目次

2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 3
2.5.1.2 開発の科学的根拠 3
2.5.1.3 臨床開発経緯 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1 製剤開発 13
2.5.2.2 分析方法 13
2.5.2.3 生物学的同等性 13
2.5.2.4 食事の影響 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 民族的要因の影響 15
2.5.3.2 薬物間相互作用 15
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 試験デザイン 17
2.5.4.2 統計学的手法 19
2.5.4.3 有効性の結果 20
2.5.4.4 日本人の有効性に関するその他の臨床試験情報 24
2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係 24
2.5.4.6 有効性の結論 25
2.5.5 安全性の概括評価 28
2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法 28
2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露状況 29
2.5.5.3 有害事象 30
2.5.5.4 発現時期別の有害事象 41
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 41
2.5.5.6 世界における市販後使用経験 46
2.5.5.7 安全性の結論 46
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1 現行の治療と課題 48
2.5.6.2 ベネフィット 48
2.5.6.3 リスク 49
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 49
2.5.7 参考文献 51

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
6MWD	6-minute walk distance（6 分間歩行距離）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
CCO	clinical cut off（クリニカルカットオフ）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use（欧州医薬品委員会）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	confidence limit（信頼限界）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CSS	combination safety set
DB	double blind（二重盲検）
EDBT	end of double-blind treatment（二重盲検投与期間終了）
ERA	endothelin receptor antagonist（エンドセリン受容体拮抗薬）
ERS	European respiratory society（欧州呼吸器学会）
ESC	European society of cardiology（欧州心臓病学会）
ET	endothelin（エンドセリン）
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
JAPHR	Japan pulmonary hypertension reistory
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィーータンデム質量分析）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
mPAP	mean pulmonary arterial pressure（平均肺動脈圧）
mRAP	mean right atrial pressure（平均右房圧）
NO	nitric oxide（一酸化窒素）
PAH	pulmonary arterial hypertension（肺動脈性肺高血圧症）
PAH-SYMPACT®	pulmonary arterial hypertension – symptoms and impact questionnaire（肺動脈性肺高血圧症－症状及び影響に関する質問票）
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）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
PT	preferred term（基本語）
PVR	pulmonary vascular resistance（肺血管抵抗）
SD	standard deviation （標準偏差）
SMQ	standardised MedDRA queries （MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SVI	stroke volume index （1 回拍出係数）
SVO_2	mixed venous oxygen saturation（混合静脈血酸素飽和度）
ULN	upper limit normal（基準値上限）
WHO FC	World Health Organization functional class（世界保健機関機能分類）

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1　臨床薬理学的分類

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，国内では「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として 2015 年 3 月に承認されている（販売名：オプスミット®錠 10 mg）。

タダラフィルは NO 経路で作用する PDE5i であり，国内では「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として 2009 年 10 月に承認されている（販売名：アドシルカ®錠 20 mg）。

2.5.1.1.2　海外の承認状況

本配合剤は，マシテンタン 10 mg とタダラフィル 40 mg の各単剤を併用投与している PAH 患者を適応として，カナダ及びアルゼンチンでそれぞれ 2021 年 10 月及び 2022 年 10 月に製造販売承認を取得している（販売名：OPSYNVI®）。最新の海外承認状況は，CTD1.6 に記載した。

2.5.1.1.3　申請効能・効果

肺動脈性肺高血圧症

2.5.1.2　開発の科学的根拠

2.5.1.2.1　肺動脈性肺高血圧症の臨床的／病態生理学的側面

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（Simonneau 2013; JCS 2021）。PAH の病態は複雑であり，詳細な発症機序は解明されていないが，PVR の上昇は血管攣縮や肺血管壁のリモデリングを含む複数の要因が関係することが報告されている（CHMP 2009）。また，PAH 患者の自覚症状に特異的なものはなく，主な自覚症状は労作時の息切れで早期に現れる（JCS 2021）。

2.5.1.2.2　肺動脈性肺高血圧症の治療

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，国内の PH 治療ガイドライン（以下，国内ガイドライン）では，2 剤又は 3 剤を組み合わせた併用療法が推奨されている（JCS 2021）。2022 年に更新された PH の国際的なガイドラインである ESC/ERS ガイドライン（以下，海外ガイドライン）では，「特発性 PAH，遺伝性 PAH，心肺疾患を有さない薬剤誘発性 PAH に対し，マシテンタン及びタダラフィルの初期併用治療」が新たにエビデンスクラス I として推奨された（Humbert 2022）。

2.5.1.2.2.1　国内でのマシテンタン及びタダラフィルの使用実態

国内 PH 専門病院が参加している肺高血圧症患者レジストリ（JAPHR）の調査結果では，国内 PAH 患者の 52.1%で 3 系統（ET 経路，NO 経路，PGI_2 経路），又は ET 経路と NO 経路による 2 系統の併用療法を受けていた。また，ET 経路及び NO 経路でそれぞれ最も使用されている薬剤はマシテンタン及びタダラフィルであり，ET 経路の約 85%がマシテンタン，NO 経路の約 55%がタダラフィルであった（Tamura 2022）。2016～2019 年に実施した JAPHR の前身組織との共同研究では，マシテンタンを含む 2 剤以上併用している PAH 患者のうち，タダラフィルを併用していた割合は，PAH の臨床分類により差はあるもの，37.5～55.6%であった（社内資料）。オプスミット錠 10 mg の安全性定期報告書では，マシテンタンを含む併用療法を受けている患者のうちタダラフィルを併用している割合は 59.4%と報告されていた（第 [redacted] 回オプスミット錠安全性定期報告 20[redacted]）。

2.5.1.2.2.2　肺動脈性肺高血圧症治療の課題

2.5.1.2.2.1 項で述べたとおり，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実臨床で使用されているものの，PAH の併用療法には以下の二つの課題がある。

(1) 服薬錠数の増加／投与レジメンの複雑化

PAH 患者では服薬する薬剤の種類，錠数，及び／又は服薬回数が多く複雑な投与レジメンとなる傾向があることが報告されている。また，PAH は他の疾患を合併することも多く，それらの治療が必要な場合，併用する薬剤の種類及び錠数の増加は避けられず，処方どおりの服用が難しくなることが報告されている（Lang 2019; Simons 2017）。実際，174 例の PAH 患者を対象とした試験では，一人当たりの PAH 及び併存疾患に対する使用薬剤数の中央値は 9 剤であり，80%を超える患者で 5 剤以上使用していたことが確認された（Lang 2019）。

(2) 併用療法の普及率のばらつき

国内ガイドラインでは併用療法が推奨されているが，その普及率は十分ではなく，特に PH 専門病院と非専門病院で差がある可能性が示唆される。

国内の PH 専門病院が参加している JAPHR の論文では，2016～2020 年にかけて経口単剤療法で維持されている PAH 患者は 20.3%と報告されている（Tamura 2022）。一方，申請者が 2021 年

に循環器内科，呼吸器内科，リウマチ・膠原病科の 200 名の医師を対象に実施した市場調査の結果では，単剤療法で維持されている PAH 患者は 41%と JAPHR の調査結果の約 2 倍であった（社内資料）。両調査で対象とする PAH 患者の重症度が異なる可能性はあるものの，非専門病院では，国内ガイドラインで推奨されている併用療法が浸透していない可能性がある。実際，国内ガイドラインでは，初期段階で十分な併用療法が行われず改善が不良な患者が非専門病院から PH 専門病院に紹介され，その後の治療が困難となるケースが一定数あると記載されている（JCS 2021）。同ガイドラインでは，積極的な治療薬の増量・併用により予後改善が得られているとされており，併用療法を開始する際は PAH 治療の経験が豊富な施設に意見を求めることが望ましいとされている（JCS 2021）。また，「特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）診療ガイドライン」では，併用療法は PAH の専門施設で治療を開始することが望ましいとされている（日本肺高血圧症・肺循環学会 2019）。

以上を踏まえ，PAH 患者の更なる予後改善のため，PH 専門病院に速やかに紹介，又は非専門病院にて安全に併用療法ができる体制とし，併用療法を速やかに開始できる環境を整えることが望ましいと考える。

2.5.1.2.3　本配合剤の開発意義

(1) 本配合剤の含有成分（マシテンタン及びタダラフィル）の選択理由

国内及び海外ガイドラインでは，ERA 及び PDE5i の併用が推奨されており，エビデンスも集積されつつある。また，マシテンタン及びタダラフィルはそれぞれ国内で最も多く使用されている ET 経路及び NO 経路の PAH 治療薬であり，マシテンタン及びタダラフィルの併用療法も実臨床で使用されている（2.5.1.2.2.1 項）。加えて，マシテンタンとタダラフィルは共に 1 日 1 回の服用であり，同じ作用経路の薬剤の中で最も服薬回数が少ない（表 2.5.1-1）。したがって，両剤を選択することで，最も服薬回数の少ない ET 経路及び NO 経路の配合剤として多くの患者に貢献できると考えた。

