を認めた被験者(%)	0	1(4)
BNPの変化量,ng/L,平均値±SD	-76.86±160.94	-60.15±248.35

注1)死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、又は他のPAH治療薬追加のための治験中止を臨床的な増悪と定義

表2　血行動態のベースラインからの変化(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)

時期	投与12週	投与24週
症例数(25例)	21例	16例
血行動態の変化,平均値±SD		
平均肺動脈圧(mPAP),mmHg	-6.29±11.20	-8.69±13.90
平均右房圧(mRAP),mmHg	-1.12±3.76	-0.69±3.68
心係数(CI)[注1)],L/min/m^2	0.67±0.58	0.63±0.62
肺血管抵抗(PVR),mmHg/L/min	-7.26±7.43	-8.35±7.64

注1)心係数は投与12週： 20例、投与24週：15例

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(成人)

PAH患者を対象に本剤5～10mgを投与した多施設共同、オープンラベル、用量漸増、延長試験(平均投与期間：138.6週間、最長投与期間：164.1週間)でも本剤の改善効果(6MWD、WHO機能分類、BDI、BNPの改善)が維持された。本試験期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった[2)]。
副作用発現頻度は、43%(9/21例)であった。主な副作用は、喀血14%(3/21例)、鼻出血、ほてり各10%(各2/21例)であった(承認申請時の中間解析結果)。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験(成人)

PAH患者を対象に、本剤1mg[注]、2.5mg[注]、5mg又は10mgを1日1回12週間盲検下で投与後[注]、12週間非盲検下で本剤を投与した用量設定の第Ⅱ相試験を実施した結果、6MWD(主要評価項目)、BDI、WHO機能分類、被験者の概括評価(QOL)及び血行動態の改善が認められた[3)]。
副作用発現頻度は、本剤併合群(1mg、2.5mg、5mg、10mg)[注]で59.4%(38/64例)であった。主な副作用は、鼻閉20.3%(13/64例)、末梢性浮腫15.6%(10/64例)、頭痛14.1%(9/64例)、悪心、潮紅、ALT増加各10.9%(各7/64例)などであった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験(成人)

血清アミノトランスフェラーゼ異常のため、過去に本剤以外のERA(ボセンタン、sitaxentan又は両剤)の投与を中止したPAH患者を対象とした非盲検の第Ⅱ相試験を実施した。本試験の主目的は、血清アミノトランスフェラーゼ異常のために過去にERAの投与を中止した被験者における血清アミノトランスフェラーゼ異常の発現頻度の評価であったが、有効性の評価項目のデータも得られている。本試験で投与12週後に基準値上限の3倍を超える血清アミノトランスフェラーゼ異常が認められた被験者は1例であり、本被験者では本剤の投与が一時中断された。また、本剤投与により6MWD、BDI、WHO機能分類、QOL(SF-36)の改善が認められた[4)]。
副作用発現頻度は、55.6%(20/36例)であった。2例以上に発現した副作用は、頭痛、潮紅各13.9%(各5/36例)、末梢性浮腫11.1%(4/36例)、体液貯留8.3%(3/36例)であった(承認申請時の中間解析結果)。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験(成人)

PAH患者を対象に、本剤2.5mg[注]、5mg又は10mgを12週間盲検下で投与した同一デザインのプラセボ対照の第Ⅲ相試験を2試験実施して併合解析した結果、本剤投与群ではプラセボ群に比べて主要評価項目の6MWDの有意な改善が認められた。また、本剤併合群ではプラセボ群に比べて他の副次評価項目の有意な改善が認められ、血漿中BNP濃度も有意に低下した(表3)。さらに、本剤併合群ではプラセボ群に比べて副次評価項目であるPAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間が有意に遅延した(図1)。
副作用発現頻度は、本剤併合群(2.5mg、5mg、10mg)[注]で39.5%(103/261例)であった。主な副作用は、頭痛9.6%(25/261例)、末梢性浮腫9.2%(24/261例)、鼻閉3.8%(10/261例)であった。

表3　各評価項目のベースラインからの変化(海外第Ⅲ相試験)

投与群	プラセボ	2.5mg	5mg	10mg	本剤併合
症例数	132例	64例	130例	67例	261例
6MWDの変化量,m,平均値±SD	-9.0±86.22	22.2±82.67	35.7±80.18	43.6±65.91	34.4±77.51
BDIの変化量,平均値±SD	0.40±2.46	-0.20±2.17	-0.34±1.96	-0.88±1.93	-0.45±2.01
WHO機能分類の変化,症例数(%)					
改善	27(20.5)	10(15.6)	28(21.5)	20(29.9)	58(22.2)
変化なし	82(62.1)	51(79.7)	99(76.2)	44(65.7)	194(74.3)
悪化	23(17.4)	3(4.7)	3(2.3)	3(4.5)	9(3.4)
QOL(SF-36の身体機能),平均値±SD	1.07±7.64	3.86±7.14	3.34±8.30	4.52±7.16	3.77±7.73
PAHの臨床的な増悪[注1)]を認めた被験者数(%)	20(15.2)	3(4.7)	6(4.6)	3(4.5)	12(4.6)
BNPの変化量,ng/L,平均値±SD	29.17±231.19	-98.64±195.42	-90.63±304.66	-149.32±226.32	-106.99±262.45

注1)死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、他のPAH治療薬追加のための治験中止、又は早期中止基準に該当したための治験中止を臨床的な増悪と定義

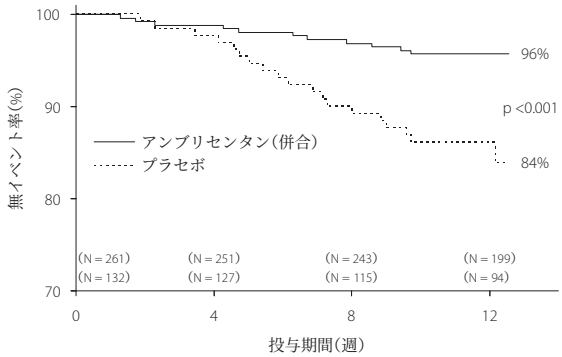


図1　PAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間のカプランマイヤー曲線(海外第Ⅲ相試験)

17.1.6 海外第Ⅱ相試験(成人)

用量設定の第Ⅱ相試験に参加したPAH患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果(6MWD、WHO機能分類、BDIの改善)は約3年間おおむね維持された。
また、PAH患者の生存期間を評価した結果、本剤投与1年後の生存率が93%、投与2年後の生存率が87%、投与3年後の生存率が85%であった。
副作用発現頻度は、本剤併合群(1mg、2.5mg、5mg、10mg)[注]で53.7%(29/54例)であった。5%以上に発現した副作用は、鼻閉14.8%(8/54例)、末梢性浮腫、頭痛各7.4%(各4/54例)、浮動性めまい5.6%(3/54例)であった(承認申請時の中間解析結果)。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験(成人)

プラセボ対照の第Ⅲ相試験に参加したPAH患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果(6MWD、WHO機能分類、BDIの改善)は少なくとも3年間維持された。
また、PAH患者の生存期間を評価した結果、本剤投与1年後の生存率が約93%、投与2年後の生存率が約85%、投与3年後の生存率が約79%であり、本剤の長期投与によりPAH患者の生存率は高いまま維持されることが示された。
副作用発現頻度は、本剤併合群(2.5mg、5mg、10mg)[注]で44.6%(171/383例)であった。10%以上に発現した副作用は、末梢性浮腫11.8%(45/383例)、頭痛10.2%(39/383例)であった(承認申請時の中間解析結果)。

注)本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

＊17.1.8 国際共同第Ⅱ相試験(小児)

8歳以上18歳未満のPAH患者を対象としたオープンラベル試験において、アンブリセンタンの2用量群(低用量群及び高用量群)のいずれかに無作為化し、各被験者の体重区分に応じた用量にて本剤を1日1回24週間投与し、安全性及び有効性を評価した。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅡが32例、クラスⅢが9例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性PAHが27例、先天性心疾患の外科的修復術後も持続するPAHが8例、家族性PAHが2例、結合組織病に伴うPAHが4例であった。低用量群及び高用量群ともに体重20kg以上35kg未満の患者には本剤2.5mgの用量で投与を開始し、高用量群では2週間後に5mgに増量した。体重35kg以上の患者には本剤5mgの用量で投与を開始し、高用量群は体重35kg以上50kg未満の場合は7.5mgに、体重50kg以上の場合は10mgにそれぞれ2週間後に増量した。評価例数41例(日本人症例5例含む)において、6MWDにベースラインから改善が認められ、WHO機能分類のベースラインからの変化は、表4のとおりであった。また、血行動態のベースラインからの変化は、表5のとおりであった。
副作用発現頻度は、低用量群及び高用量群それぞれで、38%(8/21例)及び35%(7/20例)であった。主な副作用は、低用量群では頭痛14%(3/21例)、末梢性浮腫10%(2/21例)、鼻閉10%(2/21例)であり、高用量群では頭痛15%(3/20例)、悪心10%(2/20例)であった。

表4　各評価項目のベースラインからの変化

用量群	低用量群	高用量群
症例数	21例	20例
6MWDの変化量,m,平均値±SD	55.14±102.182	26.25±62.011
WHO機能分類の変化,症例数(%)		
改善	6(32)	4(22)
変化なし	12(63)	14(78)
悪化	1(5)	0
PAHの臨床的な増悪[注1)]を認めた被験者(%)	3(14)	3(15)

注1)あらゆる原因の死亡、肺移植待機リストへの登録、PAH悪化のための入院、心房中隔裂開術、又は他のPAH治療薬の追加又は増量又はPAHに関連する悪化と定義

表5　血行動態のベースラインからの変化

症例数	5例[注1)]
血行動態の変化,平均値±SD	
mPAP,mmHg	-2.2±6.06
RAP,mmHg	1.4±2.88
CI,L/min/m^2	0.94±0.658
PVR,mmHg/L/min	-3.46±1.903
肺血管抵抗係数(PVRI),mmHg/L/min/m^2 [注2)]	-3.589±2.5998

注1)日本人被験者5例(すべて低用量群)のみで評価された
注2)事後解析として算出した

＊17.1.9 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験(小児)

8歳以上18歳未満のPAH患者を対象としたオープンラベル試験に参加したPAH患者を対象に本剤2.5mg、5mg、7.5mg又は10mgのいずれかの用量(0.25mg/kg/日を超えない範囲で患者により調整)を1日1回投与した継続試験(先行試験を含む平均投与期間：1238.5日、最長投与期間：2346日)で長期の安全性及び有効性を評価した。評価例数38例(日本人症例5例含む)において、先行試験で認められた本剤の効果(6MWD、WHO機能分類)が試験期間を通して維持された。本継続投与試験中にPAHの臨床的な増悪は11例に報告され、初回のPAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間は791.5±650.1日(平均値±SD)であった。本試験の中間解析時までに本試験を完了又は中止した34例の本剤の最終用量の内訳は2.5mgが4例、5mgが16例、7.5mgが4例、10mgが10例であった。

副作用発現頻度は、全体で39%(15/38例)であった。主な副作用は、頭痛8%(3/38例)、貧血5%(2/38例)、胃腸炎5%(2/38例)であった(承認申請時の中間解析結果)。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はエンドセリン(ET)受容体のうちET_A受容体に高親和性、ET_B受容体には低親和性(ET_A受容体に比べて1/4000以下の親和性)を示す選択的ET_A受容体拮抗薬である。PAH患者において血漿中ET-1濃度は高く、右心房圧や病態の程度と相関することなどから、ET-1がPAHの発症及び進展に重要であると考えられている[5)]。本剤は、肺血管ET_A受容体阻害作用を介して内因性のET-1による肺血管平滑筋の収縮及び増殖を抑制し、PAHの症状を改善すると考えられる。

18.2 肺高血圧症モデルにおける作用

モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおいて、4週間の反復経口投与により肺高血圧症の症状(右心室収縮期圧の上昇、右心肥大及び肺血管中膜肥厚)をそれぞれ有意に抑制した[6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

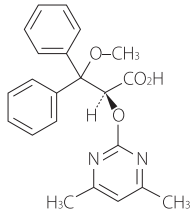
一般的名称：アンブリセンタン(Ambrisentan)

化　学　名：(2*S*)-2-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid

分　子　式：$C_{22}H_{22}N_2O_4$

分　子　量：378.42

化学構造式：



性　　状：白色の結晶性の粉末である。

分配係数(logP)：1.20(1-オクタノール／水)

＊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

60錠[10錠(PTP)×6]

23．主要文献

1) Yoshida S, et al.：Curr Med Res Opin. 2011；27：1827-1834
2) Yoshida S, et al.：Curr Med Res Opin. 2012；28：1069-1076
3) Galié N, et al.：J Am Coll Cardiol. 2005；46：529-535
4) McGoon MD, et al.：Chest. 2009；135：122-129
5) Galié N, et al.：Cardiovasc Res. 2004；61：227-237
6) Schroll S, et al.：Scand J Clin Lab Invest. 2008；68：270-276

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

ヴォリブリスはギリアド・サイエンシズ・インクの商標です。

VIATRIS

＊＊2024年7月改訂（第6版）
＊2023年11月改訂（第5版）

貯　　法：室温保存
有効期間：錠5年
ODフィルム3年
ドライシロップ24ヶ月

処方箋医薬品

日本標準商品分類番号
87219

ホスホジエステラーゼ5阻害薬
シルデナフィルクエン酸塩錠
シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム
シルデナフィルクエン酸塩懸濁用ドライシロップ

レバチオ®錠20mg
Revatio® Tablets

レバチオ®ODフィルム20mg
Revatio® OD Film

レバチオ®懸濁用ドライシロップ900mg
Revatio® Dry Syrup for Suspension

	錠	ODフィルム	ドライシロップ
承認番号	22000AMX00022	22900AMX00974	22900AMX00972
販売開始	2008年4月	2018年1月	

