目次

2.4.1　非臨床試験計画の概略 3
2.4.1.1　非臨床開発計画 4
2.4.2　薬理試験 5
2.4.3　薬物動態試験 6
2.4.4　毒性試験 7
2.4.4.1　精巣毒性 7
2.4.4.2　冠動脈病変 8
2.4.4.3　その他の毒性所見 9
2.4.5　マシテンタン及びタダラフィルの併用による臨床経験 11
2.4.6　総括及び結論 11
2.4.7　参考文献 12

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容	
AUC	area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	サイクリックグアノシン 1 リン酸
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERA	endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ET	endothelin	エンドセリン
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧（症）
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PDE-5	phosphodiesterase type 5	ホスホジエステラーゼ 5
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.4.1　非臨床試験計画の概略

ACT-064992D（以下，本配合剤）は 10 mg のマシテンタン及び 40 mg のタダラフィルを含有するフィルムコーティング錠である。本概要は，WHO 臨床分類第 1 群の PAH 成人患者の長期治療を目的として開発した本配合剤の非臨床薬理試験を評価したものである。本配合剤は，PAH 治療薬の併用投与を目的とした初めての配合剤であり，より簡便な投与を実現することで，患者の利便性の向上が期待できる。

本配合剤の各成分は，本邦において，マシテンタンはオプスミット®の商品名で，1 日 1 回，10 mg の用法・用量で，タダラフィルはアドシルカ®の商品名で 1 日 1 回，40 mg の用法・用量で PAH に対する経口治療薬として承認されている。

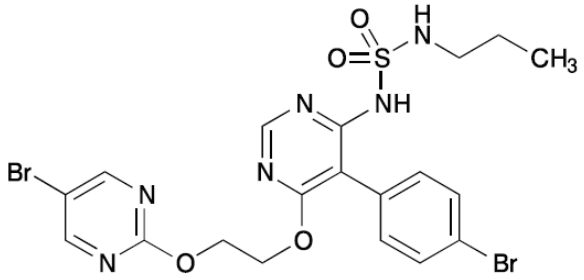
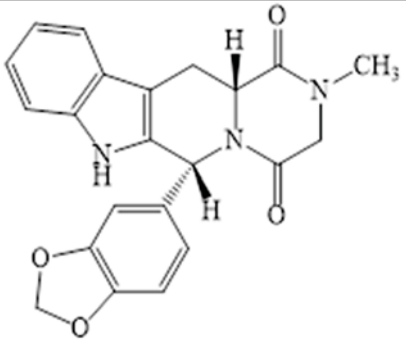
本配合剤はカナダで，2021 年 10 月 14 日に WHO 臨床分類第 1 群の PAH における WHO 機能分類クラス II～III の成人患者の治療薬として承認されている。

マシテンタンは，ET-1 の ET_A 及び ET_B 受容体に対する結合を強力に阻害するデュアル ERA である。ET-1 及びその受容体は，血管収縮，線維化，増殖，肥大及び炎症などの様々な有害な反応に関連している。PAH などの病態では，局所の ET 系が亢進し，血管肥厚や臓器障害に関与している。マシテンタンはヒト肺動脈平滑筋細胞の ET 受容体に高い親和性を示し，ET 受容体を持続的に占有することにより，血管収縮及び平滑筋細胞増殖をもたらす ET を介したセカンドメッセンジャー系の活性化を抑制する。

タダラフィルは，cGMP の分解酵素である PDE-5 の強力かつ選択的な阻害薬である。PAH は血管内皮における一酸化窒素の放出障害が関連しており，その結果，肺血管平滑筋内の cGMP 濃度が低下している。PDE-5 は肺血管系における主要な PDE の一種であり，タダラフィルによる PDE-5 の阻害は cGMP の濃度を増加させ，その結果，肺血管平滑筋細胞の弛緩及び肺血管床の血管拡張を引き起こす。

マシテンタン及びタダラフィルの構造を図 2.4.1-1 に示す。

図 2.4.1-1 マシテンタン及びタダラフィルの構造

マシテンタン（JNJ-67896062; ACT-064992）	タダラフィル（JNJ-10291697）
	
N-[5-(4-ブロモフェニル)-6-[2-[(5-ブロモ-2-ピリミジニル)オキシ]エトキシ]-4-ピリミジニル]-N'-プロピルスルファミド	(6R,12aR)-6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチルピラジノ[1',2':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン
$C_{19}H_{20}Br_2N_6O_4S$	$C_{22}H_{19}N_3O_4$
588.27 g/mol	389.40 g/mol