表 2.5.1-1 国内で承認されている経口肺血管拡張薬の投与回数，服薬錠数

作用経路	一般名	1 日投与回数	1 日最大投与量（規格，錠数）
ET 経路	ボセンタン水和物 アンブリセンタン マシテンタン	2 回 1 回 1 回	250 mg （62.5 mg 錠，4 錠） 10 mg（2.5 mg 錠，4 錠） 10 mg（10 mg 錠，1 錠）
NO 経路	シルデナフィルクエン酸塩 タダラフィル リオシグアト	3 回 1 回 3 回	60 mg （20 mg 錠，3 錠） 40 mg（20 mg 錠，2 錠） 7.5 mg（2.5 mg 錠，3 錠）
PGI_2 経路	ベラプロストナトリウム セレキシパグ	即放性製剤：3～4 回 徐放性製剤：2 回 2 回	即放性製剤：180 μg（20 μg 錠，9 錠） 徐放性製剤： 360 μg（60 μg 錠，6 錠） 3.2 mg（0.4 mg 錠，8 錠）

(2) 利便性の向上及び予後改善への寄与

2.5.1.2.2.2(1)項で記載したとおり，多くの PAH 患者では服薬する薬剤の種類，錠数，及び／又は服薬回数が多く複雑な投与レジメンとなることが報告されている。

マシテンタンとタダラフィルの配合剤の導入は，各単剤の併用投与（1 回服用量 3 錠）と比較して，服薬錠数の削減及び処方の単純化に繋がり，患者の利便性の向上に寄与すると考えられる。実際，国内医師を対象としたアンケートでは，服薬錠数の削減を目的として本配合剤を処方したいとの声が多くあげられた。本配合剤処方意向の具体的な理由としては，「アドヒアランスの向上につながる」，「服薬錠数が減って患者の利便性向上につながる」，「膠原病を合併する PAH 患者は服薬錠数が多い傾向があり，できるだけ錠数を減らしたい」などが挙げられた（社内資料）。また，2.5.1.2.2.2(2)項で記載したとおり，国内の併用療法の普及率は十分ではない。国内医師を対象としたアンケートでは，本配合剤が市場に出ることで「単剤で治療していた患者さんに，併用療法を導入しやすくなるか」という質問をしたところ，「全くそう思わない」又は「そう思わない」と回答した医師は 15.9%であったのに対し，「とてもそう思う」又は「そう思う」と回答した医師は 59.8%であった（社内資料）。したがって，本配合剤の導入は，利便性の向上だけでなく，併用療法を導入しやすくなることでその普及率向上に寄与し，PAH 患者の予後改善の一助になる可能性を持つと考えられる。

2.5.1.2.4　本配合剤の臨床的位置付け

2.5.1.2.4.1　本配合剤の投与が想定される患者

国内ガイドラインでは，早期から併用療法を導入することが推奨されている（JCS 2021）。海外ガイドラインでは，「特発性 PAH，遺伝性 PAH，心肺疾患を有さない薬剤誘発性 PAH に対し，マシテンタン及びタダラフィルの初期併用治療」がエビデンスクラス I で推奨されており，PAH 治療アルゴリズム中で ERA と PDE5i の各分類内での薬剤の位置づけに違いは無い（Humbert 2022）。また，本配合剤の有効性及び安全性を評価した第 III 相試験（AC-077A301 試験，以下 A DUE 試験）では，表 2.5.1-2 に示した用量の ERA 又は PDE5i を投与している患者を組み入れており，それぞれの単剤投与から本配合剤投与へ切り替えた際の良好な有効性及び安全性が示された（2.5.1.2.4.3，【2.5.4.6; 2.5.5.7】）。

表 2.5.1-2 A DUE 試験で許容した前治療薬の投与量及び日本の既承認最高用量

薬剤分類	薬剤名	A DUE 試験で許容した前治療薬の投与量（1 日総投与量）	日本の既承認最高用量（1 日総投与量）
ERA	マシテンタン	10 mg	10 mg
	ボセンタン	250 mg	250 mg
	アンブリセンタン	10 mg	10 mg
PDE5i	タダラフィル	40 mg	40 mg
	シルデナフィル	60～120 mg	60 mg
	バルデナフィル*	10 mg	-

* 日本では PAH の適応は未取得

一方，以下に示すとおり，本配合剤の投与に慎重な判断を要する患者も想定される。

- 忍容性の観点からタダラフィル 40 mg/日の投与が適切と判断できない患者（軽度又は中等度の腎障害又は肝障害が疑われる患者等）
- 高齢者等，マシテンタン及び／又はタダラフィル各単剤の添付文書で慎重に投与すべきとされる患者

以上を踏まえ，本配合剤の投与対象として想定する患者を，現在の治療及び治療中の薬剤別に分類した（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-3 申請者が想定する本配合剤の投与対象患者
（現在の治療及び治療中の薬剤別の分類）

現在の治療	治療中の薬剤	本配合剤への切替え（申請者の見解）
(1) ERA 及び PDE5i の併用療法	1) マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg	可能
	2) ERA（マシテンタン 10 mg 以外）及びタダラフィル 40 mg	臨床判断により可能*
	3) マシテンタン 10 mg 及び PDE5i（タダラフィル 40 mg 以外）	臨床判断により可能*
	4) ERA（マシテンタン 10 mg 以外）及び PDE5i（タダラフィル 40 mg 以外）	推奨しない
(2) ERA 又は PDE5i の単剤療法	1) マシテンタン 10 mg	臨床判断により可能*
	2) タダラフィル 40 mg	臨床判断により可能*
	3) ERA（マシテンタン 10 mg 以外）	推奨しない
	4) PDE5i（タダラフィル 40 mg 以外）	推奨しない
(3) ERA 又は PDE5i いずれも投与されていない	－	推奨しない

*PAH の治療に十分な経験を有する医師のもとで，ガイドライン等を参考に切替えの妥当性を検討する必要があると考える。また，切替えにあたっては，一定期間マシテンタン 10 mg 又はタダラフィル 40 mg の各単剤を併用し，併用投与時の忍容性を確認できた患者からの切替えを原則とする。

添付文書で推奨する本配合剤の投与対象は，表 2.5.1-3 (1)-1)で示したマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の併用療法を受けている患者からの切替えを原則とする。

A DUE 試験にて，マシテンタン又はタダラフィルの単剤投与から本配合剤投与へ切り替えた際の有効性及び安全性は良好であった。従って，これらの単剤投与からの切替え（表 2.5.1-3 (2)-1), (2)-2)の治療から本配合剤投与への切替え）及び，少なくともマシテンタン又はタダラフィルのいずれかで忍容性が確認されている併用投与の 1 成分の切替え（表 2.5.1-3 (1)-2), (1)-3)の治療から本配合剤投与への切替え）は，1 成分の変更を行って副作用が発現した際，被疑薬が特定できることから，臨床判断により可能と考える。ただし，これらの治療から本配合剤投与への切替えにあたっては，一定期間マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の各単剤を併用し，併用投与時の忍容性を確認できた PAH 患者からの切替えを原則とする。

2 成分同時変更（表 2.5.1-3 (1)-4), (2)-3), (2)-4)の治療から本配合剤投与への切替え，及び表 2.5.1-3 (3)の患者に対する 1 剤目の治療薬としての本配合剤の投与）は，有害事象の原因特定が困難となることから，推奨しない。

2.5.1.2.4.2　本配合剤の治療選択肢としての意義

本項では，表 2.5.1-3 で本配合剤への切替えが「可能」，又は「臨床判断により可能」とした患者に対する本配合剤の治療選択肢としての意義について述べる。

(1)-1) マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の併用療法から本配合剤への切替え

マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の併用療法からの本配合剤への切替えは，服薬錠数を減らすことでベネフィットが得られる場合の治療選択肢として考えられる。

(1)-2) ERA（マシテンタン 10 mg 以外）及びタダラフィル 40 mg の併用療法から本配合剤への切替え

マシテンタン 10 mg 以外の ERA とタダラフィル 40 mg を併用している患者で，ERA による副作用が疑われた場合，安全性を考慮した治療選択肢としてマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の併用療法への切替えがある。その際に服薬錠数を減らすことでベネフィットが得られる場合の治療選択肢として，本配合剤への切替えがあると考える。また，タダラフィル 40 mg と併用している ERA が既承認最高用量（表 2.5.1-2）未満である場合，治療強化時の治療選択肢としても，本配合剤への切替えがあると考える。

(1)-3) マシテンタン 10 mg 及び PDE5i（タダラフィル 40 mg 以外）の併用療法から本配合剤への切替え

マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg 以外の PDE5i を併用している患者で，PDE5i による副作用が疑われた場合，安全性を考慮した治療選択肢としてマシテンタン 10 mg 及びダラフィル 40 mg の併用療法への切替えがある。その際に，服薬錠数を減らすことでベネフィットが得られる場合の治療選択肢として，本配合剤への切替えがあると考える。また，マシテンタン 10 mg と併用している PDF5i が既承認最高用量（表 2.5.1-2）未満である場合，治療強化時の治療選択肢としても，本配合剤への切替えがあると考える。

