目次

2.2 緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ERA	endothelin receptor antagonist（エンドセリン受容体拮抗薬）
ET	endothelin（エンドセリン）
mPAP	mean pulmonary arterial pressure（平均肺動脈圧）
NO	nitric oxide（一酸化窒素）
PAH	pulmonary arterial hypertension（肺動脈性肺高血圧症）
PAWP	pulmonary arterial wedge pressure（肺動脈楔入圧）
PDE5i	phosphodiesterase type 5 inhibitor（ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬）
PGI_2	prostaglandin I_2（プロスタサイクリン）
PH	pulmonary hypertension（肺高血圧症）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PVR	pulmonary vascular resistance（肺血管抵抗）

2.2 緒言

治験成分記号 ACT-064992D（本配合剤）は，マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の 2 種類を有効成分として含有する新医療用配合剤である。マシテンタンはエンドセリン A 及びエンドセリン B 両受容体に対して競合的阻害作用を示す経口デュアル ERA であり，タダラフィルは NO 経路で作用する PDE5i である。いずれも，国内で「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として承認されている。

PH は，mPAP が 25 mmHg 以上の疾患の総称であり，病因や病態により第 1 群から第 5 群に分類される進行性で予後不良の疾患である。このうち，PAWP が 15 mmHg 以下かつ PVR が 3 wood 単位以上の場合は第 1 群の PAH と定義され，国内では指定難病として定められている（JCS 2021）。PAH の治療薬として，1990 年代から肺血管拡張薬が次々と開発され，臨床で使用されるようになった。現在，国内で PAH に対して承認されている肺血管拡張薬は，ET 経路に属する ERA，NO 経路に属する PDE5i 及び可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤，並びに PGI_2 経路に属する PGI_2 製剤，PGI_2 誘導体／誘導体徐放性製剤及び選択的 PGI_2 受容体作動薬である。このような治療選択肢の充実に伴い，PAH 患者の予後は大きく改善してきた。また，作用機序の異なる薬剤の併用療法に関するエビデンスが蓄積されており，国内外の肺高血圧症治療ガイドラインでは併用療法が推奨され，国内ではマシテンタン及びタダラフィルを含む併用療法が PAH 患者に対して実臨床で使用されている（JCS 2021; Humbert 2022）。しかしながら，PAH の併用療法には，服薬錠数の増加／投与レジメンの複雑化や，その普及率のばらつきといった課題がある。

申請者は，マシテンタン及びタダラフィルを含有成分とする配合剤を導入することによって，服薬錠数の削減及び処方の単純化による利便性の向上，並びに併用療法を導入しやすくなることで，PAH 患者の予後改善の一助になる可能性があると考え，本配合剤の開発を進めた。
海外第 I 相試験（67896062PAH1006 試験）では，外国人健康成人被験者を対象に，本配合剤とマシテンタン及びタダラフィルの各単剤の併用投与の生物学的同等性及び本配合剤の PK への食事の影響を評価した。その結果，本配合剤はマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の各単剤の併用投与と生物学的に同等であり，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。国際共同第 III 相試験（AC-077A301 試験，以下，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。その結果，A DUE 試験の全体集団では有効性主要評価項目を達成し，マシテンタン又はタダラフィルの各単剤療法に対する本配合剤の優越性が示された。安全性は PAH 患者で既に確認されている合併症や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，管理可能であった。日本人集団の有効性及び安全性に，全体集団との明らかな違いは認められなかった。また，マシテンタン又はタダラフィルを単剤投与した際の有効性を評価した外部臨床試験［AC-055-307 試験及び PHIRST-1 試験（Galiè 2009; PMDA 2009）］の日本人集団から得られた成績を踏まえると，本配合剤は日本人 PAH 患者に対して A DUE 試験の全体集団と同様の適正なベネフィット・リスクプロファイルが期待できると考えられた。

以上より，申請者は，本配合剤が PAH 患者の治療に対して臨床上有用な選択肢になり得ると考え，「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果（案）とした製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2009 Jun 9;119(22):2894-903.

Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43(38):3618-731.

2016-2017 年度活動合同研究班［日本循環器学会（JCS）等］. 肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）. 2021 年 12 月 23 日更新.

医薬品医療機器総合機構［PMDA］. アドシルカ錠 20 mg 審査結果報告書. 2009 年 9 月 8 日.