2.4.1.1　非臨床開発計画

本配合剤の承認申請では，効力を裏付ける試験として，PAH 動物モデルを用いてマシテンタンとタダラフィルを併用投与した試験を実施した。

本配合剤の成分であるマシテンタンの非臨床評価は，「肺動脈性高血圧症」を適応症としたオプスミット錠の承認申請時（2014 年 5 月 26 日，オプスミット 10 mg）に実施されている。もう一つの成分であるタダラフィルの非臨床評価も，「肺動脈性高血圧症」を適応症としたアドシルカ錠（2008 年 8 月 29 日，アドシルカ錠 20 mg）及び「勃起不全」を適応症としたシアリス錠の承認申請時（2005 年 9 月 28 日，シアリス錠 5 mg）に実施されている。また，マシテンタン及び PDE-5 阻害薬であるタダラフィル又はシルデナフィルとの併用はこれまで臨床的に用いられているため，マシテンタンとタダラフィルを併用した追加の非臨床安全性試験は実施していない。

2.4.2　薬理試験

内皮機能障害に伴う全身性高血圧症の 2 種類の動物モデル（Dahl 食塩感受性ラット及び高血圧自然発症ラット）を用いて，マシテンタン及びタダラフィルの併用投与による血行動態に対する相乗的な作用が評価されている（2014 年 5 月 26 日，オプスミット錠 10 mg，CTD 2.6.2.5, 4.2.1.4.1）。これらの全身性高血圧症の動物モデルで得られた血圧降下作用は，同様の血管機能障害（例えば，内皮機能障害，一酸化窒素利用率の低下及び ET-1 の活性化）が観察される Wistar ラットを用いた Sugen-5416/低酸素誘発による PAH モデルおいても認められた（表 2.4.2-1）。このモデルにおいて，マシテンタン及びタダラフィルの併用による過度な全身性血管拡張を伴わずに，各単独投与と比較して肺血行動態の相乗的な改善がもたらされた。

表 2.4.2-1 本配合剤の承認申請で実施したマシテンタンとタダラフィルの併用投与に関する非臨床薬理試験

試験の種類	試験系	投与経路 被験物質 用量	主な所見	記載箇所/ 資料番号
内皮機能障害に伴う PAH モデルにおける肺動脈圧及び全身動脈血圧に対する作用	Wistar ラット，Sugen-5416／低酸素誘発性 PAH	経口投与（単回） マシテンタン 3 mg/kg とタダラフィル 9 mg/kg の併用又は各薬物単独投与 溶媒投与	併用投与より平均 MPAP は最大 26 mmHg 低下し（各単独投与の効果の和に等しい），平均 ABC は −483 mmHg×h（各単独投与の和の 1.4 倍）であり，肺血行動態に対する相乗効果が示された。タダラフィル単独と比較して併用では顕著な MAP 低下が認められなかったことから，併用による末梢血管拡張亢進は起こらなかった。	B-16.026/ 4.2.1.1.1

ABC = MAP の時間下曲線間面積［投与後の MAP とベースラインの対照期間（投与前 24 時間）の経時的な差］;MAP = 平均動脈圧; MPAP = 平均肺動脈圧

マシテンタンとタダラフィルを併用投与した安全性薬理試験は実施していない。各単剤の安全性薬理試験結果は，各単剤療法の承認申請時に提出され，評価されている。安全性薬理試験の主要な所見を 2.4.4.3 項に示す。

2.4.3　薬物動態試験

マシテンタンとタダラフィルを併用投与したときの非臨床薬物動態試験は実施しなかった。一方，マシテンタン又はタダラフィルを単独投与した非臨床薬物動態試験は，それぞれの薬剤の承認申請時に実施している。これらの試験結果並びに各単剤投与及び本配合剤投与での臨床試験の結果【2.7.2.3.3】から，マシテンタンとタダラフィルは互いに薬物動態学的薬物相互作用を示さないと考えられる。マシテンタン及びタダラフィルの試験結果の詳細は，それぞれの申請資料概要，添付文書及び文献を参照すること。