(2)-1) マシテンタン 10 mg の単剤療法から本配合剤への切替え

マシテンタン 10 mg の単剤療法を受けている患者で，治療強化を目的としてタダラフィル 40 mg を上乗せする場合があり，その際の治療選択肢として，本配合剤への切替えがあると考える。

(2)-2) タダラフィル 40 mg の単剤療法から本配合剤への切替え

タダラフィル 40 mg の単剤療法を受けている患者で，治療強化を目的としてマシテンタン 10 mg を上乗せする場合があり，その際の治療選択肢として，本配合剤への切替えがあると考えている。

2.5.1.2.4.3　単剤療法から本配合剤へ切り替えた際の臨床成績

本項では，A DUE 試験で得られた単剤療法から本配合剤へ切り替えた際の臨床成績を要約する。以下に示すとおり，表 2.5.1-3 (2)-1), 2)の単剤療法から本配合剤へ切り替えた際の有効性及び安全性は良好であった。

(2)-1) マシテンタン 10 mg 単剤療法から本配合剤への切替え

A DUE 試験でマシテンタン 10 mg を含む ERA 単剤療法を受けていた被験者に本配合剤又はマシテンタン単剤を投与した結果，マシテンタン単剤を投与した被験者と比較して，本配合剤を投与した被験者でより高い有効性が認められた【2.7.3.2.2.1 (2)】。また，マシテンタン 10

mg の単剤療法を受けていた被験者に本配合剤を投与した際の安全性に，大きな懸念は認められなかった【2.7.4.6.3.1 (2)】。

(2)-2) タダラフィル 40 mg 単剤療法から本配合剤への切替え

A DUE 試験でタダラフィル 40 mg を含む PDE5i 単剤療法を受けていた被験者に本配合剤又はタダラフィル単剤を投与した結果，タダラフィル単剤を投与した被験者と比較して，本配合剤を投与した被験者でより高い有効性が認められた【2.7.3.2.2.1 (2)】。また，タダラフィル 40 mg の単剤療法を受けていた被験者に本配合剤を投与した際の安全性に，大きな懸念は認められなかった【2.7.4.6.3.1 (2)】。

2.5.1.3　臨床開発経緯

本配合剤は PAH を対象に開発しており，本申請の臨床データパッケージは評価資料 2 試験で構成した（表 2.5.1-4）。

表 2.5.1-4 臨床データパッケージ

相	実施国	試験番号	対象集団	試験の目的	評価／参考
I	海外	67896062PAH1006	健康成人	生物学的同等性及び食事の影響	評価
III	国際共同	AC-077A301 (A DUE 試験)	PAH 患者	有効性及び安全性	評価

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【2.5.2.3; 2.5.2.4】。

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（マシテンタン単剤投与）群及びタダラフィル 40 mg 単剤投与（タダラフィル単剤投与）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【2.5.4.6】。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管理可能であった【2.5.5.7】。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【2.5.4,6; 2.5.5.7】。

2.5.1.3.1　規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.3.1.1　海外規制当局との協議

FDA 及び CHMP とそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月，20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]に関して相談を行い，重大な懸念は示されなかった。米国では 2023 年 5 月，欧州では 2023 年 6 月に本配合剤の承認申請を行った。

2.5.1.3.1.2　医薬品医療機器総合機構との協議

国内の本配合剤の開発では，PMDA と医薬品[redacted]相談，医薬品[redacted]相談，及び医薬品[redacted]相談を実施した。

(1) 医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月）[redacted]

A DUE 試験の試験計画について助言を得た。また，PAH に対する本配合剤の臨床データパッケージについて[redacted]，助言を受けた。[redacted]

(2) 医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月）[redacted]

[redacted]との助言を得た。

(3) 医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月）[redacted]

臨床データパッケージに関し，PMDA より以下の助言を得た。

[redacted]



参考文献

Committee for medicinal products for human use [CHMP]. Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 2009.

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.

Lang IM, Palazzini M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl. 2019;21(Suppl K):K21-K28.

Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D34-41.

Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. Curr Med Res Opin. 2017;33(10):1783-7.

Tamura Y, Kumamaru H, Inami T, et al. Changes in the characteristics and initial treatments of pulmonary hypertension between 2008 and 2020 in Japan. JACC Asia. 2022;2(3):273-84.

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.

オプスミット錠 10 mg 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第[redacted]回オプスミット錠安全性定期報告）. ヤンセンファーマ株式会社. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日.

日本肺高血圧症・肺循環学会. 特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）診療ガイドライン. 2019 年 11 月 30 日.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発

【2.7.1.1.1.2】

本配合剤は，両単剤の市販用製剤に含まれる添加剤を最大限活用する方針で製剤開発を実施した。生物学的同等性試験 67896062PAH1006 試験，及び第 III 相試験 A DUE 試験で使用された製剤は市販予定製剤と同一である。

2.5.2.2　分析方法

【2.7.1.1.3】

本配合剤の臨床試験では，マシテンタン，その活性代謝物 ACT-132577/JNJ-68212820（以下 ACT-132577），及びタダラフィルの血漿中濃度を，適切にバリデートした LC-MS/MS 法で測定した。

2.5.2.3　生物学的同等性

【2.7.1.2.1; 2.7.1.3.1】

67896062PAH1006 試験のグループ 1 では，マシテンタン及びタダラフィルを本配合剤（試験製剤）として投与したときと，マシテンタン及びタダラフィルの各市販製剤（マシテンタン 10 mg 錠 1 錠及びタダラフィル 20 mg 錠 2 錠，標準製剤）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。その結果，本配合剤と各単味製剤におけるマシテンタン及びタダラフィルの生物学的同等性が示された。

2.5.2.4　食事の影響

【2.7.1.2.1; 2.7.1.3.2】

67896062PAH1006 試験のグループ 2 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。その結果，マシテンタンの PK に対して食事の影響は認められなかった。タダラフィルの C_{max} の幾何平均値は空腹時と比較して高脂肪食摂取後で 45% 増加したが，AUC は同程度であった。67896062PAH1006 試験及び A DUE 試験で認められた本配合剤の安全性プロファイルに基づき，食事はタダラフィルに臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えた。したがって，本配合剤は食事の有無にかかわらず服用できると考える。

参考文献

なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本配合剤投与後のマシテンタン及びタダラフィルの PK は，生物学的同等性試験（67896062PAH1006 試験）で検討した【2.7.1.2.1】。その他の臨床薬理試験は実施していない。

2.5.3.1 民族的要因の影響

【2.7.2.3.1; 2.7.2.3.4】

マシテンタン及びタダラフィルの主代謝酵素である CYP3A4 の遺伝子多型や代謝能には，明らかな民族差は報告されておらず，マシテンタン及びタダラフィルの PK に薬物代謝酵素の遺伝子多型による民族差が生じる可能性は低いと考えた。実際に，マシテンタン 10 mg を日本人及び外国人健康成人に投与したときの，マシテンタン及びその活性代謝物 ACT-132577 の PK は類似しており，大きな国内外差はみられていない。

また，マシテンタンの成人 PAH 患者における日本の承認用法用量は海外と同様である。加えて，成人 PAH 患者の治療のためのタダラフィルの既承認用法用量も，通常，日本及び海外で同一である。これらのことから，民族は本配合剤の用法用量の設定に影響を与えうる臨床的に意義のある要因ではないと考えた。

2.5.3.2 薬物間相互作用

【2.7.2.3.3; 2.7.2.3.4】

マシテンタン及びタダラフィルは CYP3A4 により主に代謝される。各単剤で実施した臨床薬物相互作用試験の結果より，マシテンタン及びタダラフィルはそれぞれ，臨床用量において CYP3A4 を阻害又は誘導しないと考えた。また，マシテンタンとタダラフィル間でトランスポーターを介した相互作用は想定されない。よって，マシテンタン及びタダラフィル間の薬物動態学的薬物間相互作用は想定されない。

参考文献

なし。

2.5.4　有効性の概括評価

PAH 患者に対する本配合剤の臨床的有効性は，国際共同第 III 相試験である A DUE 試験の二重盲検投与期（CCO：2022 年 8 月 23 日）の成績を用いて評価した。また，二重盲検投与期＋オープンラベル投与期（CCO：2022 年 12 月 31 日）の成績は，参考的位置付けとして【2.7.3.2】項に記載した。

2.5.4.1　試験デザイン

【2.7.3.1.1; 2.7.3.1.2】

A DUE 試験は，PAH 患者を対象に，マシテンタン 10 mg 単剤投与（マシテンタン単剤投与）群及びタダラフィル 40 mg 単剤投与（タダラフィル単剤投与）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することを目的とした，オープンラベル投与期を有する，前向き，ランダム化，二重盲検，実薬対照，トリプルダミー，多施設共同，国際共同第 III 相試験である。