注意－医師の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（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、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬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薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。［2.2、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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（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］

2.3 重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh Class C)［9.3.1参照］

2.4 リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、イトラコナゾール及びコビシスタット含有製剤を投与中の患者［10.1参照］

2.5 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］

3. 組成・性状

3.1 組成

〈レバチオ錠〉

有効成分	1錠中 シルデナフィルクエン酸塩 28.09mg （シルデナフィルとして 20mg）
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン

〈レバチオ OD フィルム〉

有効成分	1フィルム中 シルデナフィルクエン酸塩 28.09mg （シルデナフィルとして 20mg）
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 400、クロスポビドン、ポビドン、スクラロース、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、l- メントール、香料、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

有効成分	1瓶中 シルデナフィルクエン酸塩 1.264g （シルデナフィルとして 900mg）
添加剤	D-ソルビトール、無水クエン酸、スクラロース、クエン酸ナトリウム水和物、キサンタンガム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、香料

3.2 製剤の性状

〈レバチオ錠〉

性状	白色フィルムコート錠

外形			識別コード
上面	下面	側面	
Pfizer	RVT 20		Pfizer RVT20
直径 6.5mm	厚さ 3.3mm	重量 124mg	

〈レバチオ OD フィルム〉

色調等	うすい赤色 フィルム状の口腔内崩壊製剤
外形	表・裏 短辺　16mm 長辺　24mm 厚み　約0.2mm

＊〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

性状	白色～微赤色の粉末であり、微赤色の粒子を含むこともある（懸濁して用いるシロップ剤）

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 肺動脈性肺高血圧症に関するWHO機能分類クラスⅠにおける有効性・安全性は確立されていない。

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 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。

5.4 小児では、小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。

6. 用法及び用量

〈レバチオ錠・レバチオODフィルム〉

成人

通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

成人

通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重8kg以上20kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10mgを1日3回経口投与する。

体重20kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。

8.2 めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので、自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。

8.3 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。［15.1.2参照］

8.4 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。［15.1.3参照］

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）が外国市販後有害事象で少数例報告されている。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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者

これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。

9.1.2 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

ニトロプルシドナトリウム（NO供与薬）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。

9.1.3 低血圧（血圧＜90/50mmHg）、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者

本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。

9.1.4 網膜色素変性症患者

ホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。

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

本剤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。

9.1.6 鎌状赤血球貧血の患者

持続勃起症の素因となり得る。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において、プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。

9.1.7 多発性骨髄腫、白血病等の患者

持続勃起症の素因となり得る。

9.1.8 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。このような患者における有効性及び安全性は確立していない。肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。

9.1.9 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）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者

本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まることがある。［10.2参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr＜30mL/min）のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。［16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）

投与しないこと。シルデナフィルは主に肝臓で代謝されることから肝硬変等の重度の肝機能障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。［2.3参照］

9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇することが認められている。［16.6.2参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行が報告されている[1]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体重8kg未満の幼児及び小児を対象とした臨床試験は実施していない。［15.1.4、15.1.5参照］

9.8 高齢者

本剤のクリアランスが低下する。［16.6.3参照］

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。［16.4参照］

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
硝酸薬及びNO供与薬 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.、2.2参照］	降圧作用を増強することがある[2~5]。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する降圧作用が増強する。
リトナビル含有製剤 （ノービア、カレトラ、パキロビッド） ダルナビル含有製剤 （プリジスタ、プレジコビックス） イトラコナゾール （イトリゾール） コビシスタット含有製剤 （スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス） ［2.4、16.7.1参照］	本剤の血漿中濃度が上昇する。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した[6]。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
sGC刺激剤 リオシグアト（アデムパス） ［2.5参照］	症候性低血圧を起こすことがある[7]。	リオシグアト投与により細胞内cGMP濃度が増加し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの細胞内濃度が増大し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

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
＊	CYP3A4阻害薬 （エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、クラリスロマイシン、エンシトレルビル　フマル酸等） ［16.7.2参照］	本剤の血漿中濃度が上昇する。 エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、Cmaxはそれぞれ2.6倍及び1.5倍に増加し、AUCはそれぞれ2.8倍及び1.6倍に増加した[8,9]。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
	CYP3A4誘導薬 （デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）	本剤の血漿中濃度が低下する。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
	ボセンタン （トラクリア） ［16.7.3参照］	⑴血圧低下作用が増強するおそれがある。 ⑵本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax及びAUCがそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した[10]。	⑴両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 ⑵ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある[4,11]。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
α遮断薬	ドキサゾシン等のα遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある[12]。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
カルペリチド	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）［9.1.9参照］	出血（鼻出血等）の危険性が高まることがある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。
アミオダロン塩酸塩	アミオダロン塩酸塩によるQTc延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある[13]。

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛（30.6%）、めまい	錯感覚	片頭痛、感覚鈍麻、失神
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり	血管障害
胃腸障害	消化不良、腹痛、悪心、下痢	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛、顎痛	頚部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻漏、気管支炎、上気道感染
眼障害		色視症（青視症、黄視症など）、霧視、結膜充血、眼充血、視覚障害、白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、不整脈、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液及びリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT増加、AST増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

13．過量投与

13.1 症状

外国において、健康被験者に800mgまで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200mg投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈レバチオ錠〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTP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。

〈レバチオODフィルム〉

14.1.2 アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導すること。

14.1.3 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.1.4 ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

14.2.1 調製方法

本剤の容器に水60mLを加えて振り混ぜた後、さらに水30mLを加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1瓶について90mLの水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして10mg/mLの溶液112mLとなる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。

14.2.2 投与時

調製後のシロップ剤を約10秒間振とう後、正確に1回量を量りとること。

14.2.3 保存時

調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から30日以内に使用し、残液及び容器は廃棄すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療薬として使用されたシルデナ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、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナ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、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナ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、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わ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。

15.1.2 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薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬に関する市販後調査では、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。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。

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阻害薬の投与から半減期（$t_{1/2}$）の5倍の期間内（シルデナフィルの場合約1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[14]。［8.3参照］

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含むPDE5阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。［8.4参照］

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。［9.7参照］

15.1.5 小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。［9.7、17.1.5参照］

15.1.6 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの経口1ヵ月毒性試験では45及び200mg/kg群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6ヵ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験（6ヵ月、12ヵ月）の最高用量50mg/kg群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

15.2.2 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

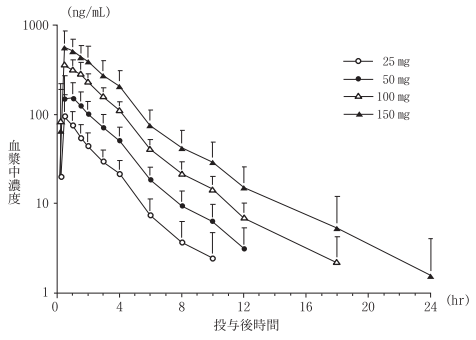
健康成人20名にシルデナフィル25、50、100及び150mg[注)]を単回経口投与した時のC_{max}はそれぞれ105、192、425及び674ng/mLであった。0時間から最終濃度測定時間（t）までのAUC（AUC_t）はそれぞれ231、504、1148及び1977ng・hr/mLであり、投与量に比例して増加した。血漿中のシルデナフィルは終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）3.23～3.31時間で速やかに消失した[15]（表1及び図1）。

表1　シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	Tmax（hr）	Cmax（ng/mL）	AUC_t（ng・hr/mL）	AUC_∞（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
25	0.8±0.6	105± 62	231±103	-	-
50	0.9±0.4	192±102	504±202	-	-
100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

算術平均値±標準偏差（n＝20）
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_t：0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_∞：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
$t_{1/2}$：消失半減期

図1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



16.1.2 反復投与

健康成人9又は10名にシルデナフィル25、50及び75mg[注)]を1日3回10日間反復経口投与したところ、投与後1.3時間付近でC_{max}に到達した。10日目における25、50及び75mg投与量群のC_{max}はそれぞれ155、327及び535ng/mL、0時間から8時間までのAUC（AUC_8）はそれぞれ438、1032及び1837ng・hr/mLであった。シルデナフィルは反復投与後3日以内に定常状態に達した[16]（外国人データ）。

成人肺動脈性肺高血圧症患者9名にシルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、T_{max}、AUC_8、定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）及びトラフ濃度の平均値はそれぞれ164.9ng/mL、1.1時間、545.1ng・hr/mL、68.1ng/mL及び19.6ng/mLであった[17]。

体重20kg以下の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル10mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、AUC_8、$C_{ss,av}$及びトラフ濃度の平均値は、219.0ng/mL、395.3ng・hr/mL、49.4ng/mL及び8.0ng/mLであり、T_{max}の中央値は1.0時間であった[18]。また、体重20kg超の小児肺動脈性肺高血圧症患者3名に、シルデナフィル20mgを1日3回反復経口投与した時の定常状態におけるC_{max}、AUC_8、$C_{ss,av}$及びトラフ濃度の平均値は、114.3ng/mL、357.3ng・hr/mL、44.6ng/mL及び18.6ng/mLであり、T_{max}の中央値は1.0時間であった[18]。

16.1.3 生物学的同等性

〈レバチオ懸濁用ドライシロップ〉

健康成人42名に、クロスオーバー法によりドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mg及びレバチオ錠20mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。本試験の結果から、ドライシロップ剤（シルデナフィルとして20mg）はレバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された[19]（外国人データ）。

図2　レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

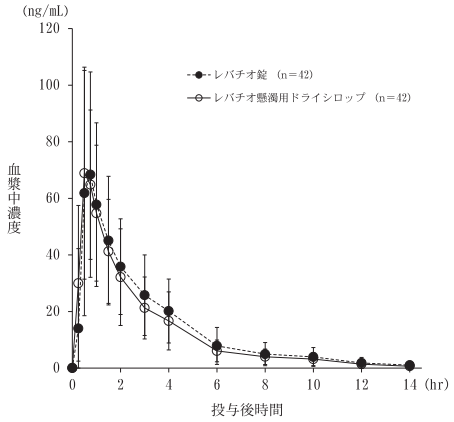


表2　レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax（ng/mL）	AUC_t（ng・hr/mL）	Tmax[a)]（hr）	$t_{1/2}$（hr）
レバチオ懸濁用ドライシロップ（シルデナフィルとして20mg）	78.9±35.1	178±86	0.50（0.25-1.50）	2.46±0.41
レバチオ錠20mg	82.3±35.9	197±91	0.75（0.25-6.03）	2.51±0.46

a）Tmaxは中央値（範囲）、その他のパラメータは算術平均値±標準偏差（n＝42）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_t：0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$：消失半減期

〈レバチオODフィルム〉

健康成人男性40又は93名に、クロスオーバー法によりレバチオODフィルム20mg（水なし又は水で服用）及びレバチオ錠20mg（水で服用）をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。レバチオODフィルム20mgは、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、レバチオ錠20mgと生物学的に同等であることが確認された[20]。

(1) 水なしで服用

図3　レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

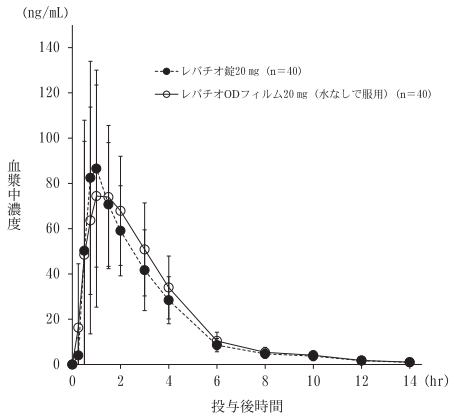


表3　レバチオODフィルム20mg（水なしで服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ODフィルム20mg（水なしで服用）	103±40	294±91	1.5±0.9	2.24±0.43
レバチオ錠20mg（水で服用）	106±47	269±83	1.3±0.8	2.33±0.59

算術平均値±標準偏差（n＝40）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_{14}：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$　：消失半減期

（2）水で服用

図4　レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

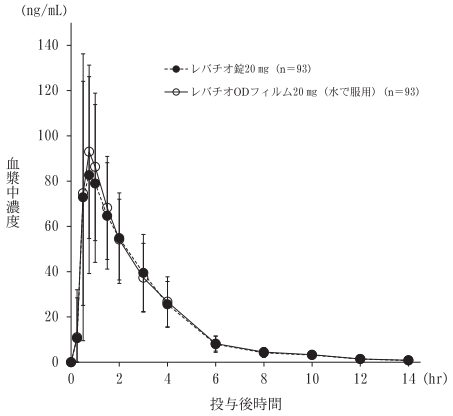


表4　レバチオODフィルム20mg（水で服用）及びレバチオ錠20mgを健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	Cmax (ng/mL)	AUC_{14} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ODフィルム20mg（水で服用）	106±41	265±83	0.9±0.5	2.22±0.57
レバチオ錠20mg（水で服用）	104±49	256±83	1.0±0.7	2.14±0.47

算術平均値±標準偏差（n＝93）
Cmax：最高血漿中濃度
AUC_{14}：0時間から14時間（最終サンプリング時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$　：消失半減期

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人12名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口又は静脈内投与したところ、経口投与後のシルデナフィルのバイオアベイラビリティは41%であった[21]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

〈**レバチオ錠**〉

健康成人16名にシルデナフィル50mg[注)]を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}の平均値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び1.2時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少し、T_{max}が1.8時間延長することが認められた。C_{max}の平均値は食後投与で149ng/mL、空腹時投与で255ng/mLであり、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ697.5及び806.2ng・hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_{∞}は空腹時に比べてそれぞれ42%及び14%有意に減少した[22]。