マシテンタン及びタダラフィルの DDI に関連する *in vitro* 試験の主な結果を表 2.4.3-1 に要約する。これらの結果から，併用療法による DDI の可能性を評価した。

表 2.4.3-1 マシテンタン及びタダラフィルに関する *in vitro* 非臨床薬物動態試験の一覧表

試験の種類	マシテンタン	タダラフィル
ヒト血漿タンパク結合	マシテンタン及びその活性代謝物（ACT-132577）の血漿タンパク結合率は 99%以上であった。治療濃度範囲内でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。	タダラフィルの血漿タンパク結合率は 94%であった。治療濃度範囲内でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。
代謝	マシテンタンは，主に CYP3A4 によってスルファミド基が酸化的脱プロピル化を受け，活性代謝物（ACT-132577）が生成する。ACT-132577 はヒト及び毒性試験に用いた動物種の血中に存在し，薬理作用に寄与すると考えられる。 他の代謝経路（CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4 が関与）により薬理活性を持たない代謝物が生成する。	タダラフィルは主に CYP3A4 によってカテコールに代謝され，その後メチル化及び抱合を受け，主要な血中代謝物であるメチルカテコールグルクロニドが生成する。血中代謝物は薬理学的に不活性な代謝物である。
トランスポーター基質	マシテンタンは P-gp の基質ではなく，マシテンタン及び ACT-132577 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではない。	タダラフィルは P-gp の基質である（Higashi 2017）。
CYP 阻害・誘導	マシテンタン及び ACT-132577 は，CYP に対して臨床上問題となる阻害又は誘導作用を示さない。	ダラフィルは *in vitro* で CYP3A4 に対して時間依存的阻害及び誘導作用を示したが，ロバスタチン（CYP3A4 基質）を用いた臨床 DDI 試験では，ロバスタチンと臨床上問題となる DDI を示さなかった（Ring 2005）。
トランスポーター阻害	マシテンタン及び ACT-132577 は治療濃度範囲内において薬物トランスポーターを阻害しない。	タダラフィルは *in vitro* で P-gp を阻害するが（Margelidon-Cozzolino 2018），ジゴキシン（P-gp 基質）を用いた臨床 DDI 試験では，ジゴキシンと臨床上問題となる DDI を示さなかった。

出典: 特に記載がない限り，マシテンタン及びタダラフィルの申請資料概要及び添付文書
CYP＝チトクローム P450，DDI＝薬物相互作用，P-gp＝P-糖タンパク質，OATP＝有機アニオン輸送ポリペプチド

マシテンタン及びタダラフィルは主に CYP3A4 で代謝されるため，本配合剤は強い CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用を避けるべきである。また，CYP2C9 はマシテンタンの代謝に寄与するため，本配合剤は中程度以上の CYP3A4 及び CYP2C9 の二重阻害剤，又は中程度以上の CYP3A4 阻害剤と中程度以上の CYP2C9 阻害剤の両薬剤との併用は避けるべきである。マシテンタン，その活性代謝物（ACT-132577）及びタダラフィルは，臨床の用法・用量では CYP 又はトランスポーターを阻害及び誘導しない。このため，本配合剤は，同様に臨床において CYP 又はトランスポーターを阻害及び誘導せず，他の薬物の薬物動態に影響を及ぼすことはないと考えられる。さらに，上記の *in vitro* プロファイル，並びに各単剤投与及び本配合剤投与での臨床試験におけるマシテンタン，ACT-132577 及びタダラフィルの PK パラメータ【2.7.2.3.3】から，マシテンタンとタダラフィルは互いに薬物動態学的薬物相互作用を起こさないと考えられる。

2.4.4　毒性試験

マシテンタン及びタダラフィルの併用療法はこれまで臨床的に用いられているため，動物を用いた併用投与安全性試験は必須ではないと考え，マシテンタン及びタダラフィルの併用投与による非臨床安全性試験は実施しなかった。

マシテンタン及びタダラフィルの非臨床安全性試験は，それぞれ個別に実施されている。マシテンタンの安全性情報は，オプスミット錠 10 mg 審査結果報告書（PMDA 2015），オプスミット錠 10 mg 添付文書 2022，オプスミット錠 10 mg CTD2.4.4.14（2014），OPSUMIT NDA 204410 及び OPSUMIT USPI 2022，タダラフィルの安全性情報は，シアリス錠 5mg/10mg/20 mg 審査結果報告書（PMDA 2007），アドシルカ錠 20 mg 添付文書 2020，Adcirca NDA 022332，Adcirca USPI 2020，Cialis NDA 21-368 及び Cialis USPI 2018 を参照した。