A DUE 試験の試験デザインを図 2.5.4-1 に示す。試験期間は，スクリーニング期，二重盲検投与期，オープンラベル投与期及び安全性フォローアップ期から構成された。同意取得後，スクリーニング期間中に被験者の適格性を評価した。適格となった被験者をベースライン時の PAH 治療（前治療；未治療，ERA 既治療，又は PDE5i 既治療）を割付け因子とし，本配合剤群，マシテンタン単剤投与群，又はタダラフィル単剤投与群のいずれかに以下の比でランダムに割り付け，二重盲検下で治験薬を 16 週間投与した。

- 未治療
  本配合剤群：マシテンタン単剤投与群：タダラフィル単剤投与群＝2：1：1
- ERA 既治療
  本配合剤群：マシテンタン単剤投与群＝2：1
- PDE5i 既治療
  本配合剤群：タダラフィル単剤投与群＝2：1

治験薬は，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。二重盲検投与期及びオープンラベル投与期の治験薬の用法及び投与期間を表 2.5.4-1 及び表 2.5.4-2 に示す。

ベースライン時の PAH 治療が未治療で，二重盲検投与期に本配合剤群又はタダラフィル単剤投与群にランダム化された被験者，並びにベースライン時の PAH 治療が ERA 既治療で，本配合剤群にランダム化された被験者は，治験薬投与開始後 2 週間でタダラフィルを 20 mg から 40 mg に漸増し，その後本配合剤又はタダラフィル 40 mg を維持投与した。

16 週間の二重盲検投与期を完了した被験者は，24 カ月間のオープンラベル投与期に移行し，全ての被験者に非盲検下で本配合剤を投与した。

二重盲検投与期にマシテンタン単剤投与群にランダム化され，マシテンタン 10 mg 投与を完了した被験者は，オープンラベル投与期の治験薬初回投与日から 2 週間でタダラフィルを 20 mg から 40 mg に漸増し，その後本配合剤を維持投与した。

表 2.5.4-1 二重盲検投与期の治験薬の用量

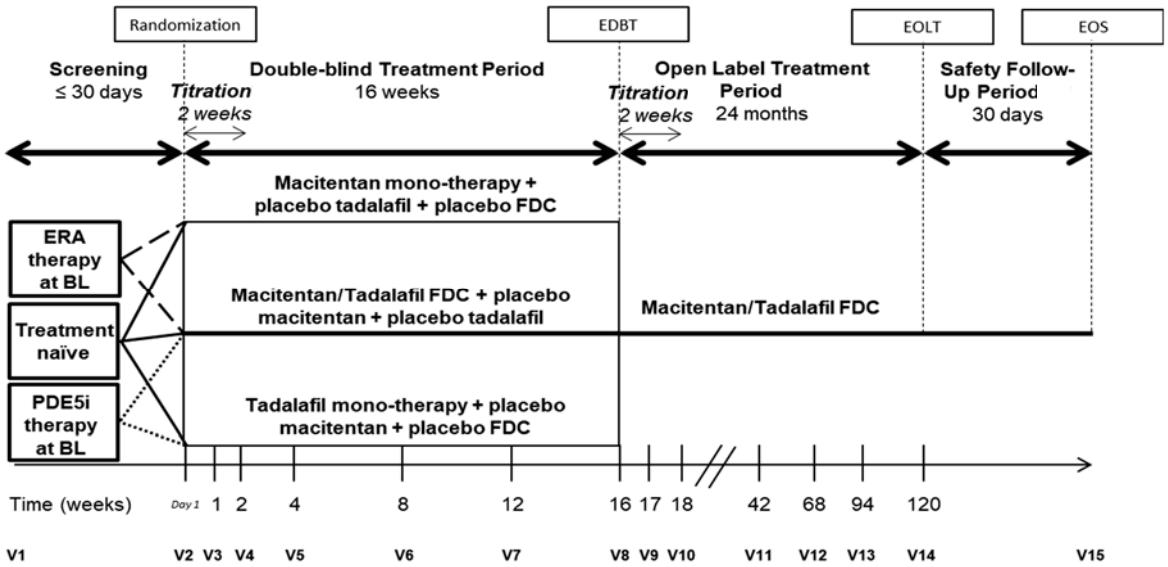
	本配合剤群	マシテンタン単剤投与群	タダラフィル単剤投与群
漸増投与 1 週目*[1]	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィル 20 mg 1 錠 タダラフィルプラセボ 1 錠	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィルプラセボ 2 錠	マシテンタンプラセボ 1 錠 タダラフィル 20 mg 1 錠 タダラフィルプラセボ 1 錠
漸増投与 2 週目	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィル 20 mg 2 錠	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィルプラセボ 2 錠	マシテンタンプラセボ 1 錠 タダラフィル 20 mg 2 錠
維持投与	マシテンタンプラセボ 1 錠 タダラフィルプラセボ 2 錠 本配合剤 1 錠	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィルプラセボ 2 錠 本配合剤プラセボ 1 錠	マシテンタンプラセボ 1 錠 タダラフィル 20 mg 2 錠 本配合剤プラセボ 1 錠

*1. 本配合剤群又はタダラフィル単剤投与群で，ベースライン時に事前に規定した範囲内の PDE5i（タダラフィル 40 mg/日，シルデナフィル 60～120 mg/日，又はバルデナフィル 10 mg/日）を服用していた被験者には，漸増投与せず治験薬初回投与日からタダラフィル 40 mg を投与した。

表 2.5.4-2 オープンラベル投与期の治験薬の用量

	本配合剤群	マシテンタン単剤投与群	タダラフィル単剤投与群
漸増投与 1 週目[1]	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィル 20 mg 2 錠	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィル 20 mg 1 錠 タダラフィルプラセボ 1 錠	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィル 20 mg 2 錠
漸増投与 2 週目	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィル 20 mg 2 錠	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィル 20 mg 2 錠	マシテンタン 10 mg 1 錠 タダラフィル 20 mg 2 錠
維持投与	本配合剤 1 錠	本配合剤 1 錠	本配合剤 1 錠

*1. 二重盲検投与期からの盲検性を維持するために，全被験者で単剤の併用投与から開始した。二重盲検投与期に本配合剤群又はタダラフィル単剤投与群にランダム化され，タダラフィル 40 mg 投与を完了した被験者は，オープンラベル期の治験薬初回投与日からマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg を投与した。



BL=ベースライン; EDBT=二重盲検投与期間終了; EOLT=オープンラベル投与期間終了; EOS=試験終了; ERA=エンドセリン受容体拮抗薬; FDC=固定用量配合剤; Macitentan/Tadalafil FDC=マシテンタン／タダラフィル FDC （本配合剤）; PDE5i=ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬; V=来院

図 2.5.4-1 A DUE 試験のデザイン

有効性主要評価項目は EDBT 時の PVR のベースラインからの変化比（PVR 変化比：EDBT 時の PVR／ベースライン時の PVR）とした。有効性副次評価項目は，EDBT 時の 6MWD のベースラインからの変化，治験薬投与開始 16 週後の PAH-SYMPACT®の心肺症状及び心血管症状のドメインスコアのベースラインからの変化，及びベースラインと比較し EDBT 時の WHO FC の悪化が認められない被験者の割合とした。

2.5.4.2　統計学的手法

【2.7.3.1.3】

2.5.4.2.1　解析対象集団

有効性の主解析は，FAS（治験薬を 1 回以上投与された被験者）を対象とした。本配合剤群とマシテンタン単剤投与群の有効性の主解析は，前治療が未治療又は ERA 既治療の患者層（未治療及び ERA 既治療層）で評価した。本配合剤群とタダラフィル単剤投与群の有効性の主解析は，前治療が未治療又は PDE5i 既治療の患者層（未治療及び PDE5i 既治療層）で評価した。

2.5.4.2.2　有効性の解析

有効性主要評価項目

PVR 変化比は，主要 Estimand として定めた中間事象のデータ取扱いに従い解析した（【2.7.3.1.3.2】及び【2.7.3.7】表 2.7.3-付録-2）。EDBT 時の PVR 変化比は，本配合剤群とマシテンタン単剤投与群及びタダラフィル単剤投与群をそれぞれ比較するため，PVR 変化比を対数変換した値に関して 2 種類の ANCOVA モデルを適用し解析した。モデルの共変量には，ランダム割付けした投与群，対数変換したベースライン時の PVR 値及び層別因子（未治療，ERA 既治療，PDE5i 既治療）を含めた。ステージ 1（中間解析データ）及びステージ 2（中間解析の CCO 以降に収集したデータ）それぞれで ANCOVA モデルを適用し，本配合剤群と各単剤投与群を比較した中央値不偏推定値，調整済み繰り返し CL 及びステージを併合した調整 p 値を計算した。治療効果は，前述のとおり算出した中央値不偏推定値（各単剤投与群に対する本配合剤群の EDBT 時の PVR 変化比の調整幾何平均値の比）とした。各単剤投与群と本配合剤群との比較に関する帰無仮説がいずれも棄却された場合に，本配合剤の優越性が検証されたものとした。