〈**レバチオ懸濁用ドライシロップ**〉

健康成人12名にドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル20mgを食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルのT_{max}の中央値は食後及び空腹時投与でそれぞれ3.0及び0.5時間であり、食後投与により吸収速度が減少し、T_{max}が2.5時間延長した。C_{max}の平均値は食後投与で48.0ng/mL、空腹時投与で103.8ng/mLであり、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ282.2及び254.6ng・hr/mLであった。食後投与によりC_{max}及びAUC_{∞}は空腹時に比べてそれぞれ53%減少及び11%増加した[23]（外国人データ）。

16.3 分布

平衡透析法による*in vitro*試験において、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は、0.01～10.0μg/mLの濃度範囲で96.2～96.5%であり、濃度によらず一定値を示した[24]。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した[25]。

16.4 代謝

シルデナフィルは主として肝臓で代謝され、その主要代謝物N-脱メチル体の生成速度はCYP3A4が最も速く、次いでCYP2C9であった[26]。［10.参照］

16.5 排泄

16.5.1 健康成人6名にシルデナフィル10、25、50、75、100及び150mg[注)]を単回経口投与した時の投与後48時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、0.3～0.6%とわずかであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した[27]。

16.5.2 健康成人6名にシルデナフィル50又は100mg[注)]を1日1回7日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体の24時間毎の尿中排泄率は0.2～0.9%の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった[28]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者8名及び腎機能障害患者16名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度（クレアチニンクリアランス：C_{cr}＝50～80mL/min）及び中等度（C_{cr}＝30～49mL/min）の腎機能障害患者では血漿中シルデナフィルのC_{max}及びAUC_{∞}は健康被験者における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者（C_{cr}＜30mL/min）ではC_{max}及びAUC_{∞}ともに健康被験者に比べて約2倍高い値を示した[29]（外国人データ）。［9.2.1参照］

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者12名及び肝機能障害患者12名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口投与した時のシルデナフィルのC_{max}及びAUC_{∞}の平均値は健康被験者と比較して、それぞれ約47%及び85%増加し、シルデナフィルの経口クリアランスは46%低下した[29]（外国人データ）。［9.3.2参照］

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65歳以上）15名及び健康若年者（18～45歳）15名にシルデナフィル50mg[注)]を単回経口投与した時のT_{max}は、高齢者及び若年者でそれぞれ1.2及び1.1時間となりほぼ同様であった。C_{max}は高齢者で302.5ng/mL、若年者で178.2ng/mLであり、高齢者は若年者より60～70%高い値を示した。AUC_{∞}は高齢者及び若年者でそれぞれ1077.0及び586.0ng・hr/mLとなり、高齢者が若年者の約2倍高い値を示した。$t_{1/2}$は高齢者で3.8時間、若年者で2.6時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが48%低下した[29]（外国人データ）。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル（強力なCYP3A4阻害薬）

健康成人において、リトナビル500mg（1日2回）の反復投与時に、シルデナフィル100mg[注)]を単回併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した[6]（外国人データ）。［10.1参照］

16.7.2 エリスロマイシン及びシメチジン（CYP3A4阻害薬）

健康成人において、エリスロマイシン500mg（1日2回）の反復投与時にシルデナフィル100mg[注)]を、またシメチジン800mg（1日1回）の反復投与時にシルデナフィル50mg[注)]を単回併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}は、単独投与時と比較してそれぞれ2.6倍、1.5倍に増加し、AUCはそれぞれ2.8倍、1.6倍に増加した[8,9]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ボセンタン（CYP3A4及びCYP2C9誘導薬）

（1）健康成人において、シルデナフィル80mg（1日3回）[注)]及びボセンタン125mg（1日2回）を反復併用投与したときのシルデナフィルのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ0.45倍及び0.37倍に減少した。また、ボセンタンのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ1.4倍及び1.5倍に増加した[10]（外国人データ）。［10.2参照］

（2）成人肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィル20mg（1日3回）とボセンタン62.5～125mg（1日2回）を併用投与した時、ポピュレーションPK解析から得られたボセンタン併用投与時のシルデナフィルの$C_{ss,av}$は、シルデナフィル単独投与時と比較して0.27倍に減少した。一方、シルデナフィル20mg（1日3回）との併用投与時のボセンタンの$C_{ss,av}$は、ボセンタン単独投与時と比較して1.2倍に増加した[30]（外国人データ）。［10.2参照］

注）本剤の承認用法用量は、成人には1回20mgを1日3回経口投与、1歳以上の小児には、体重8kg以上20kg以下の場合：1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤20mgを1日3回、12週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝21）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスIIが7例、クラスIIIが14例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が6例、家族性肺動脈性肺高血圧症が5例、各種基礎疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が10例であった。運動耐容能の評価項目である6分間歩行距離は、投与12週後において投与開始前より平均で84.2m延長した（n＝20）。なお、投与8週後においても6分間歩行距離は、投与12週後と同程度の改善に達していた（n＝19）。また、平均肺動脈圧は、投与12週後において投与開始前より平均で4.7mmHg低下した（n＝20）。その他の血行動態パラメータも以下のとおりであった[17]（表1）。

表1　投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値	（95%信頼区間）
6分間歩行距離（m）	84.2	（49.1,119.2）
平均肺動脈圧（mmHg）	-4.7	（-8.5,-0.8）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	-382.00	（-612.17,-151.83）
心拍出量（L/min）	0.556	（0.088,1.024）
平均全身動脈圧（mmHg）	-0.9	（-6.9,5.2）
心拍数（beats/min）	-4.14	（-7.62,-0.65）

本剤を投与された患者44例のうち25例に副作用が発現し、発現率は56.8%であった。主な副作用は頭痛（22.7%）、潮紅（18.2%）、鼻出血（6.8%）等であった。

17.1.2 海外第III相試験（成人）

肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の修復術後の肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤20（n＝69）、40（n＝67）及び80mg（n＝71）1日3回投与における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（プラセボ群；n＝70）。運動耐容能の指標である6分間歩行距離での投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n＝67）で41.3mの増加、プラセボ投与群（n＝66）で3.7mの減少であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した（p<0.0001）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与12週後の平均変化は、本剤20mg投与群（n＝65）で2.1mmHgの低下、プラセボ投与群（n＝65）で0.6mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p＝0.021）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった[31,32]（表2）。

表2　投与開始前から投与12週後の変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル20mgTID群
6分間歩行距離（m）	-3.7（-16.7,9.3）	41.3（27.9,54.6）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.6（-0.8,2.0）	-2.1（-4.3,0.0）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	113.2（-99.9,326.2）	-220.4（-381.5,-59.2）
心拍出量（L/min）	-0.08（-0.37,0.21）	0.39（0.09,0.68）
平均全身動脈圧（mmHg）	-3.1（-6.2,-0.1）	-2.6（-5.1,-0.1）
心拍数（beats/min）	-1.3（-4.1,1.4）	-3.7（-5.9,-1.4）

本剤投与群の安全性評価対象207例のうち、123例（59.4%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛73例（35.3%）、潮紅22例（10.6%）、消化不良17例（8.2%）等であった。

17.1.3 海外第III相試験（エポプロステノールとの併用投与）

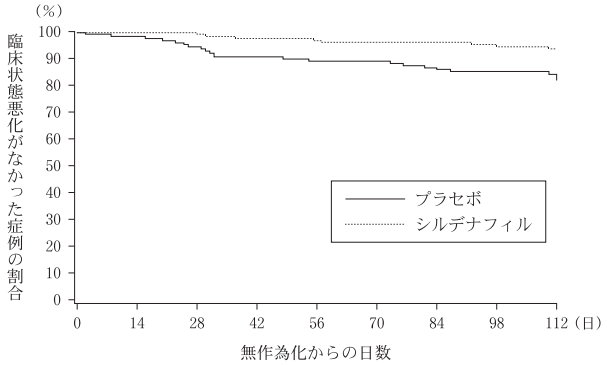
エポプロステノールによる治療が行われている肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、シルデナフィル群の患者は、シルデナフィル20mg 1日3回投与で4週間、その後40mgに増量して4週間、さらに80mgに増量して8週間の投与を行った。忍容性に問題があった場合には、試験中に1回のみ減量できることとした。投与開始16週後におけるシルデナフィルの用量は、20（n＝12）、40（n＝21）及び80mg（n＝101）1日3回投与であった（プラセボ群；n＝131）。投与前から投与16週後までの6分間歩行距離の平均変化は、シルデナフィル群（n＝131）で30.1m増加、プラセボ群（n＝119）で4.1m増加であり、シルデナフィル群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に増加した（p＝0.0009）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後の平均変化は、シルデナフィル群（n＝117）で3.6mmHgの低下、プラセボ群（n＝102）で0.2mmHgの上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した（p＝0.00003）。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった（表3）。臨床状態の悪化（死亡、肺移植、肺高血圧による入院、エポプロステノールの用量変更及びボセンタン療法の導入）までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意（p＝0.0074）に長かった[33]（図1）。

表3　投与開始前から投与16週後の変化（運動耐容能及び血行動態）[a)]

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル群[a)]
6分間歩行距離（m）	4.1（-6.5,14.7）	30.1（19.2,41.0）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.2（-1.0,1.3）	-3.6（-5.0,-2.3）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	7.9（-61.4,77.2）	-296.0（-390.8,-201.3）
心拍出量（L/min）	-0.12（-0.33,0.09）	0.75（0.48,1.02）
平均全身動脈圧（mmHg）	-1.5（-3.7,0.7）	-4.0（-5.9,-2.1）
心拍数（beats/min）	0.8（-1.1,2.7）	-2.8（-4.7,-0.8）

a）シルデナフィル群（20、40及び80mg 1日3回投与）による結果であり、未承認の用法・用量を含む

図1　臨床状態悪化までの期間のKaplan-Meier曲線



本剤投与群の安全性評価対象134例のうち、92例（68.7%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛64例（47.8%）、潮紅23例（17.2%）、悪心18例（13.4%）等であった。

17.1.4 国内第III相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤10mg（体重20kg以下）／20mg（体重20kg超）を1日3回、16週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝6）。投与開始前のWHO機能分類の内訳は、クラスⅠが2例、クラスⅡが3例、クラスⅢが1例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が5例、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が1例であった。有効性の評価項目である肺血管抵抗係数の各症例の成績は表4のとおりであり、投与開始前から投与16週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、-145.76±602.56dyne・sec/cm^5/m^{2}であった（n＝5）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、-0.6±18.61mmHgであった（n＝5）。その他の血行動態パラメータは表5のとおりであった[18)]。

表4　投与開始前から投与16週後／中止時までの肺血管抵抗係数の変化

投与量	年齢（歳）	肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）		
		投与開始前	16週後／中止時	変化量
10mg 1日3回（体重20kg以下）	4	336.8	585.6	248.8
	1.6	871.2	204.8	-666.4
	1.7	1456.8	-	-
20mg 1日3回（体重20kg超）	14	2681.6	3268.8	587.2
	10	1033.6	974.4	-59.2
	10	2532	1692.8	-839.2

-：評価せず

表5　投与開始前から投与16週後／中止時までの変化（血行動態及びBNP、NT pro-BNP）

	平均値±標準偏差
BNP（pg/mL）	40.93±247.711（n＝6）
NT pro-BNP（pg/mL）	-73.07±1398.397（n＝6）
心拍出量（L/min）	0.348±0.8023（n＝5）
平均全身動脈圧（mmHg）	-2.6±15.69（n＝5）
心拍数（beats/min）	8.0±16.17（n＝5）

本剤を投与された患者6例のうち3例に副作用が発現し、主な副作用は頭痛2例、鼻出血2例であった。

17.1.5 国際共同第III相試験（小児）

小児肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、先天性心疾患もしくは結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤の低用量（n＝42）、中用量（n＝56）及び高用量（n＝77）1日3回投与（表6）における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（本剤の投与量は体重により決定、プラセボ群；n＝60）。心肺運動負荷試験の指標である最大酸素摂取量での投与開始前から投与16週後までの変化率の平均値±標準偏差は、本剤の全用量併合群（n＝77）で10.24±18.39%、プラセボ投与群（n＝29）で0.53±15.91%であり、本剤の全用量併合群とプラセボ投与群との間に有意差は認められなかった〔p＝0.056、投与群を因子とし、臨床分類（原発性PAH、続発性PAH）、体重（8kg以上45kg以下、45kg超）、ベースラインの最大酸素摂取量を共変量とした共分散分析モデルにおいて対比（低用量群、中用量群、高用量群、プラセボ群について、1/3、1/3、1/3、-1）を用いた検定〕。また、本剤中用量群（n＝26）では13.40±19.50%であった。平均肺動脈圧の投与開始前から投与16週後までの変化量の平均値±標準偏差は、本剤中用量群（n＝55）で-3.9±12.0mmHg、プラセボ投与群（n＝56）で-0.4±15.9mmHgであった。その他の血行動態パラメータは表7のとおりであった[34)]。

表6　国際共同試験における各投与群の本剤の1回投与量[b)]

体重	低用量	中用量	高用量
8kg以上20kg以下	該当なし	10mg	20mg
20kg超45kg以下	10mg	20mg	40mg
45kg超	10mg	40mg	80mg

b）承認された小児に対する用法･用量は､1歳以上の小児には､体重8kg以上20kg以下の場合:1回10mgを1日3回経口投与、体重20kg超の場合：1回20mgを1日3回経口投与である

表7　投与開始前から投与16週後までの変化（血行動態）

	平均値±標準偏差（例数）	
	プラセボ群	シルデナフィル中用量群
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm^5/m^2）	72±512（n=52）	-264±960（n=51）
心拍出量（L/min）	-0.42±1.82（n=55）	0.16±1.32（n=51）
平均全身動脈圧（mmHg）	1.30±12.13（n=55）	0.08±10.75（n=54）
心拍数（beats/min）	0.82±16.00（n=56）	1.95±18.48（n=55）