マシテンタン及びタダラフィルの毒性プロファイルの評価から，両薬剤ともに精巣毒性及び冠動脈病変が認められたが，マシテンタン及びタダラフィルの併用投与による安全性上の新たな懸念は特定されなかった。両薬剤に共通する精巣毒性は 2.4.4.1 項，冠動脈病変は 2.4.4.2 項で考察した。マシテンタン又はタダラフィルで認められたその他の毒性所見の要約は 2.4.4.3 項に示した。さらに，両薬剤の併用療法に関する臨床経験の概要は，2.4.5 項に示した。

2.4.4.1　精巣毒性

精巣毒性は，マシテンタン及びタダラフィルとも毒性試験で認められており，両薬剤と同じ薬理作用を有する他の薬剤（ERA 及び PDE 阻害薬）でよく知られた毒性である（Owen 2012; Heuser 2013）。

2.4.4.1.1　マシテンタン

ラット及びイヌの反復投与毒性試験では，精細管萎縮又は拡張が認められた。ラットの反復投与毒性試験では，可逆的な異常精子の割合の増加が認められた。イヌの反復投与毒性試験では，精子形成の低下が認められた。これらの所見は，ヒト 10 mg/日投与時の曝露量［総活性薬物量（マシテンタン+ACT-1322577）。以下，ヒト曝露量］（AUC）の 2.3 倍以上（ラット）及び 23 倍以上（イヌ）で認められた。ラット 2 年間投与がん原性試験では，精細管萎縮がヒト曝露量（AUC）の 4 倍で認められた。しかし，雄受胎能試験では，ヒト曝露量（AUC）の 19 倍でも雄

ラットの精子数，精子の運動能及び形態並びに授胎能への影響は認められなかった。マウス 2 年間投与がん原性試験では，精巣に変化は認められなかった。

2.4.4.1.2　タダラフィル

イヌを用いた 3～12 カ月間反復投与毒性試験では，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。精巣毒性の NOAEL（10 mg/kg/日）における非結合型タダラフィルの曝露量（AUC）は，ヒト最大推奨用量 40 mg/日における非結合型タダラフィルの曝露量（以下，ヒト曝露量）とほぼ同程度であった。一方，ラット及びマウスがん原性試験では，400 mg/kg/日までの用量を 2 年間投与しても精巣毒性は認められなかった。また，雄ラットの授胎能への影響は認められなかった。

ヒトにおける精子形成に対する影響を検討した男性を対象とする 3 つの臨床試験（タダラフィル 10 mg/日の 6 カ月間投与試験，20 mg/日の 6 カ月間投与試験及び 20 mg/日の 9 カ月間投与試験）では，2 試験で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ことから，臨床的意義は低いと考えられた。

以上，マシテンタン及びタダラフィルでは，いずれも精巣毒性が潜在的毒性として認識され，各薬剤の添付文書で注意喚起されているため，本配合剤で精巣毒性は安全性上の新たな懸念にはならないと考えられる。

2.4.4.2　冠動脈病変

マシテンタン及びタダラフィルの毒性試験では，冠動脈病変がイヌで認められたが，ラットでは認められなかった。

2.4.4.2.1　マシテンタン

マシテンタンをイヌに 4～39 週間反復投与した毒性試験では，血行動態の変化に関連すると考えられる冠動脈内膜肥厚がヒト曝露量（AUC）の 17 倍で認められた。イヌは，血管拡張薬によって引き起こされる（局所的な）血行動態の変化及びそれに関連する冠動脈及び心筋障害に対する感受性が特に高い動物種である（Dogterom 1992; Greaves 2012; Louden 2001）。また，イヌにおける冠動脈毒性は ERA（Stephen-Gueldner 2000）及び他の血管拡張薬の毒性として報告されている（Albassam 2001; Jones 2003）が，ヒトでの報告はない（Louden 2001; McDuffie 2006）。マシテンタンを投与したイヌで認められた冠動脈への影響については，その種特異的な高感受性及び安全域の観点から，臨床上問題となる可能性はないと考えられた。