有効性副次評価項目

階層的検定手順を用いて，有効性副次評価項目を有効性主要評価項目と同じ有意水準で解析した。

日本人集団

有効性主要評価項目の統計学的有意性が確認された後，事前規定に基づき，全体集団と日本人集団の一貫性を評価した。

その他

有効性主要評価項目及び有効性副次評価項目（6WMD）について，部分集団解析を行った。有効性主要評価項目の結果の頑健性を確認するため，感度分析を実施した。

2.5.4.3　有効性の結果

2.5.4.3.1　全体集団

2.5.4.3.1.1　被験者の内訳及び試験対象集団の特性

【2.7.3.2.1】

治験薬が 1 回以上投与された 186 例（本配合剤群 107 例，マシテンタン単剤投与群 35 例，タダラフィル単剤投与群 44 例）を FAS とした。

二重盲検投与期間中に治験薬の投与を中止した被験者の割合は，本配合剤群 15.0%（16/107 例），マシテンタン単剤投与群 0%（0/35 例），タダラフィル単剤投与群 2.3%（1/44 例）であった。主な投与中止理由は，有害事象［本配合剤群 8.4%（9/107 例），マシテンタン単剤投与群 0%（0/35 例），タダラフィル単剤投与群 2.3%（1/44 例）］であった。

ベースライン時の年齢の中央値（範囲）は，本配合剤群 48.0（18～79）歳，マシテンタン単剤投与群 51.0（20～80）歳，タダラフィル単剤投与群 54.0（19～78）歳であった。いずれの群も 26～50 歳の割合が最も高かった。女性の割合は，本配合剤群 76.6%（82/107 例），マシテンタン単剤投与群 82.9%（29/35 例），タダラフィル単剤投与群 77.3%（34/44 例）であった。人種は白人の割合が最も高く［本配合剤群 61.7%（66/107 例），マシテンタン単剤投与群 57.1%（20/35 例），タダラフィル単剤投与群 65.9%（29/44 例），以下同順］，次にアジア人の割合が高かった［33.6%（36/107 例），34.3%（12/35 例），25.0%（11/44 例）］。PAH の臨床分類は，いずれの群も特発性 PAH の割合が最も高く［54.2%（58/107 例），45.7%（16/35 例），45.5%（20/44 例）］，次に結合組織疾患に伴う PAH の割合が高かった［33.6%（36/107 例），37.1%（13/35 例），36.4%（16/44 例）］。

PAH の重症度分類である WHO FC は，マシテンタン単剤投与群及びタダラフィル単剤投与群（各単剤投与群）では class III の割合が class II より高かったが，本配合剤群では class II の割合が class III より高かった。一方，ベースライン時の PVR 及び 6MWD の平均値は本配合剤群と各単剤投与群で大きな違いは認められなかった。前治療は，本配合剤群で未治療が 45.8%（49/107 例），ERA 既治療が 19.6%（21/107 例），PDE5i 既治療が 34.6%（37/107 例）（以下同順）であり，マシテンタン単剤投与群で 68.6%（24/35 例），31.4%（11/35 例），0%（0/35 例），タダラフィル単剤投与群で 56.8%（25/44 例），0%（0/44 例），43.2%（19/44 例）であった。

2.5.4.3.1.2　有効性主要評価項目（PVR）

【2.7.3.2.2.1】

有効性主要評価項目は EDBT 時の PVR のベースラインからの変化比（EDBT 時の PVR／ベースライン時の PVR）とした。この値が 1 より小さいほど，EDBT 時の PVR はベースライン時に比べ「低下した（つまり，PVR が改善した）」ことを意味する。治療効果は，各単剤投与群に対する本配合剤群の EDBT 時の PVR 変化比の調整幾何平均値の比とした。この値は，各単剤投与

群と比較した本配合剤群のベースラインからの PVR の相対的減少率を示しており，1 未満の場合は本配合剤群の方が有効性が高いことを意味する。

EDBT 時の PVR のベースラインからの変化を表 2.5.4-1 に示す。

マシテンタン単剤投与群に対する本配合剤群の治療効果は 0.71［調整 95%CI：0.61～0.82，調整 p<0.0001（ANCOVA モデル）］であり，マシテンタン単剤投与群に比べて本配合剤群では PVR が有意に改善（PVR 変化比が相対的に 29%減少）した。

タダラフィル単剤投与群に対する本配合剤群の治療効果は 0.72［調整 95%CI：0.64～0.80，調整 p<0.0001（ANCOVA モデル）］であり，タダラフィル単剤投与群に比べて本配合剤群では PVR が有意に改善（PVR 変化比が相対的に 28%減少）した。

治療効果は事前に規定した部分集団間で一貫しており，前治療の有無や種類によらず，各単剤投与群に比べて本配合剤群では PVR が改善した。感度分析の結果から主解析結果の高い頑健性が確認された。

以上のとおり，有効性主要評価項目である EDBT 時の PVR のベースラインからの変化比について，マシテンタン単剤投与又はタダラフィル単剤投与に対する本配合剤の優越性が示された。治療効果は部分集団間で一貫しており，頑健であった。

表 2.5.4-1 EDBT 時の PVR のベースラインからの変化（二重盲検投与期，FAS）

	Treatment-naive and prior ERA strata		Treatment-naive and prior PDE-5i strata	
	Macitentan	M/T FDC	Tadalafil	M/T FDC
Analysis set: Full	35	70	44	86
Number of subjects included in the analysis	35	70	44	86
Baseline				
N	35	70	44	86
Mean (SD)	815.9 (401.22)	834.3 (630.93)	802.1 (551.98)	884.7 (640.34)
Median	785.3	638.5	664.6	697.6
Range	(261; 1525)	(192; 3802)	(244; 3322)	(192; 3802)
EDBT				
N	34	58	41	75
Mean (SD)	665.8 (381.88)	457.3 (329.29)	640.3 (378.48)	513.2 (359.25)
Median	584.5	360.0	647.5	405.4
Range	(142; 1613)	(50; 1838)	(189; 2171)	(50; 1838)
Ratio of EDBT to baseline				
N	35	70	44	86
Geometric mean	0.77	0.55	0.78	0.56
Geometric CV	0.344	0.405	0.255	0.366
95% CL of geometric mean	(0.69, 0.87)	(0.50, 0.60)	(0.72, 0.84)	(0.52, 0.60)
Number of subjects with intercurrent events[a]	4	15	3	14
Number of subjects with imputation of missing values[a]	1	3	2	2
Treatment effect: Adjusted geometric mean ratio vs. monotherapy (Median unbiased estimate)[b]		0.71		0.72
Adjusted repeated CL		(0.61, 0.82)		(0.64, 0.80)
Adjusted two-sided combined p-value		<.0001		<.0001

Key: ERA = Endothelin receptor antagonist; PDE-5i = Phosphodiesterase type-5 inhibitor; M/T FDC = Macitentan/tadalafil fixed dose combination; PVR = Pulmonary vascular resistance; EDBT = End of Double-blind Treatment; CV = Coefficient of variation; CL = Confidence limit; SD = Standard deviation.
PVR is expressed in dyn·s/cm^5
[a] See details on Intercurrent events and missing data handling in Section 5.2 of the SAP
[b] Ratio of EDBT to baseline PVR is log-transformed (base e) and analyzed using one analysis of covariance (ANCOVA) for each pairwise comparison and each stage, with factors for randomized treatment group, stratification factor (treatment-naïve, prior-ERA, or prior-PDE-5i) and a continuous covariate for log-transformed baseline PVR
Results of these stage-wise ANCOVAs are used to compute Median unbiased estimate, adjusted repeated CL and adjusted combined p-value for each comparison of interest.
Notes:
PVR values are derived by the sponsor using the assessments provided by the central reader (WCC).
The EDBT value corresponds to the assessment done at Visit 8/Week 16 or at the premature EDBT visit if the subject prematurely discontinues DB study treatment.
Treatment-naïve participants randomized to M/T FDC are counted in each M/T FDC arm and as such contribute twice in the display (see Mod5.3.5.1/ADUE/CSR/App9).
Modified from [TEFPVR01A.RTF] [JNJ-68150420/AC-077A301/ DBR_CSR/ RE_FINAL/ PROD/ TEFPVR01A.SAS] 22DEC2022, 11:38

2.5.4.3.1.3　有効性副次評価項目

(1) 6MWD

【2.7.3.2.2.2(1)】

マシテンタン単剤投与群又はタダラフィル単剤投与群に対する本配合剤の治療効果（EDBT 時の 6MWD のベースラインからの変化量の群間差）はそれぞれ 16.04m［調整 95%CI：-17.0～49.08 m，調整 p=0.3802（ANCOVA モデル）］及び 25.37 m［調整 95%CI：-0.93～51.59 m，調整 p=0.0591（ANCOVA モデル）］であった。