プラセボ対照二重盲検比較試験（先行試験）で本剤又はプラセボが投与された234例のうち220例が長期継続試験に参加した。先行試験でプラセボが投与された患者は､先行試験と同一の用量規定に従い（表6)､本剤の低用量、中用量又は高用量のいずれかに割り付けられた。先行試験及び長期継続試験（投与期間：先行試験開始時から約4.7年（中央値））を通して、42例で死亡が認められた。独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35例〔低用量群5/55例（9%)、中用量群10/74例（14%)、高用量群20/100例（20%)〕に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量（体重20kg超の患者には20mg 1日3回、体重20kg以下の患者には10mg 1日3回）まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された[35)]。［15.1.5参照］

本剤投与群のうち、主な副作用は、頭痛36/229例（15.7%)、嘔吐15/229例（6.6%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

肺血管平滑筋においてcGMP分解酵素であるPDE5を選択的に阻害することで、cGMP量を増加させ血管弛緩作用を発現する[36,37)]。

18.2 ホスホジエステラーゼ5（PDE5）に対する作用

ヒト伏在静脈のPDE5に対して選択的阻害作用を示した（IC_{50}値：4.0nmol/L）[38)]。

18.3 肺高血圧症モデルに対する作用

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧の上昇を抑制した。このとき全身血圧はほとんど変化しなかった[39)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シルデナフィルクエン酸塩（Sildenafil Citrate）

化学名：1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate

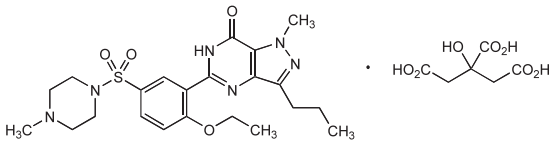
分子式：$C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

分子量：666.70

性状：白色の結晶性の粉末である。

N,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリル､エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈**小児**〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈**レバチオ錠20mg**〉

90錠［15錠（PTP）×6］

〈**レバチオODフィルム20mg**〉

30枚（1枚×30）

〈**レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg**〉

1瓶

23．主要文献

1）Wollein U,et al.：J Pharm Biomed Anal. 2016；120：100-105
2）社内資料：トリニトログリセリンとの薬物相互作用の検討
3）社内資料：一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用の検討
4）Webb DJ,et al.：Am J Cardiol. 1999；83（5A）：21-28
5）Webb DJ,et al.：J Am Coll Cardiol. 2000；36（1）：25-31
6）Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2000；50（2）：99-107
7）Galie N,et al.：Eur Respir J. 2015；45（5）：1314-1322
8）Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：37S-43S
9）Wilner K,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：31S-36S
10）Burgess G,et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2008；64（1）：43-50
11）社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用の検討
12）社内資料：ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1.3）
13）Morganroth J,et al.：Am J Cardiol. 2004；93（11）：1378-1383
14）Campbell UB,et al.：J Sex Med. 2015；12（1）：139-151
15）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験―用量相関性に関する検討
16）社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
17）社内資料:日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.6）
18）社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.8）
19）社内資料：生物学的同等性試験（ドライシロップ）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
20）社内資料：生物学的同等性試験（ODフィルム）（2017年9月27日承認、CTD2.7.1.2.2）
21）Nichols DJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：5S-12S
22）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験―食事の影響に関する検討
23）社内資料：外国人健康成人を対象とした単回投与試験―食事の影響に関する検討（ドライシロップ）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
24）社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
25）社内資料：シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及びα1-酸性糖蛋白への結合（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
26）Hyland R,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2001；51（3）：239-248
27）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
28）社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
29）Muirhead GJ,et al.：Br J Clin Pharmacol. 2002；53（Suppl. 1）：21S-30S
30）社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンとの薬物相互作用の検討
31）Galiè N,et al.：N Engl J Med. 2005；353（20）：2148-2157
32）社内資料:外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.3.3.2.2）
33）社内資料：外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたエポプロステノールとの併用投与試験（2008年1月25日承認、CTD2.7.3.3.2.3）
34）社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（第Ⅲ相試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.6）
35）社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（長期継続試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.7）
36）Ballard SA,et al.：J Urol. 1998；159（6）：2164-2171
37）社内資料：ヒトPDEアイソザイム選択性（2008年1月25日承認、CTD2.4.2.1、2.4.2.2）
38）社内資料：ヒト血管組織から分離したPDEに対する阻害作用（2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2.1）
39）社内資料:麻酔イヌ肺高血圧症モデルに対する作用（2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2.2）

＊＊**24．文献請求先及び問い合わせ先**

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル　0120-419-043

25．保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。

25.2 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

26．製造販売業者等

＊＊**26.1 製造販売元**

ヴィアトリス製薬合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

Ⓡ登録商標

最新の添付文書を参照すること

＊＊2024年5月改訂（第4版）
＊2023年3月改訂（第3版）
貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872190

承認番号	22100AMX02266000
販売開始	2009年12月

ホスホジエステラーゼ5阻害剤
処方箋医薬品(注)
タダラフィル錠

アドシルカ®錠20mg

Adcirca® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z7

1．警告

本剤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。[2.2、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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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］

2.3 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］

2.4 重度の腎障害のある患者［9.2.1参照］

2.5 重度の肝障害のある患者［9.3.1参照］

＊2.6 チトクロームP450 3A4（CYP3A4）を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル含有製剤、クラリスロマイシン、テラプレビル、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［10.1参照］

2.7 CYP3A4を強く誘導する薬剤（リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール）を長期的に投与中の患者［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アドシルカ錠20mg
有効成分	1錠中 タダラフィル20mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、トリアセチン、三二酸化鉄、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	アドシルカ錠20mg		
性状・剤形	赤褐色のフィルムコート錠		
外形	表面	裏面	側面
			
寸法・重量	長径：約12.3mm 短径：約7.6mm 厚さ：約5.0mm 重量：約0.36g		

販売名	アドシルカ錠20mg
識別コード	4467

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

肺高血圧症に関するWHO機能分類クラスⅠにおける有効性・安全性は確立されていない。

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。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 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。［9.2.2、16.6.1（1）参照］

7.2 軽度又は中等度の肝障害のある患者では、本剤の投与経験は限られていることから、リスク・ベネフィットを考慮し、本剤を投与する際には1日1回20mgを投与する。

8．重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。［15.1.2参照］

8.4 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。［15.1.4参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者

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。

9.1.2 コントロール不良の不整脈、低血圧（血圧＜90/50mmHg）又はコントロール不良の高血圧（安静時血圧＞170/100mmHg）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 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。

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

本剤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。

9.1.5 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

9.1.6 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

*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。

9.1.7 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。肺血管拡張剤は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していない。

9.1.8 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

他のPDE5阻害剤と同様に、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。

9.1.9 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］

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。本剤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。［2.4、16.6.1（2）参照］

9.2.2 軽度又は中等度の腎障害患者

本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。［7.1、16.6.1（1）参照］

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。これらの患者は臨床試験では除外されている。［2.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。［16.6.3参照］

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

＊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.、2.2参照］	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある[1)-3)]。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用により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） ［2.3参照］	併用により、血圧低下を起こすおそれがある。	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。
＊CYP3A4を強く阻害する薬剤 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（レイアタッツ） インジナビル（クリキシバン） ネルフィナビル（ビラセプト） サキナビル（インビラーゼ） ダルナビル含有製剤（プリジスタ、プレジコビックス） クラリスロマイシン（クラリス、クラリシッド） テラプレビル（テラビック） コビシスタット含有製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス） エンシトレルビル（ゾコーバ） ［2.6、16.7.1、16.7.2参照］	強いCYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール（400mg/日：経口剤、国内未発売）との併用により、本剤（20mg）のAUC及びC_{max}が312%及び22%増加するとの報告がある[4)]。また、リトナビル（200mg/1日2回投与）との併用により、本剤（20mg）のAUCが124%増加するとの報告がある[4)]。	CYP3A4を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、臨床試験では除外されている。
CYP3A4を強く誘導する薬剤 リファンピシン（リファジン） フェニトイン（アレビアチン、ヒダントール） カルバマゼピン（テグレトール） フェノバルビタール（フェノバール） ［2.7参照］	リファンピシン（600mg/日）との併用により、本剤（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[5)]。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。

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
CYP3A4を阻害する薬剤 ホスアンプレナビル ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル グレープフルーツジュース等	本剤のAUC及びC_{max}が増加するおそれがある。	CYP3A4阻害によるクリアランスの減少。
CYP3A4を誘導する薬剤	本剤のAUC及びC_{max}が低下するおそれがある。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン [16.7.3参照]	ボセンタン(125mg/1日2回投与)との10日間併用により、本剤(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[6)]。本剤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本剤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 [16.7.5(1)参照]	ドキサゾシン(8mg)と本剤(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[7)]。また、α遮断剤と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。	本剤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 メトプロロール 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)と本剤(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[8)]。	
カルペリチド	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 [9.1.9参照]	本剤(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[9),10)]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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症(頻度不明)

発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群等があらわれることがある。

＊＊11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
循環器	潮紅	ほてり、低血圧	失神	動悸、胸痛、心不全、心筋梗塞[注1)]、心突然死[注1)]、頻脈、高血圧、レイノー現象、血腫
＊＊感覚器		霧視	眼充血、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感	回転性めまい、眼乾燥、非動脈炎性前部虚血性視神経症[注2)]、網膜静脈閉塞、視野欠損、視覚障害、中心性漿液性脈絡網膜症
消化器	悪心、消化不良	下痢、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、胃炎	鼓腸	腹部膨満、腹痛、胃不快感、口内乾燥
肝臓		AST増加		
筋骨格	筋痛、背部痛	四肢痛、筋痙縮、関節痛、筋骨格硬直	関節炎、四肢不快感	
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、睡眠障害	うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯感覚、片頭痛	脳卒中[注1)]
泌尿・生殖器		月経過多		持続勃起症、勃起延長
呼吸器		鼻閉、鼻出血、呼吸困難		副鼻腔うっ血
皮膚		発疹	そう痒症	多汗症
血液				貧血、INR増加
その他		末梢性浮腫、疲労、挫傷、疼痛	顔面浮腫、貪食細胞性組織球症	体重増加、食欲不振、腫脹、浮腫

注1)これらのほとんどの症例が本剤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、これらの事象が本剤、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)[15.1.2参照]

13. 過量投与

13.1 処置

特異的な解毒薬はない。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTP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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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[11),12)]。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[13)]。
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[14)]。［8.3、11.2参照］

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む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[15),16)]。

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む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。［8.4参照］

15.1.5 アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験（本剤10mg、20mg）において、アルコール血中濃度、本剤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[17),18)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

25mg/kg/day以上の用量でタダラフィルをイヌに3～12ヵ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との報告がある。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[19),20)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

日本人健康成人にタダラフィル20mg[注1)]（18例）又は40mg（18例）を1日1回10日間反復経口投与したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与日に関係なく投与後1～4時間（T_{max}の中央値=3時間）にピークに達した。また、タダラフィルの血漿中濃度は、反復投与5日目までに定常状態に達した[21),22)]。血漿中濃度の消失半減期は約14～15時間であった。タダラフィル20mg[注1)]又は40mgを投与したときのAUC及びC_{max}の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった。定常状態でのタダラフィルのAUC及びC_{max}は、初回投与時と比べて20mg[注1)]及び40mgでそれぞれ約40%及び約30%増加した。［16.1.2参照］

注1）承認用量は40mgである。

表1）健康成人にタダラフィル20mg[注1)]又は40mgを1日1回10日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

投与量（mg）	日数	n	AUC（μg･h/L）[注2)]	C_{max}（μg/L）	T_{max}（h）[注3)]	$T_{1/2}$（h）
20	1日目	18	4478（14.9）	339（16.3）	3.00（1.00～4.00）	-
	10日目	17	6430（18.7）	461（18.4）	3.00（2.00～4.00）	14.5（17.9）
40	1日目	18	7570（24.5）	557（19.0）	3.00（2.00～4.00）	-
	5日目	15	10300（23.8）	732（19.3）	3.00（2.00～4.00）	-
	10日目	15	9630（20.5）	688（16.1）	3.00（2.00～4.00）	14.3（12.1）

幾何平均値（変動係数%）
注2）投与間隔（24時間）での血漿中薬物濃度下面積
注3）中央値（範囲）

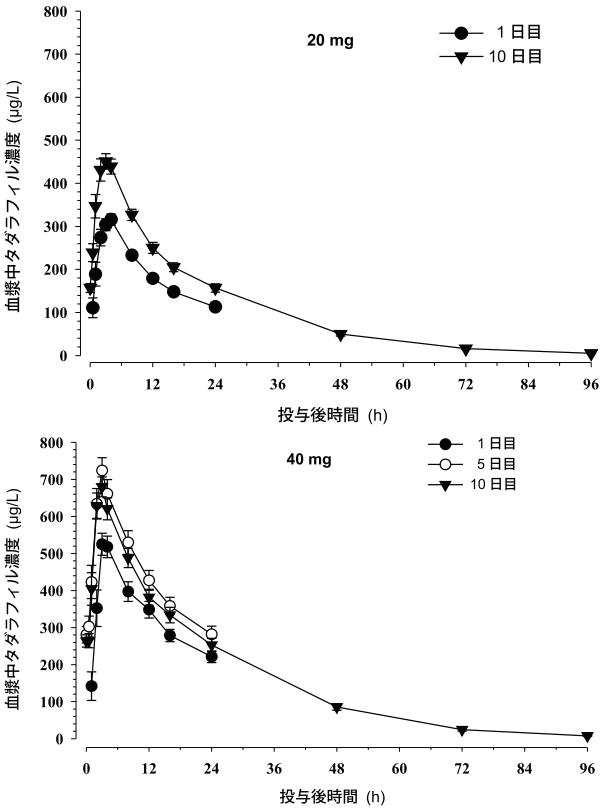


図1）健康成人にタダラフィル20mg[注1)]又は40mgを1日1回10日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移（平均値±標準誤差）