2.4.4.2.2　タダラフィル

イヌの毒性試験では，複数の臓器で散在性動脈炎の発現頻度の増加が認められた。また，イヌの冠動脈はこの傷害に対して感受性が高かった。イヌの 1 及び 6 カ月間反復投与試験では，心機能変化を伴わない冠動脈炎がヒト曝露量（AUC）の 0.5～38 倍で認められた。これらの所見はイヌを用いた 12 カ月間反復投与試験では認められなかった。イヌの 1 及び 6 カ月間反復投与試験でみられた血管炎等の所見はビーグルペイン症候群との関連が考えられた。また，PDE 阻害薬の

ような血管拡張薬は，イヌで動脈病変を誘発することが知られている（Hanton 2008; Joseph 1996; Isaacs 1989）。血管拡張薬で報告されている血管毒性は，薬理活性に関連して過剰に発現した血行動態特性に起因した二次的血管障害によるものであり，直接的な毒性ではないと考えられている（Joseph 1997; Joseph 2000）。

両薬剤の毒性試験で認められた冠動脈病変は，感受性が特に高いイヌにおける血管拡張薬の薬理作用の過剰発現によるものであり，臨床上問題となる可能性はないと考えられる。

2.4.4.3　その他の毒性所見

マシテンタン及びタダラフィルについて，それぞれ個別に実施された安全性薬理試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験及び生殖発生毒性試験の結果から，両薬剤を併用投与したときの安全性上の新たな懸念は特定されなかった（表 2.4.4-1）。

表 2.4.4-1 マシテンタン及びタダラフィルの毒性試験結果の要約

試験の種類	マシテンタン	タダラフィル
安全性薬理試験	中枢神経系，呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を評価した。観察された唯一の所見は，イヌでは 0.3 mg/kg 以上で動脈圧の低下が認められた。この用量における曝露量は，ヒト曝露量（C_{max}）とほぼ同程度であった。	中枢神経系，呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を評価した。高血圧モデルラット及び正常血圧ラットでは 1 mg/kg 以上，覚醒イヌでは 20 mg/kg 以上で平均動脈圧の低下が認められた。
反復投与毒性試験	標的臓器は，精巣（ラット及びイヌ，2.4.4.1.1 参照），心臓（イヌ，2.4.4.2.1 参照）及び肝臓（マウス及びラット）であった。 肝臓については，マウス及びラットの長期投与試験において，ヒト曝露量（AUC）の 12～116 倍で毒性学的に意義のある変化は認められなかった。 軽微な変化として，赤血球パラメータの変化（ラット及びイヌ）が認められ，循環血漿量の増加による二次的な変化と考えられた。	イヌで精巣毒性（2.4.4.1.2 参照）及び血管炎（2.4.4.2.2 参照）が認められた。 イヌ 12 カ月間投与試験では，2 例に白血球（好中球）の顕著な減少及び血小板の中等度の減少が，炎症所見とともに，ヒト曝露量（AUC）の約 4～10 倍で認められた。いずれも休薬後 2 週間以内に消失する可逆性の変化であった。
遺伝毒性	*In vitro* の細菌を用いる復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ TK 試験，ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験，及び *in vivo* のラット小核試験では，遺伝毒性は認められなかった。	*In vitro* の細菌を用いる復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ TK 試験，ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験，及び *in vivo* のラット小核試験では，遺伝毒性は認められなかった。
がん原性	ラット及びマウスの 2 年間投与がん原性試験では，ヒト曝露量（AUC）の最高 116 倍（マウス）及び 21 倍（ラット）の曝露量でがん原性は認められなかった。	ラット及びマウスの 2 年間投与がん原性試験では，最高用量 400 mg/kg/日でがん原性は認められなかった。400 mg/kg/日は，ヒト曝露量（AUC）の約 5 倍（マウス），約 7 倍（雄ラット），約 14 倍（雌ラット）の曝露量であった。