副次評価項目である EDBT 時の 6MWD のベースラインからの変化では，マシテンタン単剤投与群又はタダラフィル単剤投与群と比較した際の本配合剤群の優越性は示されなかったものの，

数値上の増加（改善）傾向が認められた。特に PAH 治療歴が未治療の被験者では，タダラフィル単剤投与群と比較して本配合剤群で 6MWD が大きく増加した（治療効果：33.04 m）。

(2) その他の有効性副次評価項目

【2.7.3.2.2.2(2); 2.7.3.2.2.2(3)】

6MWD で有意差が認められなかったため，階層的検定手順【2.7.3.1.3.2】に従い，その他の有効性副次評価項目（PAH-SYMPACT®の心肺症状及び心血管症状ドメインスコア，並びに WHO FC の悪化）については統計学的な検定を行わなかった。探索的な解析結果では，いずれの評価項目でも各単剤投与群に対する本配合剤群の数値上の改善傾向は認められなかった。

2.5.4.3.1.4　その他の有効性評価項目（PVR 以外の肺血行動態態パラメータ）

【2.7.3.2.2.3(3)】

EDBT 時の PVR 以外の肺血行動態態パラメータ（mRAP，mPAP，Cardiac Index，SVI，SvO_2，及び CO）について，各単剤投与群と比較して，本配合剤群では各肺血行動態パラメータがより改善する傾向が認められた。本配合剤群とマシテンタン単剤投与群の EDBT 時の mPAP のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，それぞれ 9.99 (8.64) mmHg の低下及び 3.56 (8.22) mmHg の低下であり，本配合剤群とタダラフィル単剤投与群の EDBT 時の mPAP のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，それぞれ 9.20 (8.16) mmHg の低下及び 2.96 (6.14) mmHg の増加であった。

2.5.4.3.2　日本人集団

2.5.4.3.2.1　被験者の内訳

【2.7.3.2.3.1(1)】

計 8 例の日本人患者を組み入れ，本配合剤群に 6 例，マシテンタン単剤投与群に 1 例，タダラフィル単剤投与群に 1 例が割り付けられた。前治療は，本配合剤群では未治療が 5 例，ERA 既治療が 1 例であった。マシテンタン単剤投与群の 1 例は ERA 既治療，タダラフィル単剤投与群の 1 例は PDE5i 既治療であった。ERA 既治療の 2 例が使用していた前治療薬はいずれもマシテンタンであり，PDE5i 既治療の 1 例が使用していた前治療薬はタダラフィルであった。

二重盲検投与期間中に本配合剤群の 2 例が重篤な有害事象の発現により治験薬の投与を早期に中止し，残りの 6 例（本配合剤群 4 例，マシテンタン単剤投与群 1 例，タダラフィル単剤投与群 1 例）は 16 週後の二重盲検投与期間の最終評価を完了した。

2.5.4.3.2.2　有効性主要評価項目（PVR）

【2.7.3.2.3.1(3)】

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より改善する傾向が認められた。

本配合剤群（未治療及び ERA 既治療層）のベースライン時に対する EDBT 時の PVR 変化比の幾何平均値（95%CI）は 0.51（0.35～0.73）であり，マシテンタン単剤投与群 1 例のベースラインに対する EDBT 時の PVR 変化比は 1.06 であった。

本配合剤群（未治療及び PDE5i 既治療層）のベースライン時に対する EDBT 時の PVR 変化比の幾何平均値（95%CI）は 0.50（0.31～0.81）であり，タダラフィル単剤投与群 1 例のベースラインに対する EDBT 時の PVR 変化比は 0.85 であった。

全体集団及び日本人集団の PVR 変化比について，事前規定した下記の基準に照らして一貫性を評価した。その結果，両基準を満たし，全体集団と日本人集団の結果の一貫性が示された。

- FDC vs Macitentan: $\log(GM_{FDC}) - \log(GM_{macitentan\ 10\ mg}) < 0.0$
- FDC vs Tadalafil: $\log(GM_{FDC}) - \log(GM_{tadalafil\ 40\ mg}) < 0.0$

FDC = 本配合剤; GM = 幾何平均値

ベースライン時の PVR の平均値は，全体集団と比較して日本人集団で低かったが，この差が有効性の評価に与える影響は小さいと考えられた。

2.5.4.4　日本人の有効性に関するその他の臨床試験情報

【2.7.3.4】

A DUE 試験での日本人患者の組入れは 8 例に留まり，以下のカテゴリーの日本人データが得られなかった。

- 前治療：未治療，投与群：マシテンタン単剤投与群
- 前治療：未治療，投与群：タダラフィル単剤投与群
- 前治療：PDE5i 既治療，投与群：本配合剤群

そこで，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）］から，A DUE 試験で不足している日本人データを補足し，前治療，試験中の治療別に示した。

その結果，A DUE 試験の全体集団と，A DUE 試験で不足している日本人データを補強した日本人併合集団で得られた PVR 又は PVRi 変化比の成績は，いずれの前治療，投与群でも同様の傾向を示していることが確認された。

2.5.4.5　有効性と用法・用量の関係

【2.7.3.5】

<u>本配合剤の含有用量の選択根拠</u>

マシテンタン及びタダラフィルの成人 PAH 患者に対する用法用量は，それぞれ，通常 1 日 1 回 10 mg 及び 40 mg であり，日本，米国，及び欧州を含め世界的に同一である。また，マシテンタン及びタダラフィル間の薬物動態学的な薬物相互作用はなく，民族は本配合剤の用法用量の設

定に影響を与えうる要因ではないと想定された。以上より，本配合剤の含有用量はマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg とし，日本人と外国人で同一の用法用量で開発を進めた。

本配合剤と配合成分の単剤との生物学的同等性

外国人健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験（67896062PAH1006 試験）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。

食事の影響

67896062PAH1006 試験から，マシテンタン及びタダラフィルを本配合剤として投与した際の 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。

臨床成績

A DUE 試験では，PAH 患者に対する本配合剤 1 日 1 回経口投与の優れた有効性，良好な安全性が確認された。また，全体集団と日本人集団の有効性・安全性に明確な差は認められなかった。よって，日本人 PAH 患者に対する本配合剤の用量を 1 日 1 回 1 錠とすることは妥当と考えられた。

以上より，日本人 PAH 患者に対する本配合剤の用法・用量は以下のとおり設定した。

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。

2.5.4.6 有効性の結論

A DUE 試験の全体集団では，有効性主要評価項目である EDBT 時の PVR 変化比について，各単剤投与に対する本配合剤投与の優越性が示された。治療効果は部分集団間で一貫しており，頑健であった（2.5.4.3.1.2）。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。6MWD で有意差が認められなかったため，階層的検定手順に従い，その他の有効性副次評価項目（PAH-SYMPACT®の心肺症状及び心血管症状ドメインスコア，並びに WHO FC の悪化）については統計学的な検定を行わなかった。探索的な解析結果では，いずれの評価項目でも各単剤投与群に対する本配合剤群の数値上の改善傾向は認められなかった（2.5.4.3.1.3）。mPAP を含む肺血行動態パラメータでは，各単剤投与群と比較して，本配合剤群でより改善する傾向が認められた（2.5.4.3.1.4）。

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より改善していた（2.5.4.3.2.2）。また，A DUE 試験の全体集団と，A DUE 試験及び外部臨床試験の日本人集団から得られた有効性の成績は，いずれの前治療，投与群でも同様の傾向を示していることが確

認された（2.5.4.4）。以上のことから，日本人 PAH 患者においても本配合剤投与時の有効性が，各単剤投与時と比較して上回ると推定された。

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.

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.

2.5.5　安全性の概括評価

PAH 患者に対する本配合剤の安全性の評価には，A DUE 試験の結果を用いた。A DUE 試験は継続中であり，以下の CCO 時点での成績を示した。

1. 二重盲検投与期：2022 年 8 月 23 日
2. 二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①：2022 年 12 月 31 日（全例が半年間の治験薬投与を完了した時点の長期安全性評価）
3. 二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②：2023 年 4 月 28 日（全例が 1 年間の治験薬投与を完了した時点の長期安全性評価）

主な安全性は，上記 1 及び 3 の CCO 時点での成績で評価し，2 の結果をまとめた報告書は作成していないため，当該結果は参考的位置づけとした。

2.5.5.1　安全性データの収集及び集計・解析方法

【2.7.4.1.1.2】

有害事象とは，治験担当医師により判断された治験薬との因果関係の有無を問わず，治験中に被験者に生じた臨床検査値異常，症状，疾患等のあらゆる好ましくない又は意図しない徴候と定義した。

治験治療下で発現した有害事象とは，治験薬との因果関係の有無を問わず，治験薬使用下（治験薬投与開始から投与中止 30 日後まで）に発現した有害事象とした。

二重盲検投与期の有害事象の収集期間は，治験薬の初回投与後からオープンラベル期の治験薬投与開始日又は二重盲検投与期の治験薬終了後 30 日のいずれか早い時点までとした。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期の有害事象の収集期間は，二重盲検投与期又はオープンラベル投与期のいずれかの治験薬の初回投与から治験薬投与終了後 30 日又は CCO のいずれか早い時点までとした。