16.1.2 母集団薬物動態解析

プラセボ対照二重盲検比較試験における母集団薬物動態解析の結果、肺動脈性肺高血圧症患者[注4)]に40mgを1日1回反復経口投与（ボセンタン非併用時）したときのAUCssの推定値は、外国人健康成人の値と比べて約26%高値であったが、C_{max}に顕著な差はなかった[23)]。健康成人と同様に患者でもタダラフィル20mg[注1)]又は40mgを投与したときのAUC及びC_{max}の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった。［16.1.1参照］また、タダラフィルとボセンタンを併用投与すると、タダラフィルの曝露量が低下した。［16.7.3参照］

注4）肺動脈性肺高血圧症患者389例、日本人患者22例を含む。

表2）肺動脈性肺高血圧症患者にタダラフィル20mg[注1)]及び40mgを1日1回反復投与したときの曝露量の推定値

投与量（mg）	タダラフィルの曝露量［AUCss（μg･h/L）[注5)]］	
	タダラフィル単独投与	タダラフィル+ボセンタン併用投与
20	11524.5（6179.6-15449.0）	6874.60（4390.0-10595.0）
40	14825.5（10017.0-26792.0）	9600.0（5906.3-17306.0）

中央値（10-90パーセンタイル）
注5）定常状態における投与間隔（24時間）での血漿中薬物濃度下面積

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人15例にタダラフィル40mgを食後（高脂肪食）又は空腹時に単回経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}共に食事摂取による影響は認められなかった。また、T_{max}は食後投与と空腹時投与で同程度であった[24)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

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[25)]、主にアルブミン及びα_1酸性糖蛋白と結合する[26)]。

16.4 代謝

健康成人6例に^{14}C-タダラフィル100mg[注1)]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[27]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}C-タダラフィル100mg[注1]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60.5%、尿中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[28]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

(1) 軽度及び中等度腎障害患者

健康成人12例、軽度腎障害患者（CLcr=51～80mL/min）8例、中等度腎障害患者（CLcr=31～50mL/min）8例にタダラフィル5mg及び10mg[注1]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100%及び20～30%増加した[29]（外国人データ）。［7.1、9.2.2参照］

(2) 血液透析を受けている末期腎不全患者

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[注1]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[29]（外国人データ）。［9.2.1参照］

16.6.2 肝障害患者

健康成人8例及び肝障害患者25例[注6]にタダラフィル10mg[注1]を単回経口投与したとき、軽度肝障害患者（Child-Pugh class A）と中等度肝障害患者（Child-Pugh class B）の$AUC_{0-\infty}$は健康成人とほぼ同様であった[29]（外国人データ）。

注6）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 class A）、n=8:中等度肝障害（Child-Pugh class B）、n=8:重度肝障害（Child-Pugh class C）、n=1。

16.6.3 高齢者

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[注1]を単回経口投与したとき、C_{max}は高齢者と若年者とでほぼ同様であったが、高齢者の$AUC_{0-\infty}$は若年者に比べ約25%高値であった[29]（外国人データ）。［9.8参照］

表3）高齢者及び若年者にタダラフィル10mg[注1]を単回投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/L)	C_{max} (μg/L)	T_{max} (h) [注7]	$T_{1/2}$ (h)
高齢者	12	4881（31.7）	196（26.9）	2.00（1.00～4.00）	21.6（39.0）
若年者	12	3896（42.6）	183（25.5）	2.50（1.00～6.00）	16.9（29.1）

幾何平均値（変動係数%）

注7）中央値（範囲）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 経口ケトコナゾール

健康成人12例にケトコナゾール400mg（1日1回経口投与、国内未発売）とタダラフィル20mg[注1]を併用投与したとき、タダラフィルの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ312%及び22%増加した[4]（外国人データ）。

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[注1]を併用投与したとき、タダラフィルの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ107%及び15%増加した[5]（外国人データ）。［10.1参照］

16.7.2 リトナビル

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[注1]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、$AUC_{0-\infty}$は32%増加した[30]（外国人データ）。

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[注1]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、$AUC_{0-\infty}$は124%増加した[4]（外国人データ）。［10.1参照］

16.7.3 ボセンタン

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}は本剤を単独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}は本剤を単独投与時の値と比べてそれぞれ41.5%及び26.6%低下した。［16.1.2参照］一方、本剤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[6]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 ジゴキシン

健康成人20例にジゴキシン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、本剤によるジゴキシンの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[31]（外国人データ）。

16.7.5 α遮断剤

(1) ドキサゾシン

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[注1]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[7]（外国人データ）。

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[注1]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（外国人データ）。［10.2参照］

(2) タムスロシン

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[注1]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[7]（外国人データ）。

健康成人39例にタムスロシン0.4mgとタダラフィル5mg[注1]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[32]（外国人データ）。

16.7.6 経口避妊薬

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。タダラフィル併用投与時とプラセボ併用投与時でレボノルゲストレルの血漿中濃度に統計学的に有意な差は認められなかった[33]（外国人データ）。

16.7.7 その他の薬剤

他剤（ニザチジン、制酸配合剤）又はアルコールが本剤（10又は20mg[注1]）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本剤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、本剤（10又は20mg[注1]）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、本剤によるミダゾラム、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[8)-10),17),18),34)-37)]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者（405例、日本人患者26例を含む）を対象に本剤2.5mg、10mg、20mg[注1]、40mg又はプラセボのいずれかを1日1回投与する18週間（16週間の投与期間）の多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。その結果、運動耐容能を評価する6分間歩行距離の投与開始前から16週後の変化量において、本剤40mg群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善した（p=0.0004）。臨床症状の悪化（死亡、肺移植、心房中隔裂開術、肺動脈性肺高血圧症悪化による入院、肺動脈性肺高血圧症に対する新たな治療の開始又はWHO機能分類の悪化を臨床症状の悪化と定義した）が認められた被験者数はプラセボ群で13例（15.9%）に対し、本剤40mg群で4例（5.1%）であった。また、本剤40mg群は、一部の被験者で測定された肺血行動態パラメータの平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数、心係数及び心拍出量において、投与開始前と比べ改善が認められた。

なお、本試験ではQOLを評価するため、8項目の健康概念［身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康］からなるSF-36v2健康調査票、及び5つの質問（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み）と健康状態のQOLを判定するためのビジュアルアナログスケール（VAS）からなるEuroQol質問票を使用した。本剤40mg群は、SF-36v2健康調査票の6項目［身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能］において、またEuroQol質問票の効用値［Index Score（US）及びIndex Score（UK）］及びVASにおいて、プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた（$p<0.05$）[38]。

注1）承認用量は40mgである。

表1）投与開始前から16週後の変化量

評価項目	統計量	プラセボ群	タダラフィル40mg群
6分間歩行距離（m）	平均値（95%信頼区間）［症例数］	9.21（-4.22～22.65）［79］	41.14（29.85～52.42）［76］
平均肺動脈圧（mmHg）	平均値（95%信頼区間）［症例数］	-2.21（-7.24～2.82）［14］	-4.27（-7.53～-1.01）［15］
肺血管抵抗係数（dyne·sec/cm^5/m^2）	平均値（95%信頼区間）［症例数］	4.13（-101.22～109.48）［12］	-117.05（-244.79～10.68）［14］
心係数（L/min/m^2）	平均値（95%信頼区間）［症例数］	-0.01（-0.44～0.41）［12］	0.36（0.09～0.63）［14］
平均動脈圧（mmHg）	平均値（95%信頼区間）［症例数］	-5.00（-13.74～3.74）［14］	-2.00（-9.64～5.64）［15］

本試験では、エンドセリン受容体拮抗剤であるボセンタンとの併用による影響を評価するため、ボセンタン治療の有無別に6分間歩行距離の変化量の部分集団解析を実施した（ボセンタン併用被験者:53.3%）。その結果、本剤40mg群ではボセンタン非併用被験者のみプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

表2）投与開始前から16週後の変化量

評価項目	統計量	プラセボ群	タダラフィル40mg群
6分間歩行距離（m）［ボセンタン非併用］	平均値（95%信頼区間）［症例数］	-2.89（-22.84～17.06）［35］	42.18（26.67～57.69）［37］
6分間歩行距離（m）［ボセンタン併用］	平均値（95%信頼区間）［症例数］	18.84（0.50～37.19）［44］	40.15（23.11～57.19）［39］

本剤20mg[注1)]群又は40mg群に割り付けられた総症例161例中98例（60.9%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛（33.5%）、潮紅（8.7%）、筋肉痛（7.5%）、背部痛（6.8%）等であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（長期継続試験）

先行するプラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者（357例、日本人患者22例を含む）を対象に本剤20mg[注1)]又は40mgを1日1回投与する52週間の長期継続試験を実施した。その結果、プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤40mg投与による6分間歩行距離の改善は、52週後においても維持されていることが示された。

表3）6分間歩行距離（m）

統計量	タダラフィル40mg群				
	投与前	16週後	28週後	40週後	52週後
平均値 (95%信頼区間) ［症例数］	403.31 (383.08～ 423.54) ［69］[注2)]	404.24 (382.95～ 425.52) ［66］	404.32 (381.93～ 426.71) ［61］	404.90 (382.85～ 426.95) ［60］	410.01 (389.74～ 430.28) ［59］

注2）先行試験で本剤40mgを16週間投与し、本試験で40mg群に割り付けられた被験者数

本剤群に割り付けられた総症例357例（日本人患者22例を含む）中176例（49.3%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛（15.1%）、潮紅（5.6%）、浮動性めまい（5.0%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

肺血管平滑筋における主要なcGMP分解酵素であるPDE5を選択的に阻害することにより、肺組織中のcGMPを有意に増加させ血管弛緩反応を発現する[39)]（*ex vivo*）。

18.2 PDE5阻害作用

タダラフィルは選択的PDE5阻害剤である。ヒト遺伝子組み換えPDE5を約1nMのIC_{50}値で阻害し、PDE6及びPDE11と比較するとそれぞれ700及び14倍、その他のPDEサブタイプと比較すると9000倍以上の選択性を示した[40)]（*in vitro*）。

18.3 肺高血圧症モデルに対する作用

肺高血圧進展抑制作用:モノクロタリン誘発肺高血圧ラットモデルにおいて、タダラフィルは全身血圧に有意な影響を与えることなく、肺動脈圧、右心室圧を有意に抑制した[39)]（*in vivo*）。

延命作用:タダラフィルはモノクロタリン誘発肺高血圧ラットの生存率を有意に改善した[39)]（*in vivo*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

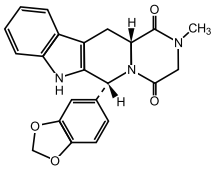
一般的名称：タダラフィル（Tadalafil）［JAN］

化学名：(6*R*, 12a*R*)-6-(1, 3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2, 3, 6, 7, 12, 12a-hexahydropyrazino［1', 2': 1, 6］pyrido［3, 4-*b*］indole-1, 4-dione

分子式：$C_{22}H_{19}N_3O_4$

分子量：389.40

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、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。

分配係数：2.89（1-オクタノール/水系）

22．包装

60錠［10錠（PTP）×6］

23．主要文献

1）Kloner RA, *et al*.:Am J Cardiol. 2003; 92（Suppl）:37M-46M
2）Patterson D, *et al*.:Br J Clin Pharmacol. 2005; 60（5）: 459-468
3）Kloner RA, *et al*.:J Am Coll Cardiol. 2003; 42（10）: 1855-1860
4）社内資料:リトナビル及びケトコナゾールとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.2）
5）社内資料:リファンピシン及びケトコナゾールとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.1）
6）社内資料:ボセンタンとの薬物相互作用（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2.2.3）
7）Kloner RA, *et al*.:J Urol. 2004; 172（5 Pt 1）: 1935-1940
8）Kloner RA, *et al*.:Am J Cardiol. 2003; 92（suppl）: 47M-57M
9）社内資料:ワルファリンとの薬物相互作用（タダラフィル10mg）（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.6）
10）社内資料:ワルファリンとの薬物相互作用（タダラフィル20mg）（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.6）
11）Pomeranz HD, *et al*.:J Neuroophthalmol. 2005; 25（1）: 9-13
12）McGwin G, *et al*.:Br J Ophthalmol. 2006; 90（2）: 154-157
13）Lee AG, *et al*.:Am J Ophthalmol. 2005; 140（4）: 707-708
14）Campbell UB, *et al*.:J Sex Med. 2015; 12（1）: 139-151
15）Gilad R, *et al*.:BMJ. 2002; 325（7369）: 869
16）Striano P, *et al*.:BMJ. 2006; 333（7572）: 785
17）社内資料:アルコールとの薬物相互作用（タダラフィル10mg）（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.9、CTD 2.7.2.2.2.4.7）
18）社内資料:アルコールとの薬物相互作用（タダラフィル20mg）（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.9、CTD 2.7.2.2.2.4.7）
19）Hellstrom WJG, *et al*.:J Urol. 2003; 170（3）: 887-891
20）社内資料:精液特性に及ぼす影響（2007年7月31日承認、CTD 2.7.4.4.3）
21）社内資料:健康成人における反復投与時薬物動態（タダラフィル20mg）（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2）
22）社内資料:健康成人における反復投与時薬物動態（タダラフィル40mg）（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
23）社内資料:肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2.2.5）
24）社内資料:食事の影響（2009年10月16日承認、CTD 2.7.6.2.1）
25）社内資料:蛋白結合（*in vitro*;ラット、イヌ及びヒト血漿）（2007年7月31日承認、CTD 2.6.4.4.3）
26）社内資料:蛋白結合（*in vitro*;ヒト血漿蛋白）（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
27）社内資料:放射性標識体投与時の薬物動態（代謝）（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.3.1.3）
28）社内資料:放射性標識体投与時の薬物動態（排泄）（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.3.1.4）
29）Forgue ST, *et al*.:Br J Clin Pharmacol. 2007; 63（1）: 24-35
30）社内資料:リトナビルとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.3）
31）社内資料:ジゴキシンとの薬物相互作用（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2.2.4）
32）社内資料:タムスロシンとの薬物相互作用（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.1.1.2.5.3）
33）社内資料:経口避妊薬との薬物相互作用（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2.2.2、CTD 2.7.2.2.2.4）
34）社内資料:制酸剤及びH_2受容体拮抗剤との薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.8）
35）社内資料:ミダゾラムとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.5）
36）社内資料:テオフィリンとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.7）
37）社内資料:アムロジピンとの薬物相互作用（2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.10）
38）社内資料:肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験（2009年10月16日承認、CTD 2.7.3.2）
39）Sawamura F, *et al*.:Eur. Heart J. 2008; 29（Suppl 1）: 561
40）Saenz de Tejada I, *et al*.:Int J Impot Res. 2002; 14（Suppl 4）: S20