試験の種類	マシテンタン	タダラフィル
生殖発生毒性	ラット及びウサギともに試験した全ての用量（それぞれ≧3 mg/kg/日及び≧2.5 mg/kg/日）で催奇形性を示し，下顎弓癒合異常及び心血管系の異常などが認められた。 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において，母動物に妊娠 17 日から分娩後 20 日まで経口投与した結果，全ての用量（≧10 mg/kg/日）で出生児死亡の増加が認められた。 幼若ラットに生後 4 日から 114 日まで投与した結果，ヒト曝露量（AUC）の 7 倍の曝露量で体重増加抑制及び精細管萎縮が認められた。受胎能への影響は認められなかった。	ラット及びマウスとも最高用量の 1000 mg/kg/日まで催奇形性及び胚・胎児毒性は認められなかった。1000 mg/kg/日の器官形成期の曝露量は，ヒト曝露量（AUC）の 7 倍であった。 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が 2 試験実施され，最初の試験の全ての用量（≧60 mg/kg）で F_1 出生児の出生後生存率の減少が認められた。F_1 出生児の発育に対する無毒性量は 30 mg/kg と判断された。30 mg/kg の母体の曝露量は，ヒト曝露量（AUC）の約 5 倍であった。母体に対する毒性は 200 mg/kg/日超［ヒト曝露量（AUC）の 8 倍超］で認められた。生存した F_1 出生児の発育及び生殖能に異常は認められなかった。

AUC=血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}=最高血中濃度

2.4.5　マシテンタン及びタダラフィルの併用による臨床経験

進行中の国際共同第 III 相臨床試験（A DUE 試験）では，PAH 患者を対象に，本配合剤投与の有効性及び安全性を，マシテンタン単剤投与及びタダラフィル単剤投与と比較し評価した。その結果，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で報告されている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【2.5.5.7】。

2.4.6　総括及び結論

非臨床薬理試験において，マシテンタン及びタダラフィルの併用投与は，ラットの全身性高血圧モデルでは MAP を低下させ，ラットの PAH モデルでは全身性血管拡張亢進による病的な血圧降下のリスクを増大させることなく，MPAP を降下させた。以上から，当該併用療法は，各単剤よりも臨床的に優れた効果をもたらす可能性が示唆された。

マシテンタン及びタダラフィルは，それぞれの単剤療法について広く研究されてきた。マシテンタン及びタダラフィルの併用投与による非臨床安全性薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験は実施しなかった。また，本配合剤の臨床試験において，マシテンタン又はタダラフィルの各単剤投与と比較して，本配合剤投与の新たな安全性の懸念は認められなかった【2.5.5.7】。マシテンタン及びタダラフィルの非臨床安全性試験は，それぞれの承認申請時に十分に評価されている。また，マシテンタン及びタダラフィルの申請資料概要及び文献に記された *in vitro* DDI プロファイル，並びに各単剤投与及び本配合剤投与での臨床試験の結果に基づくと，本配合剤について新たな DDI を起こす可能性は示唆されていない。したがって，両薬剤の併用療法がこれまで臨床的に用いられていることを考慮すると，追加の非臨床安全性試験は必要ないと考えられた。

結論として，ラットの全身性及び PAH モデルにおけるマシテンタンとタダラフィルの併用投与を評価した非臨床薬理試験は，単剤の承認申請のための非臨床試験及び本配合剤投与の有効性及び安全性を評価した第 III 相臨床試験（A DUE 試験）【2.5.6】と共に，WHO 臨床分類第 1 群の PAH 成人患者の治療のための本配合剤の承認申請を裏付けるものである。

2.4.7 参考文献

アドシルカ錠 20 mg 添付文書. 2022 年 5 月改訂（第 2 版）.

Adcirca (tadalafil) tablets for oral administration. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; September 2020. Available from: http://pi.lilly.com/us/adcirca-pi.pdf

Albassam MA, Metz AL, Potoczak RE, Gallagher KP, Hallak H, McGuire EJ. Studies on coronary arteriopathy in dogs following administration of CI-1020, an endothelin A receptor antagonist. Toxicol Pathol 2001;29(3):277-284.

Cialis NDA 21-368 Pharmacology Review. US FDA, Center for Drug Evaluation and Research. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-368_Cialis_Pharmr.pdf

Cialis (tadalafil) tablets for oral use. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; April 2023. Available from: https://pi.lilly.com/us/cialis-pi.pdf

Dogterom P, Zbinden G, Reznik GK. Cardiotoxicity of vasodilators and positive inotropic vasodilating drugs in dogs, An Overview. Crit Rev Toxicol. 1992;22(3-4):203-241.

Greaves P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. 4th ed. Amsterdam: Elsevier, 2012. Chapter 7 Cardiovascular System, pp. 274-277.