有害事象名は，二重盲検投与期は MedDRA Version 25.0，二重盲検投与期＋オープンラベル投与期は MedDRA Version 25.1 を用いてコーディングし，同バージョンの MedDRA/J で日本語に置き換えた。

有害事象と治験薬との因果関係は，治験担当医師が関連あり（Related）又は関連なし（Not related）を判定した。有害事象の重症度は，治験担当医師が軽度，中等度，重度の 3 段階で判定した。

本配合剤の注目すべき有害事象として，「肝障害」，「貧血」，「低血圧」，及び「浮腫及び体液貯留」を評価した。各注目すべき有害事象は，SMQ 等により抽出した PT で評価した。

FAS はいずれかの投与群にランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された全被験者とした。

安全性解析対象集団は二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上投与された全被験者とした。二重盲検投与期の安全性は，安全性解析対象集団を用いて評価した。

CSS は二重盲検投与期間に本配合剤群にランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された全被験者，及びオープンラベル投与期間に治験薬を 1 回以上投与された全被験者とした。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期の安全性は，CSS を用いて評価した。二重盲検投与期に本配合剤群にランダム化された被験者は，二重盲検投与期及びオープンラベル投与期のデータを評価した。二重盲検投与期に各単剤投与群にランダム化された被験者は，オープンラベル投与期のデータを評価し，二重盲検投与期のデータは評価しなかった。ただし，二重盲検投与期のベースラインのデータは評価に含めた。CSS のベースラインは，以下のように定義した。

- 二重盲検投与期に本配合剤群にランダム化された被験者：二重盲検投与期の治験薬初回投与前の評価
- 二重盲検投与期に各単剤投与群にランダム化された被験者：オープンラベル投与期の治験薬初回投与前の評価

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①では，CSS 全体及び二重盲検投与期の投与群別の結果を示した。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②では，CSS 全体の結果を示した。

2.5.5.2　試験対象集団の特徴及び曝露状況

2.5.5.2.1　被験者の内訳及び試験対象集団の特性，曝露状況，並びに前治療薬

【2.7.4.1.2; 2.7.4.1.3; 2.7.4.1.4】

被験者の内訳及び試験対象集団の特性は【2.5.4.3.1.1】に示した。

二重盲検投与期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は本配合剤群 16.14（0.6～21.1）週，マシテンタン単独投与群 16.43（15.1～20.1）週，及びタダラフィル単剤投与群 16.00（11.0～18.0）週と各投与群で同程度であった。二重盲検投与期にタダラフィル 40 mg からタダラフィル 20 mg に減量した被験者の割合は，本配合剤群で 2.8%（3/107 例）であり，タダラフィル単剤投与群では認められなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CSS 全体の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 59.86（0.6～151.6）週であった。二重盲検投与期の投与群別では，本配合剤（DB-本配合剤）群 59.86（0.6～151.6）週，マシテンタン単剤投与（DB-マシテンタン）群 58.57（4.7～113.1）週，及びタダラフィル単剤投与（DB-タダラフィル）群 61.43（1.0～129.7）週］であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②の CSS 全体の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，75.43（0.6～151.6）週であった。

PAH に対する前治療で分けた治療層（未治療層，ERA 既治療層，及び PDE5i 既治療層）ごとの被験者数は，本配合剤群の 107 例では，未治療層 49 例，ERA 既治療層 21 例，及び PDE5i 既治療層 37 例，マシテンタン単剤投与群の 35 例では，未治療層 24 例及び ERA 既治療層 11 例，並びにタダラフィル単剤投与群の 44 例では，未治療層 25 例及び PDE5i 既治療層 19 例であった。

PAH に対する前治療薬は，主に ERA（マシテンタン，アンブリセンタン，及びボセンタン）及び PDE5i（タダラフィル及びシルデナフィル）であった。

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　有害事象の概要

【2.7.4.2.1.1】

二重盲検投与期

本配合剤群の有害事象の発現割合は，マシテンタン単剤投与群と比較して高く，タダラフィル単剤投与群と同様であった［本配合剤群 82.2%（88/107 例），マシテンタン単剤投与群 71.4%（25/35 例），タダラフィル単剤投与群 79.5%（35/44 例），以下同順］。死亡に至った有害事象は 2 例に認められ，いずれも本配合剤群であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，各単剤投与群と比較して本配合剤群で高かった［重篤な有害事象：14.0%（15/107 例），8.6%（3/35 例），9.1%（4/44 例），治験薬の投与中止に至った有害事象：8.4%（9/107 例），0%，4.5%（2/44 例）］。

本配合剤群の有害事象の発現割合は，ERA 既治療層［76.2%（16/21）］及び PDE5i 既治療層［78.4%（29/37）］と比較して，未治療層［87.8%（43/49）］で高かった【2.7.4.6.3.1】。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

CSS 全体の有害事象の発現割合は 91.9%（170/185 例），重篤な有害事象の発現割合は 24.3%（45/185 例），治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.2%（17/185 例）であった。CSS 全体で死亡に至った有害事象は 3 例に認められ，いずれも DB-本配合剤群であった。このうち 2 例は二重盲検投与期，1 例はオープンラベル投与期に認められた。

二重盲検投与期に各単剤投与群にランダム化された被験者では，有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は各投与群で同程度であった［有害事象：DB-マシテンタン群 88.6%（31/35 例），DB-タダラフィル群 88.4%（38/43 例）（以下同順），重篤な有害事象：20.0%（7/35 例），20.9%（9/43 例）］。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，DB-タダラフィル群［2.3%（1/43 例）］と比較して DB-マシテンタン群［11.4%（4/35 例）］で高かった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

CSS 全体の有害事象の発現割合は 93.5%（173/185 例），重篤な有害事象の発現割合は 26.5%（49/185 例），治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.2%（17/185 例）であった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①と比較して，新たに死亡に至った有害事象が 1 例，及び重篤な有害事象が 4 例に認められたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

2.5.5.3.2　比較的よく見られる有害事象

二重盲検投与期

本配合剤群で 10%以上に認められた有害事象は，頭痛［本配合剤群 16.8%（18/107 例），マシテンタン単剤投与群 17.1%（6/35 例），タダラフィル単剤投与群 13.6%（6/44 例），以下同順］及び末梢性浮腫［13.1%（14/107 例），11.4%（4/35 例），11.4%（5/44 例）］であった。本配合剤群で 10%未満 5%以上に認められた有害事象は，貧血［7.5%（8/107 例），0%，0%］，ヘモグロビン減少［7.5%（8/107 例），0%，0%］，低血圧［7.5%（8/107 例），0%，0%］，末梢腫脹

［6.5%（7/107 例），2.9%（1/35 例），0%］，咳嗽［5.6%（6/107 例），2.9%（1/35 例），4.5%（2/44 例）］，筋肉痛［5.6%（6/107 例），0%，4.5%（2/44 例）］，及び悪心［5.6%（6/107 例），0%，6.8%（3/44 例）］であった。

各単剤投与群と比較して本配合剤群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は，貧血，ヘモグロビン減少，及び低血圧であった。マシテンタン単剤投与群と比較して本配合剤群で 5%以上発現割合が高かったその他の有害事象は，筋肉痛及び悪心であった。タダラフィル単剤投与群と比較して本配合剤群で 5%以上発現割合が高かったその他の有害事象は，末梢腫脹であった。本配合剤群と比較してタダラフィル単剤投与群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は，下痢［本配合剤群 4.7%（5/107 例），マシテンタン単剤投与群 0%（0/35 例），タダラフィル単剤投与群 13.6%（6/44 例），以下同順］及び関節痛［3.7%（4/107 例），5.7%（2/35 例），9.1%（4/44 例）］であった。本配合剤群と比較してマシテンタン単剤投与群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は認められなかった。

重度の有害事象の発現割合は，各単剤投与群と比較して本配合剤群で高かった［本配合剤群：14.0%（15/107 例），マシテンタン単剤投与群：5.7%（2/35 例），タダラフィル単剤投与群 6.8%（3/44 例），以下同順］。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は，頭痛［1.9%（2/107 例），2.9%（1/35 例），0%］及び心不全［1.9%（2/107 例），0%，2.3%（1/44 例）］であった。各有害事象の重症度（軽度，中等度，重度）に特定の傾向は認められなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