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

25．保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能又は効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。

25.2 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

アドシルカ®及びAdcirca®は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。

AN
202x 年 x 月作成（第 1 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：36 カ月

日本標準商品分類番号
87219

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

劇薬
処方箋医薬品※

マシテンタン・タダラフィル配合錠

ユバンシ®配合錠

Yuvanci® Combination Tablets

※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

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）

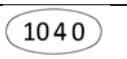
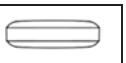
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5 参照］
2.2 重度の低血圧（血圧＜90/50 mmHg）の患者［8.4 参照］
2.3 硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者［1.、10.1 参照］
2.4 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者［10.1 参照］
2.5 強い CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル、ダルナビル含有製剤、クラリスロマイシン、コビシスタット含有製剤、エンシトレルビル）を投与中の患者［10.1、16.7.2(2)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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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
識別コード	MT 1040			

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 10 mg1 日 1 回及びタダラフィル 40 mg1 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 10 mg 及びタダラフィルとして 40 mg）を経口投与する。

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に実施すること。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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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 60 mL/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]

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]

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

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。

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。

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。

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]

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]

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。[1)-3)]	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。
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（レイアタッツ） 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） コビシスタット含有製剤（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（フェノバール等） リファブチン（ミコブティン） [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。

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。[4] 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 メトプロロール 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。[5]	
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。

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。

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。

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］

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。

14. 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。

15. その他の注意

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 10 mg 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。[6] 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。[7]

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。[8]［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。[9]、[10]

(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（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。[11]

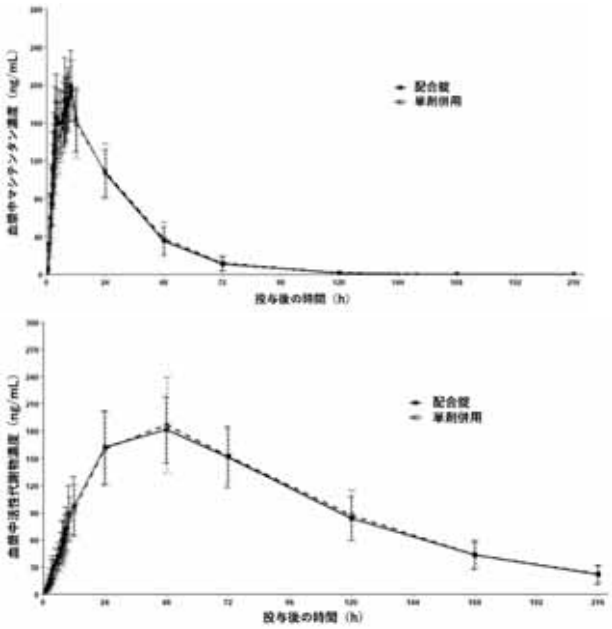
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) マシテンタン

健康成人に、本剤（マシテンタン／タダラフィルとして 10mg／40mg）又はオプスミット錠 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マシテンタンの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った。本剤投与時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは単剤併用時と類似しており、生物学的同等性の基準を満たす製剤である。[12]（外国人データ）



健康成人に本剤（配合錠）又はオプスミット錠 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マシテンタンの活性代謝物の血漿中濃度推移

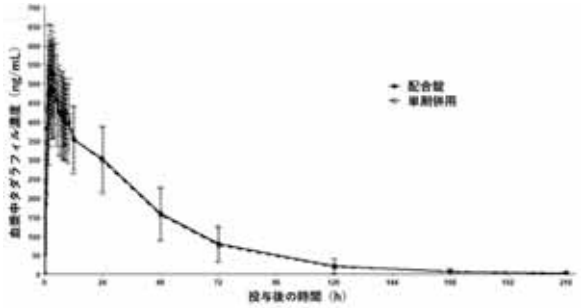
健康成人に本剤（配合錠）又はオプスミット錠 10mg 及びタダラフィル 40mg（単剤併用）を空腹時に単回投与したときの血漿中マシテンタン及びマシテンタンの活性代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）			
	マシテンタン		活性代謝物	
	配合錠 (34 例)	単剤併用 (34 例)	配合錠 (34 例)	単剤併用 (34 例)
t_{max}（h）	10.0 (2.48-10.2)	10.0 (3.55-12.0)	48.0 (24.0-72.0)	48.0 (24.0-72.0)
C_{max}（ng/mL）	210 (39.7)	206 (32.6)	187 (36.4)	191 (51.2)
AUC_{∞}（ng・h/mL）	5934 (1384) (33 例)	5903 (1490) (33 例)	22638 (5688) (33 例)	22500 (5222) (33 例)
$t_{1/2}$（h）	13.9 (2.87) (33 例)	14.6 (2.67) (33 例)	50.7 (9.99) (33 例)	49.4 (6.92) (33 例)

(2) タダラフィル

健康成人に、本剤（マシテンタン／タダラフィルとして 10mg／40mg）又はオプスミット錠 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タダラフィル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った。本剤投与時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは単剤併用時と類似しており、生物学的同等性の基準を満たす製剤である。[12]（外国人データ）



健康成人に本剤（配合錠）又はオプスミット錠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タダラフィルの血漿中濃度推移

健康成人に本剤（配合錠）又はオプスミット錠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血漿中タダラフィルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）	
	配合剤（34例）	単剤併用（34例）
t_{max}（h）	3.00（1.00-24.0）	2.50（1.00-7.00）
C_{max}（ng/mL）	545（143）	610（120）
AUC_{∞}（ng・h/mL）	20733（7511）（33例）	20913（7174）（33例）
$t_{1/2}$（h）	22.8（7.76）（33例）	22.7（7.26）（33例）

16.2 吸収
16.2.1 食事の影響
（1）マシテンタン

健康成人16例に本剤を空腹時又は食後に単回投与したとき、空腹時と比較して、食後投与時のマシテンタン及びマシテンタンの活性代謝物のAUC_{∞}及びC_{max}は同程度であった。[12]（外国人データ）

（2）タダラフィル

健康成人16例に本剤を空腹時又は食後に単回投与したとき、空腹時と比較して、食後投与時のタダラフィルのAUC_{∞}は同程度であったが、C_{max}は45%増加した。[12]（外国人データ）

16.3 分布
16.3.1 血漿蛋白結合率
（1）マシテンタン

血漿蛋白結合率は、マシテンタンは99%以上、マシテンタンの活性代謝物は99.5%であり、主にアルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合する。[13]

（2）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α1-酸性糖蛋白と結合する。

16.4 代謝
16.4.1 マシテンタン
健康成人6例に^{14}C-マシテンタン10mgを単回経口投与した時、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。[14]（外国人データ）

マシテンタンの主要な代謝はCYP酵素、主にCYP3A4及びCYP2Cファミリー（CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19）による。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。[10.参照]

16.4.2 タダラフィル
健康成人6例に^{14}C-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。（外国人データ）

16.5 排泄
16.5.1 マシテンタン
健康成人6例に^{14}C-マシテンタン10mgを単回経口投与した時、投与後14日間までの放射能回収率は、尿中49.7%、糞中23.9%であった。尿中にマシテンタン及びマシテンタンの活性代謝物は排泄されなかった。[14]（外国人データ）

16.5.2 タダラフィル
健康成人6例に^{14}C-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60.5%、尿中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。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 肝機能障害患者
（1）マシテンタン

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時、マシテンタン及びマシテンタンの活性代謝物の$AUC_{0-\infty}$は肝障害患者で健康成人の66～94%であったが、$t_{1/2}$は健康成人と肝障害患者で変わらなかった。[15]（外国人データ）［9.3参照］

（2）タダラフィル

健康成人8例及び肝障害患者25例[注2)]にタダラフィル10mg[注1)]を単回経口投与したとき、軽度肝障害患者（Child-Pugh class A）と中等度肝障害患者（Child-Pugh class B）の$AUC_{0-\infty}$は健康成人とほぼ同様であった。[16]（外国人データ）［9.3参照］

注1）本剤の承認用量は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）である。

注2）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 class A）、n=8：中等度肝障害（Child-Pugh class B）、n=8：重度肝障害（Child-Pugh class C）、n=1。

16.6.2 腎機能障害患者
（1）マシテンタン

健康成人8例及び重度腎障害患者（CLcr＝15～29mL/分）8例にマシテンタン10mgを単回経口投与した時、マシテンタンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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。[15]（外国人データ）［9.2参照］

（2）タダラフィル

健康成人12例、軽度腎障害患者（CL_{cr}=51～80mL/min）8例、中等度腎障害患者（CL_{cr}=31～50mL/min）8例にタダラフィル5mg及び10mg[注1)]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100%及び20～30%増加した。[16]（外国人データ）

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[注1)]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。[16]（外国人データ）［9.2参照］

16.6.3 高齢者
（1）マシテンタン

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。肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン10mgを24週間経口投与した時、年齢の増加に伴いマシテンタン及びマシテンタンの活性代謝物のトラフ時血漿中濃度が高くなる傾向が認められた。[17]（外国人データ）［9.8参照］

（2）タダラフィル

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[注1)]を単回経口投与したとき、C_{max}は高齢者と若年者とでほぼ同様であったが、高齢者の$AUC_{0-\infty}$は若年者に比べ約25%高値であった。[16]（外国人データ）［9.8参照］

16.7 薬物相互作用
16.7.1 マシテンタン
（1）ワルファリン

健康成人 14 例に、マシテンタン 10mg とワルファリン 25mg を併用投与した時、マシテンタンの薬物動態にワルファリンは影響を与えなかった。また、マシテンタンはワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった。[18]（外国人データ）

(2) シルデナフィル

健康成人 12 例に、マシテンタン 10mg とシルデナフィル 20mg を併用投与した時、マシテンタンの薬物動態にシルデナフィルは影響を与えなかった。また、マシテンタンはシルデナフィルの薬物動態に影響を与えなかった。[19]（外国人データ）

(3) ケトコナゾール

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、$AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に増加した。活性代謝物の C_{max} は 51%、$AUC_{0-\infty}$は 26%減少し、t_{max} は 48 時間から 72 時間に延長した。[20]（外国人データ）

(4) シクロスポリン

健康成人 10 例に、マシテンタン 10mg 反復投与時にシクロスポリン 100mg を併用した結果、マシテンタンの AUC_{τ} 及び C_{trough} はそれぞれ 10%及び 38%増加したが、活性代謝物の AUC_{τ} 及び C_{trough} に対する影響は認められなかった。[21]（外国人データ）

(5) リファンピシン

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_{τ} 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_{τ} に対する影響は認められなかった。[21]（外国人データ）［2.6、10.1 参照］

(6) 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。［10.2 参照］

16.7.2 タダラフィル

(1) 経口ケトコナゾール

健康成人 12 例にケトコナゾール 400mg（1 日 1 回経口投与、国内未発売）とタダラフィル 20mg[注1)] を併用投与したとき、タダラフィルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 312%及び 22%増加した。（外国人データ）

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[注1)] を併用投与したとき、タダラフィルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ 107%及び 15%増加した。（外国人データ）

(2) リトナビル

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[注1)] 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、$AUC_{0-\infty}$は 32%増加した。（外国人データ）

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[注1)] 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、$AUC_{0-\infty}$は 124%増加した。（外国人データ）［2.5、10.1 参照］

(3) ボセンタン

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} は本剤を単独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} は本剤を単独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、本剤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。（外国人データ）［10.2 参照］

(4) ジゴキシン

健康成人 20 例にジゴキシン 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、本剤によるジゴキシンの 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。（外国人データ）

(5) α 遮断剤

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[注1)] 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。（外国人データ）

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[注1)] 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。（外国人データ）［10.2 参照］

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[注1)] 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。（外国人データ）

健康成人 39 例にタムスロシン 0.4mg とタダラフィル 5mg[注1)] 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。（外国人データ）

(6) 経口避妊薬

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。タダラフィル併用投与時とプラセボ併用投与時でレボノルゲストレルの血漿中濃度に統計学的に有意な差は認められなかった。（外国人データ）

(7) その他の薬剤

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[注1)]）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[注1)]）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。（外国人データ）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 AC-077A301 試験（A DUE 試験）（国際共同第 III 相試験）

肺動脈性肺高血圧症患者 186 例（日本人患者 8 例を含む）を対象に、マシテンタン 10 mg 単剤及びタダラフィル 40 mg 単剤それぞれに対する本剤の有効性及び安全性を比較した、多施設共同、ランダム化、二重盲検実薬対照、並行群間試験を実施した。ベースライン時に服用している ERA 及び PDE5 阻害剤の 1 日総投与量は下表のとおりであった。

ベースライン時の ERA 及び PDE5 阻害剤の規定用量

	薬剤名	1 日総投与量
ERA	マシテンタン	10 mg
	ボセンタン	250 mg
	アンブリセンタン	10 mg
PDE5 阻害剤	タダラフィル	40 mg
	シルデナフィル	60～120 mg[注1)]
	バルデナフィル[注2)]	10 mg

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

主要評価項目である、16 週間の二重盲検投与期間終了（End of Double-Blind Treatment：EDBT）時の肺血管抵抗（PVR）のベースラインからの変化比は、未治療及び ERA 既治療層ではマシテンタン単剤投与群と比較して本剤群で相対的に 29%減少した。また、未治療及び PDE5 阻害剤既治療層ではタダ