Hanton G, Sobry C, Daguès N, Provost JP, Le Net JL, Comby P et al. Characterization of the vascular and inflammatory lesions induced by the PDE4 inhibitor CI-1044 in the dog. Toxicol Lett. 2008;179(1):15-22.

Heuser A, Mecklenburg L, Ockert D, Kohler M, Kemkowski J. Selective inhibition of PDE4 in Wistar rats can lead to dilatation in testis, efferent ducts, and epididymis and subsequent formation of sperm granulomas. Toxicol Pathol. 2013;41(4):615-627.

Higashi H, Watanabe N, Tamura R, Taguchi M. *In vitro* P-glycoprotein-mediated transport of tadalafil: A comparison with sildenafil. Biol Pharm Bull. 2017:40(8):1314-1319.

Isaacs KR, Joseph EC, Betton GR. Coronary vascular lesions in dogs treated with phosphodiesterase III inhibitors. Toxicol Pathol. 1989;17(1,Pt2):153-163.

医薬品医療機器総合機構［PMDA］. シアリス錠 5 mg，同錠 10 mg，同錠 20 mg 審査結果報告書. 2007 年 6 月 12 日.

医薬品医療機器総合機構［PMDA］. オプスミット錠 10 mg 審査結果報告書. 2015 年 3 月 2 日.

Jones HB, Macpherson A, Betton GR, Davis AS, Siddall R, Greaves P. Endothelin antagonist-induced coronary and systemic arteritis in the beagle dog. Toxicol Pathol. 2003;31(3):263-272.

Joseph EC, Jones HB, Kerns WD. Characterization of coronary arterial lesions in the dog following administration of SK&F 95654, a phosphodiesterase III inhibitor. Toxicol Pathol. 1996;24(4):429–435.

Joseph EC, Mesfin GM, Kerns WD. Pathogenesis of arterial lesions caused by vasoactive compounds in laboratory animals. In: SP Bishop, WD Kerns (Eds), Cardiovascular Toxicology, Pergamon, New York. 1997; pp. 279-307.

Joseph EC. Arterial lesions induced by phosphodiesterase III (PDE III) inhibitors and DA(1) agonists. Toxicol Lett. 2000;112-113:537-546.

Louden C, Morgan DG. Pathology and pathophysiology of drug-induced arterial injury in laboratory animals and its implications on the evaluation of novel chemical entities for human clinical trials. Pharmacol Toxicol. 2001;89(4):158-170.

Margelidon-Cozzolino V, Hodin S, Jacqueroux E, Delézay O, Bertoletti L, Delavenne X. In vitro assessment of pharmacokinetic drug-drug interactions of direct oral anticoagulants: type 5-phosphodiesterase inhibitors are inhibitors of rivaroxaban and apixaban efflux by P-glycoprotein. J Pharmacol Exp Ther. 2018;365(3):519-525.

McDuffie JE, Yu X, Sobocinski G, Song Y, Chupka J, Albassam M. Acute coronary artery injury in dogs following administration of CI-1034, an endothelin A receptor antagonist. Cardiovasc Toxicol. 2006;6(1):25-38.

オプスミット錠 10 mg CTD 2.4.4.14．2014 年 5 月 26 日申請.

オプスミット錠 10 mg 添付文書．2022 年 7 月改訂（第 6 版）.

OPSUMIT® (macitentan) tablets, for oral use. South San Francisco, CA: Actelion Pharmaceuticals, US, Inc.; June 2023. Available from: https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/OPSUMIT-pi.pdf

Owen K, Cross DM, Derzi M, Horsley E, Stavros FL. An overview of the preclinical toxicity and potential carcinogenicity of sitaxentan (Thelin ®), a potent endothelin receptor antagonist developed for pulmonary arterial hypertension. Reg Toxicol Pharmacol. 2012;64(1):95-103.

Ring BJ, Patterson BE, Mitchell MI, Vandenbranden M, Gillespie J, Bedding AW et al. Effect of tadalafil on cytochrome P450 3A4-mediated clearance: studies in vitro and in vivo. Clin Pharmacol Ther. 2005;77(1):63-75.

Stephen-Gueldner M, Inomata A. Coronary arterial lesions induced by endothelin antagonists. Toxicol Lett. 2000;112-113:531-535.