ラフィル単剤投与群と比較して本剤群で相対的に 28%減少した。

EDBT 時の PVR のベースラインからの変化

	未治療又は ERA 既治療層		未治療又は PDE5 阻害剤既治療層	
	マシテンタン単剤投与群（35 例）	本剤群（70 例）	タダラフィル単剤投与群（44 例）	本剤群（86 例）
ベースラインの PVR（dyn. sec/cm^5）の平均値（標準偏差）	815.9（401.22）	834.3（630.93）	802.1（551.98）	884.7（640.34）
EDBT 時のベースラインからの変化量（dyn. sec/cm^5）の平均値（標準偏差）	−162.0（240.33）	−370.5（428.79）	−180.8（237.46）	−384.5（396.24）
EDBT 時のベースラインからの変化比（幾何平均値）	0.77	0.55	0.78	0.56
治療効果（調整 95%信頼区間）注 3)		0.71（0.61, 0.82）		0.72（0.64, 0.80）
調整両側 p 値注 4)		<0.0001		<0.0001

注 3) EDBT 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共分散分析を、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（調整済み繰返し 95%CI）］及び p 値を算出した。

注 4) 有意水準 5%（両側）、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。

主な副次評価項目である EDBT 時の 6 分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの変化量は、各単剤投与群と比較して本剤群で改善傾向が認められた。[22)]

EDBT 時の 6MWD のベースラインからの変化

	未治療又は ERA 既治療層		未治療又は PDE5 阻害剤既治療層	
	マシテンタン単剤投与群（35 例）	本剤群（70 例）	タダラフィル単剤投与群（44 例）	本剤群（86 例）
ベースラインの 6MWD（m）の平均値（標準偏差）	347.2（88.82）	354.3（103.49）	361.8（70.44）	351.0（98.85）
EDBT 時のベースラインからの変化量（m）の平均値（標準偏差）	38.5（70.42）	52.9（88.23）	15.9（45.04）	43.4（78.03）
治療効果（調整 95%信頼区間）注 5)		16.04（−17.0, 49.08）		25.37（−0.93, 51.59）

注 5) 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 を共変量とした共分散分析を、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（調整済み繰返し 95%CI）］を算出した。

本剤を投与された 185 例中 69 例（37.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 19 例（10.3%）、浮腫/体液貯留 17 例（9.2%）、貧血 12 例（6.5%）、悪心 7 例（3.8%）、鼻閉 7 例（3.8%）、筋肉痛 6 例（3.2%）、呼吸困難 5 例（2.7%）、低血圧 5 例（2.7%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

マシテンタンはエンドセリン（ET）$_A$ 及び ET_B 受容体に対して拮抗作用を示し、^{125}I-ET-1 結合に対する IC_{50} 値（平均値 ± 標準誤差）はそれぞれ 0.49 ± 0.07nM 及び 391 ± 49nM であった。活性代謝物もマシテンタンと同様の拮抗作用を示し、その IC_{50} 値はそれぞれ 3.4 ± 0.20nM 及び 987 ± 92nM であった。[23)、24)]

タダラフィルは、肺血管系における主要な cGMP 分解酵素である PDE5 を選択的に阻害し、cGMP 濃度を増加させることで、肺血管平滑筋の弛緩及び肺血管の拡張を誘導する。

18.2 血管に対する作用

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 pA_2 値はそれぞれ 7.6 ± 0.2（ET_A 受容体）及び 5.9 ± 0.2（ET_B 受容体）であった。[23)]

18.3 PDE5 阻害作用

タダラフィルは、ヒト遺伝子組み換え PDE5 を約 1nM の IC_{50} 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 9000 倍以上の選択性を示した。[25)]

18.4 肺高血圧症モデルに対する作用

低酸素/Sugen-5416 誘発性肺高血圧症モデルラットにマシテンタン及びタダラフィルを併用投与すると、それぞれを単独で投与した場合と比較し、平均肺動脈圧の低下の増強が認められた。[26)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 マシテンタン

一般的名称： マシテンタン（Macitentan）

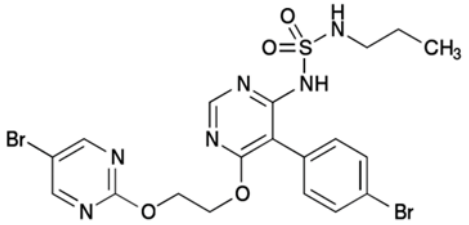
化学名：*N*-[5-(4-Bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}pyrimidin-4-yl]-*N*'-propylsulfuric diamide

分子式：$C_{19}H_{20}Br_2N_6O_4S$

分子量：588.27

性状： 白色の結晶性の粉末である。ジクロロメタンに極めて溶けやすく、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けやすく、アセトン、アセトニトリル及び酢酸エチルにやや溶けやすく、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。

化学構造式：



19.2 タダラフィル

一般的名称：タダラフィル（Tadalafil）

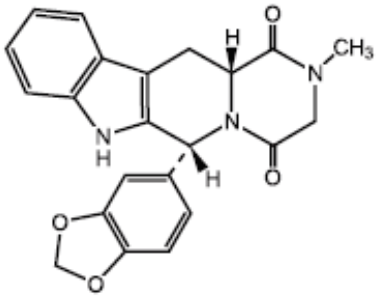
化学名：(6*R*,12*aR*)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole-1,4-dione

分子式：$C_{22}H_{19}N_3O_4$

分子量：389.40

性状：白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、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。
化学構造式：



分配係数：2.89（1-オクタノール/水系）

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。

21. 承認条件

22. 包装
30錠［10錠（ブリスター）×3］

23. 主要文献

1) Kloner RA, et al.:Am J Cardiol. 2003; 92 (Suppl) :37M-46M
2) Patterson D, et al.:Br J Clin Pharmacol. 2005; 60 (5) : 459-468
3) Kloner RA, et al.:J Am Coll Cardiol. 2003; 42 (10) : 1855-1860
4) Kloner RA, et al.:J Urol. 2004; 172 (5 Pt 1) : 1935-1940
5) Kloner RA, et al.:Am J Cardiol. 2003; 92 (suppl) : 47M-57M
6) Pomeranz HD, et al.:J Neuroophthalmol. 2005; 25 (1) : 9-13
7) Lee AG, et al.:Am J Ophthalmol. 2005; 140 (4) : 707-708
8) Campbell UB, et al.: J Sex Med. 2015; 12 (1) : 139-151
9) Gilad R, et al.: BMJ. 2002; 325 (7369) : 869
10) Striano P, et al.: BMJ. 2006; 333 (7572) : 785
11) Hellstrom WJG, et al.: J Urol. 2003; 170 (3) : 887-891
12) 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）（2024年xx月xx日承認、CTD2.7.1.2.1）
13) 社内資料：血漿タンパク結合及び赤血球中への移行の検討（オプスミット錠：2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3）
14) Bruderer S, et al. : Xenobiotica. 2012; 42: 901-910
15) Sidharta PN, et al. : J Clin Pharmacol. 2014; 54 (3) : 291-300
16) Forgue ST, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2007; 63 (1) : 24-35
17) 社内資料：血漿中濃度に及ぼす年齢の影響（オプスミット錠：2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3）
18) 社内資料：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（オプスミット錠：2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
19) 社内資料：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（オプスミット錠：2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
20) Atsmon J, et al. : Clin Pharmacokinet. 2013; 52 (8) : 685-692
21) Bruderer S, et al. : AAPS J. 2012; 14: 68-78
22) 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）（2024年xx月xx日承認、CTD2.7.3.2.2）
23) 社内資料：ET受容体へのET-1結合阻害試験（オプスミット錠：2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1）
24) Iglarz M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2008; 327: 736-745
25) 山口高史, 他. : 日薬理誌. 2008; 131: 469-477
26) 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（2024年xx月xx日承認、CTD2.6.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

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

26.2 販売提携先

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案） 2
1.8.1.2 効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠 2
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 4

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

(1) 効能・効果（案）

肺動脈性肺高血圧症

(2) 用法・用量（案）

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。

1.8.1.2 効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠

マシテンタン／タダラフィル配合錠（以下，本配合剤）の効能・効果（案）及び用法・用量（案）は，マシテンタン及びタダラフィルの既承認の効能・効果及び用法・用量，並びに外国人健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（67896062PAH1006 試験）及び肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象とした国際共同第 III 相試験（A DUE 試験）の結果に基づき設定した。

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・用量は，それぞれ，通常 1 日 1 回 10 mg 及び 40 mg であり，日本及び海外で同一である。

1.8.1.2.1 生物学的同等性

【2.5.2.3】

67896062PAH1006 試験では，本配合剤を投与，又はマシテンタン及びタダラフィルの各単剤を併用投与したときのマシテンタン及びタダラフィルの生物学的同等性を評価した。

67896062PAH1006 試験の結果，本配合剤はマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg を各単剤として併用投与したときと生物学的に同等であることが示された。

1.8.1.2.2 食事の影響

【2.5.2.4】

67896062PAH1006 試験では，本配合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した。67896062PAH1006 試験の結果，本配合剤投与後のマシテンタン及びタダラフィルの 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。

1.8.1.2.3 有効性及び安全性の結果

A DUE 試験では，PAH 患者を対象に，マシテンタン 10 mg 単剤投与群及びタダラフィル 40 mg 単剤投与群それぞれに対する本配合剤群の有効性及び安全性を評価した。

治験薬の投与方法は，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・用量に基づき設定し，16 週間の二重盲検投与期及び 24 カ月間のオープンラベル投与期に 1 日 1 回経口投与した。なお，二重盲検投与期及びオープンラベル投与期の治験薬の初回投与から 2 週間をタダラフィルの漸増投与期間とした。漸増投与期間の投与方法の詳細は【2.5.4.1】に示した。

<u>有効性の結果</u>

【2.5.4.6】

全体集団では，有効性主要評価項目である EDBT 時の PVR 変化比について，マシテンタン及びタダラフィルの各単剤投与に対する本配合剤投与の優越性が示された。有効性副次評価項目である EDBT 時の 6MWD 変化では，各単剤投与に対する本配合剤投与の優越性は示されなかったものの，数値上の改善傾向が認められた。

日本人集団の EDBT 時の PVR 変化比は，各単剤投与群と比較して本配合剤群で改善していた。

<u>安全性の結果</u>

【2.5.5.7】

本配合剤群で認められた有害事象は，PAH 患者で既に確認されている合併症，並びにマシテンタン及びタダラフィルの各単剤療法の安全性プロファイルと同様であり，臨床的に管理可能であった。また，本配合剤の長期投与時を含め，いずれの投与時期についても，新たな安全性の懸念は認められなかった。

さらに，日本人特有の安全性の懸念は認められなかった。

1.8.1.2.4　結論

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・用量は，それぞれ，通常 1 日 1 回 10 mg 及び 40 mg であり，日本及び海外で同一である。

67896062PAH1006 試験の結果から，本配合剤はマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の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，A DUE 試験の結果から，本配合剤の PAH 患者に対する良好な有効性及び安全性が示され，全体集団と日本人集団の間で有効性及び安全性の結果に明確な差は認められなかった。

以上より，本配合剤の日本人に対する効能・効果（案）を「肺動脈性肺高血圧症」とし，用法・用量（案）を「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。」とした。

また，67896062PAH1006 試験の結果から，本配合剤投与後のマシテンタン及びタダラフィルの 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。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	アドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。
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＜90/50 mmHg）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	2.1：オプスミット錠の添付文書に準じて設定した。 2.2：CCDS に基づき，本配合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：アドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。 2.5，2.6，2.8：オプスミット錠及びアドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。 2.9：一般的な注意事項として設定した。 [redacted]

使用上の注意（案）	設定根拠
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 10 mg1 日 1 回及びタダラフィル 40 mg1 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。	5.1，5.3：本配合剤の主たる使用方法として，両単剤の併用療法からの切替え又は各単剤療法からの治療強化を目的とした切替えが想定されることから設定した。 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要否を検討することを記載した。 5.4：国際共同第 III 相試験において 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配合剤の有効性及び安全性は評価できていないものの，本配合剤の薬物動態は両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，本配合剤は 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（2022 ESC/ERS）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 PDE5i，ERA に加え，プロスタサイクリン IV/SC による併用治療を考慮すべきとされている。

使用上の注意（案）	設定根拠
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に実施すること。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]	8.1～8.4：オプスミット錠の添付文書に準じて設定した。 8.5～8.8：アドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **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］	9.1.1：オプスミット錠の添付文書に準じて設定した。 9.1.2：アドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。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 AC-077A301 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添付文書に準じて設定した。 9.1.4～9.1.10：アドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。
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 60 mL/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］	9.2.1：アドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。 9.2.2：日本ではアドシルカ錠の添付文書において，軽度又は中等度の腎障害のある患者では 1 日 1 回 20 mg を投与することと規定されていることから，本配合剤の国際共同第 III 相試験ではクレアチニンクリアランスが<60 mL/分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配合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。

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	9.3.1：オプスミット錠及びアドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。 9.3.2：日本ではアドシルカ錠の添付文書において，軽度又は中等度の肝障害のある患者では 1 日 1 回 20 mg を投与することと規定されている。 本配合剤の国際共同第 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配合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。
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	オプスミット錠の添付文書に準じて設定した。
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。	オプスミット錠の添付文書に準じて設定した。
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。	オプスミット錠の添付文書に準じて設定した。
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。	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。
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］	高齢者における一般的な注意喚起として設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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］</td><td>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。[1)-3)]</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>sGC刺激剤
リオシグアト（アデムパス）
［2.4 参照］</td><td>併用により、血圧低下を起こすおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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（レイアタッツ）
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）
コビシスタット含有製剤（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］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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（フェノバール等）
リファブチン（ミコブティン）
［2.6、16.7.1(5)参照］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>

</td><td>オプスミット錠及びアドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

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。[4] 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 メトプロロール 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。[5]	
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。

オプスミット錠及びアドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。

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。

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。

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、月経過多、持続勃起症、

CCDS，オプスミット錠及びアドシルカ錠の添付文書に基づいて本配合剤の副作用を特定し，以下の試験における関連ありの有害事象発現状況を元に発現頻度を算出した。

・AC-077A301試験（A DUE試験）（国際共同第III相試験）

[redacted]

使用上の注意（案）	設定根拠

			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］

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。

オプスミット錠及びアドシルカ錠の添付文書に基づいて設定した。

14. 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。

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。

15. その他の注意 **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 10 mg 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。[6] 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。[7] 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（T1/2）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。[8] ［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。[9、10] (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	15.1.1，15.2.1：オプスミット錠の添付文書に準じて設定した。 15.1.2，15.2.2：アドシルカ錠の添付文書に準じて設定した。 15.1.3：国際共同第 III 相試験の二重盲検投与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配合剤群で高かった。このような事象を発現した被験者のほとんどは 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 に準じて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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（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。[11]	

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　マシテンタン

1.9.1.1　医薬品一般的名称（JAN）

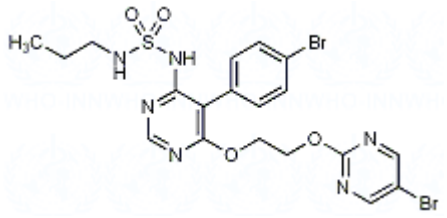
マシテンタンの一般的名称（JAN）については，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発 0812 第 5 号）により定められた（登録番号：24-2-B9）。

JAN	（日本名）	マシテンタン
	（英名）	Macitentan
化学名	（日本名）	*N*-[5-(4-ブロモフェニル)-6-{2-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ]エトキシ}ピリミジン-4-イル]-*N*’-プロピル硫酸ジアミド
	（英名）	*N*-[5-(4-Bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}pyrimidin-4-yl]-*N*’-propylsulfuric diamide

1.9.1.2　国際一般名（INN）

INN：macitentan（r-INN List 61，WHO Drug Information Vol. 23, No.1, 2009 及び r-INN List 68, WHO Drug Information Vol. 26, No.3, 2012）

1.9.1.3　構造式



1.9.2　タダラフィル

1.9.2.1　医薬品一般的名称（JAN）

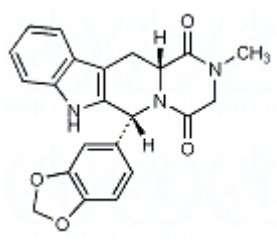
タダラフィルの一般的名称（JAN）については，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発第 0623001 号）により定められた（登録番号：16-3-B5）。

JAN	（日本名）	タダラフィル
	（英名）	Tadalafil
化学名	（英名）	(6*R*,12a*R*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole-1,4-dione

1.9.2.2　国際一般名（INN）

INN：tadalafil（r-INN List 47，WHO Drug Information Vol. 16, No.1, 2002）

1.9.2.3　構造式



1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

マシテンタン

マシテンタンの製剤であるオプスミット錠 10 mg は，原体及び製剤いずれも劇薬に指定されている。

タダラフィル

タダラフィルの製剤であるアドシルカ錠 20 mg は，毒薬・劇薬の指定は受けていない。

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

化学名・別名	
構造式	
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：マシテンタン及びタダラフィル 製剤：ユバンシ配合錠（1 錠中マシテンタン 10 mg／タダラフィル 40 mg 含有）
毒性	マシテンタンとタダラフィルの併用投与による毒性試験は実施されていない。
副作用	副作用発現割合 69/185 例（37.3%）[日本を含む国際共同第 III 相試験（AC-077A301 試験） ※Combination safety set，カットオフ日：2023 年 4 月 28 日 副作用の種類　例数 頭痛　19 末梢性浮腫　10 鼻閉　7 悪心　7 ヘモグロビン減少　6 末梢腫脹　6 筋肉痛　6
会社	ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.S 原薬			
3.2.S.1 一般情報			
	該当資料なし		
3.2.S.1.1 名称			
	該当資料なし		
3.2.S.1.2 構造			
	該当資料なし		
3.2.S.1.3 一般特性			
	該当資料なし		
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1 製造業者			
	Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール			
	該当資料なし		
3.2.S.2.3 原材料の管理			
	該当資料なし		
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理			
	該当資料なし		
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価			
	該当資料なし		
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯			
	該当資料なし		
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明			
	該当資料なし		
3.2.S.3.2 不純物			
	該当資料なし		
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法			
	Specifications	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）			
	Analytical procedures	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	Validation of Analytical Procedure - Var Technique	社内資料	評価資料
	HPLC Method for the Determination of Impurities [redacted] in Tadalafil	社内資料	評価資料
	Verification of the HPLC Method for the Determination of Related Substances in Tadalafil	社内資料	評価資料
	HPLC Method for the Determination of Assay of Tadalafil	社内資料	評価資料
	[redacted] Gas Chromatography Method for the Determination of Residual Solvents [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] in Tadalafil	社内資料	評価資料
	[redacted] Gas Chromatography Method for the Determination of Residual Solvent [redacted] in Tadalafil	社内資料	評価資料
	HPLC Method for the Determination of Related Substances in Tadalafil-Stability Indicating	社内資料	評価資料
	HPLC Method for the Determination of assay in Tadalafil- Stability Indicating	社内資料	評価資料
	HPLC Method for the Determination of Impurities [redacted] in Tadalafil - in house	社内資料	評価資料
	HPLC Method for the Determination of Related Substances and Assay in Tadalafil (in-house) - Stability Indicating	社内資料	評価資料
	[redacted] - ValidationMethod for the Carryover of [redacted] in Tadalafil	社内資料	評価資料
	Overview - update	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted]	社内資料	評価資料
	HPLC Method for the Determination of [redacted] in Tadalafil	社内資料	評価資料
	HPLC Method for the Determination of [redacted] in Tadalafil - Stability	社内資料	評価資料
	Validation of Analytical Procedure - Var Technique	社内資料	評価資料
	Validation of Analytical Procedure - Var Technique	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4 ロット分析			
	Batch Analyses	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性			
	Justification of Specifications	社内資料	評価資料
	Justification of Specifications 2	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Reference Standards or Materials	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系			
	Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論			
	Stability Summary and Conclusions	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3 安定性データ			
	Stability Data	社内資料	評価資料
	Attachment 1 - Stability Data - [redacted]	社内資料	評価資料
2.3.P 製剤			
2.3.P.1 製剤及び処方			
	Description and Composition of the Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1 製剤成分			
	3.2.P.2.1.1 Drug Substance	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.1.2 Excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2 製剤			
	3.2.P.2.2.1 Formulation Development	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.2.2 Overages	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties	社内資料	評価資料
	Dissolution Method Development - macitentan - [redacted]	社内資料	評価資料
	Dissolution Method Development - tadalafil - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯			
	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4 容器及び施栓系			
	3.2.P.2.4 Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴			
	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性			
	該当資料なし		
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1 製造者			
	Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2 製造処方			
	Batch Formula	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール			
	Flowchart	社内資料	評価資料
	Description	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理			
	Controls of Critical Steps and Intermediates	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価			
	Process Validation	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法			
	Specifications - Compendial	社内資料	評価資料
	Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）			
	該当資料なし		
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	Identification - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性			
	Justification of Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤			
	Excipients of Human or Animal Origin	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6 新規添加剤			
	該当資料なし		
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法			
	Specification(s) - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）			
	[redacted] - 10/40 mg - [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted] - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - 10/40 mg - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	[redacted] - 10/40 mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	Dissolution macitentan - 10/40 mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	Dissolution tadalafil - 10/40 mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - 10/40 mg - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4 ロット分析			
	Batch Analyses	社内資料	評価資料
	Batch Analyses - 10/40 mg - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5 不純物の特性			
	Characterisation of Impurities	社内資料	評価資料
	Nitrosamine Risk Assessment - [redacted]	社内資料	評価資料
	Elemental Impurity Risk Assessment - 10/40 mg - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性			
	Justification of Specification(s) - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質			
	Reference Standards or Materials	社内資料	評価資料
	COA for Reference Standard [redacted]	社内資料	評価資料
	COA for Reference Standard [redacted] Lot [redacted]	社内資料	評価資料
	COA for Reference Standard [redacted] Lot [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系			
	Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論			
	Stability Summary and Conclusion	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3 安定性データ			
	Registration Stability - 10/40 mg - blister - [redacted]	社内資料	評価資料
	Forced Degradation Study - 10/40 mg - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.A その他			
3.2.A.1 製造施設及び設備			
	該当資料なし		
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価			
	TSE-BSE Statement - 10/40 mg	社内資料	評価資料
3.2.A.3 添加剤			
	該当資料なし		
3.2.R 各極の要求資料			
	該当資料なし		
3.3 参考文献			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	Study Report B-16.026: Macitentan, tadalafil and their combination: Effects on pulmonary arterial blood pressure, systemic arterial blood pressure and heart rate in conscious hypoxia/sugen-induced pulmonary hypertensive rats	社内資料	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.1.3 安全性薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし		
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
	該当資料なし		
4.2.2.2 吸収			
	該当資料なし		
4.2.2.3 分布			
	該当資料なし		
4.2.2.4 代謝			
	該当資料なし		
4.2.2.5 排泄			
	該当資料なし		
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
	該当資料なし		
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.3 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			
	該当資料なし		
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.6 局所刺激性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.7 その他の試験			
	該当資料なし		
4.3 参考文献			
4.3.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.2 全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
5.3.1.2.1-1	Single-center, Open-label, Single-dose, 2-period, Randomized, Crossover Phase 1 Study to Demonstrate Bioequivalence of Tadalafil Administered as a Fixed Dose Combination Formulation of Macitentan/Tadalafil (10 mg/40 mg) and as the Free Combination of 10 mg Macitentan (Opsumit®) and 40 mg Tadalafil (Adcirca®), and to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Fixed Dose Formulation of Macitentan/Tadalafil (10 mg/40 mg) in Healthy Adult Participants (Interim Clinical Study Report)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： 67896062PAH1006	評価資料	無
5.3.1.2.1-2	Single-center, Open-label, Single-dose, 2-period, Randomized, Crossover Phase 1 Study to Demonstrate Bioequivalence of Tadalafil Administered as a Fixed Dose Combination Formulation of Macitentan/Tadalafil (10 mg/40 mg) and as the Free Combination of 10 mg Macitentan (Opsumit®) and 40 mg Tadalafil (Adcirca®), and to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Fixed Dose Formulation of Macitentan/Tadalafil (10 mg/40 mg) in Healthy Adult Participants (Final Clinical Study Report)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： 67896062PAH1006	評価資料	有
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF ACT-064992 AND ITS METABOLITE ACT-132577 IN HUMAN PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料： BA-13.225	参考資料	無
5.3.1.4.2	SUPPLEMENTARY VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF ACT-064992 AND ITS METABOLITE ACT-132577 IN HUMAN PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料： BA-14.033	参考資料	無
5.3.1.4.3	Validation of determination of tadalafil in plasma samples of subjects	ヤンセンファーマ社内資料： 316B14-Val	参考資料	無
5.3.1.4.4	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF MACITENTAN AND ACT-132577 IN HUMAN EDTA PLASMA SAMPLES BY LC MS/MS BY LC-MS/MS ([redacted]	ヤンセンファーマ社内資料： BA13063	評価資料	無
5.3.1.4.5	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF TADALAFIL IN HUMAN EDTA PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS ([redacted])	ヤンセンファーマ社内資料： BA13320	評価資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
	該当資料なし			
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1-1	Prospective, multi-center, double-blind, randomized, active-controlled, triple-dummy, parallel-group, group-sequential, adaptive Phase 3 clinical study to compare the efficacy and safety of macitentan and tadalafil monotherapies with the corresponding fixed dose combination in subjects with pulmonary arterial hypertension (PAH), followed by an open-label treatment period with macitentan and tadalafil fixed dose combination therapy(16-Week Double-Blind Period)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：AC-077A301	評価資料	有
5.3.5.1.1-2	Macitentan/Tadalafil Fixed Dose Combination Tablet for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension 120-Day Safety Update (120DSU)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：AC-077A301_120DSU	評価資料	有
5.3.5.2 非対照試験報告書				
	該当資料なし			
	該当資料なし			
5.3.5.4 その他の試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6.1	Macitentan/Tadalafil FDC Periodic Benefit Risk Evaluation Report		-	-

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
5.3.7.1.1	症例一覧表（試験番号：67896062PAH1006）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：67896062PAH1006	評価資料	無
5.3.7.1.2	症例一覧表（試験番号：AC-077A301）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：AC-077A301	評価資料	無
5.3.7.1.3	症例一覧表（試験番号：AC-077A301_120DSU）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：AC-077A301_120DSU	評価資料	無
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表				
5.3.7.2.1	副作用一覧表（試験番号：67896062PAH1006）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：67896062PAH1006	評価資料	無
5.3.7.2.2	副作用一覧表（試験番号：AC-077A301）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：AC-077A301	評価資料	無
5.3.7.2.3	副作用一覧表（試験番号：AC-077A301_120DSU）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：AC-077A301_120DSU	評価資料	無
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				
5.3.7.3.1	重篤な有害事象一覧表（試験番号：67896062PAH1006）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：67896062PAH1006	評価資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象一覧表（試験番号：AC-077A301）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：AC-077A301	評価資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象一覧表（試験番号：AC-077A301_120DSU）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：AC-077A301_120DSU	評価資料	無
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表				
5.3.7.4.1	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：67896062PAH1006）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：67896062PAH1006	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：AC-077A301）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：AC-077A301	評価資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：AC-077A301_120DSU）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：AC-077A301_120DSU	評価資料	無
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				
	該当資料なし			
5.4 参考文献				
5.4.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料	無