CSS 全体で二重盲検投与期以降に新たな安全性の懸念は特定されなかった。CSS 全体で 10%以上に認められた有害事象は，COVID-19［21.1%（39/185 例）］，頭痛［14.1%（26/185 例）］，末梢性浮腫［10.8%（20/185 例）］，及び貧血［10.3%（19/185 例）］であった。また，CSS 全体で 5%以上 10%未満に認められた有害事象は，ヘモグロビン減少［9.2%（17/185 例）］，咳嗽［7.6%（14/185 例）］，低血圧及び上気道感染［各 6.5%（各 12/185 例）］，関節痛，呼吸困難，及び筋肉痛［各 5.9%（各 11/185 例）］，背部痛，動悸，及び発熱［各 5.4%（各 10/185 例）］であった。CCO 時点で認められた有害事象は，COVID-19 及び咳嗽を除き，マシテンタン及びタダラフィルの既知の安全性プロファイルと同様であった。COVID-19 及び咳嗽は，COVID-19 感染拡大と試験実施時期が一致していたことが影響したと考えられる。

DB-マシテンタン群で 10%以上に認められた有害事象は，COVID-19［17.1%（6/35 例）］及びヘモグロビン減少［11.4%（4/35 例）］であった。DB-タダラフィル群で 10%以上に認められた有害事象は，COVID-19［18.6%（8/43 例）］，貧血，呼吸困難，及び発熱［各 11.6%（各 5/43 例）］であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

CSS 全体で二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CCO 後に，新たな安全性の懸念は特定されなかった。CSS 全体の有害事象の発現割合は 93.5%（173/185 例）であった。CSS 全体で 10%以上に認められた有害事象は，二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①と同様，COVID-19［23.2%（43/185 例）］，頭痛［14.6%（27/185 例）］，末梢性浮腫［11.4%（21/185 例）］，

及び貧血［10.8%（20/185 例）］であった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CCO 後に，COVID-19 は新たに 4 例に認められ，呼吸困難，肺炎，及び上腕骨骨折は新たに 2 例に認められた。

2.5.5.3.3　タダラフィル漸増期の有害事象

【2.7.4.2.1.3】

【2.5.4.1】に記載したとおり，二重盲検投与期では，本配合剤群又はタダラフィル単剤投与群にランダム化された被験者は，ベースライン時の PAH 治療に応じて，治験薬投与開始後 2 週間でタダラフィルを 20 mg から 40 mg に漸増し，その後本配合剤又はタダラフィル 40 mg を維持投与した。16 週間の二重盲検投与期を完了した被験者は，24 カ月間のオープンラベル投与期に移行し，全ての被験者に非盲検下で本配合剤を投与した。二重盲検投与期にマシテンタン単剤投与群にランダム化され，マシテンタン 10 mg 投与を完了した被験者は，オープンラベル投与期の治験薬初回投与日から 2 週間でタダラフィルを 20 mg から 40 mg に漸増し，その後本配合剤を維持投与した。

二重盲検投与期

表 2.5.5-1 に示す期間の有害事象を集計した。

表 2.5.5-1 漸増期の有害事象の集計期間（二重盲検投与期）

	本配合剤群	マシテンタン単剤投与群	タダラフィル単剤投与群
未治療層	タダラフィル 40 mg を投与した被験者：治験薬初回投与からマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の投与開始前まで タダラフィル 40 mg を投与しなかった被験者：治験薬初回投与から治験薬投与終了日後 30 日間	治験薬初回投与から Day 8 まで	タダラフィル 40 mg を投与した被験者：治験薬初回投与からマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の投与開始前まで タダラフィル 40 mg を投与しなかった被験者：治験薬初回投与から治験薬投与終了日後 30 日間
ERA 既治療層	タダラフィル 40 mg を投与した被験者：治験薬初回投与からマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の投与開始前まで タダラフィル 40 mg を投与しなかった被験者：治験薬初回投与から治験薬投与終了日後 30 日間	治験薬初回投与から Day 8 まで	－
PDE5i 既治療層	治験薬初回投与から Day 8 まで	－	治験薬初回投与から Day 8 まで

本配合剤群の 107 例のうち，漸増期にマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 20 mg を併用投与された被験者は 69 例であった。このうち未治療層は 48 例，ERA 既治療層は 21 例であった。タダラフィル単剤投与群の 44 例のうち，漸増期にタダラフィル 20 mg を投与された被験者は未治療層の 25 例であった。

本配合剤群では，PDE5i 既治療層と比較して，未治療層及び ERA 既治療層で有害事象の発現割合が高かった［未治療層 56.3%（27/48 例），ERA 既治療層 61.9%（13/21 例），PDE5i 既治療層 32.4%（12/37 例）］。タダラフィル単剤投与群でも，PDE5i 既治療層と比較して，未治療層で

有害事象の発現割合が高かった［未治療層 40.0%（10/25 例），PDE5i 既治療層 26.3%（5/19 例）］。本配合剤群で，漸増期に最も発現割合が高かった有害事象は頭痛であった［未治療層 12.5%（6/48 例），ERA 既治療層 19.0%（4/21 例），PDE5i 既治療層 10.8%（4/37 例）］。

本配合剤群では，漸増期に治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例で認められた。内訳は，未治療層が 3 例（筋肉痛，過敏症，及び血管浮腫が各 1 例），ERA 既治療層が 1 例（低血圧），PDE5i 既治療層が 1 例（末梢性浮腫）であった。また，低血圧で治験薬の投与を中止した ERA 既治療層の被験者はその後，重篤な有害事象の心不全で死亡した。各単剤投与群では，漸増期に死亡に至った有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

上述した本配合剤群で治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，タダラフィル漸増投与 2 週目（マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の併用投与 1 週目）及び Day 15（本配合剤群への切替え 1 日目）に治験薬の投与を中止した被験者は，未治療層の 2 例（Day 11 に筋肉痛により治験薬投与中止，及び Day 15 に過敏症により治験薬投与中止）と少なく，マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の併用投与開始直後の安全性に懸念は認められなかった。

タダラフィル単剤投与群の未治療層で重篤な有害事象（肺炎）が 1 例に認められたが，治験薬の投与を変更せず回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象はすべてマシテンタン及び／又はタダラフィルに関連する既知の事象であった。タダラフィル漸増期に認められた有害事象に特定の傾向はなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

表 2.5.5-2 に示す期間の有害事象を集計した。

表 2.5.5-2 漸増期の有害事象の集計期間（二重盲検投与期＋オープンラベル投与期）

	DB-本配合剤群	DB-マシテンタン群	DB-タダラフィル群
未治療層	タダラフィル 40 mg を投与した被験者：二重盲検投与期又はオープンラベル投与期の治験薬初回投与からマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の投与開始前まで タダラフィル 40 mg を投与しなかった被験者：二重盲検投与期又はオープンラベル投与期の治験薬初回投与から治験薬投与終了日後 30 日間	タダラフィル 40 mg を投与した被験者：オープンラベル投与期の治験薬初回投与からマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の投与開始前まで タダラフィル 40 mg を投与しなかった被験者：二重盲検投与期又はオープンラベル投与期の治験薬初回投与から治験薬投与終了日後 30 日間	二重盲検投与期又はオープンラベル投与期の治験薬初回投与から Day 7 まで
ERA 既治療層	タダラフィル 40 mg を投与した被験者：二重盲検投与期又はオープンラベル投与期の治験薬初回投与からマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の投与開始前まで タダラフィル 40 mg を投与しなかった被験者：二重盲検投与期又はオープンラベル投与期の治験薬初回投与から治験薬投与終了日後 30 日間	タダラフィル 40 mg を投与した被験者：オープンラベル投与期の治験薬初回投与からマシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の投与開始前まで タダラフィル 40 mg を投与しなかった被験者：オープンラベル投与期の治験薬初回投与から治験薬投与終了日後 30 日間	－
PDE5i 既治療層	二重盲検投与期又はオープンラベル投与期の治験薬初回投与から Day 7 まで	－	二重盲検投与期又はオープンラベル投与期の治験薬初回投与から Day 7 まで

DB-マシテンタン群では，35 例がオープンラベル投与期に移行し，タダラフィルを漸増投与された。DB-マシテンタン群の 12/35 例で有害事象が発現し，未治療層と比較して ERA 既治療層で有害事象の発現割合が高かった［未治療層：25.0%（6/24 例），ERA 既治療層 54.5%（6/11 例），以下同順］。また，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期の漸増期に DB-マシテンタン群で 2 例以上に認められた有害事象は頭痛［0%，18.2%（2/11 例）］であった。

オープンラベル投与期のタダラフィルの漸増期に認められた有害事象に特定の傾向はなかった。

2.5.5.3.4　死亡

【2.7.4.2.1.4】

二重盲検投与期

二重盲検投与期に 3 例が死亡し，いずれも本配合剤群であった。死亡に至った治験治療下で発現した有害事象は 2 例（心不全及びクロストリジウム菌性胃腸炎）に認められ，いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。死亡した 3 例のうち 1 例で認められた事象（COVID-19 肺炎）は，治験薬の投与中止から 30 日以降に発現したため，治験治療下で発現した有害事象とみなされなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

CSS 全体で，オープンラベル投与期に新たに 3 例が死亡し，いずれも DB-本配合剤群であった。死亡に至った有害事象は 2 例（右室不全及び呼吸不全）に認められ，いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。死亡した 3 例のうち 1 例で認められた事象（脳血管発作）は，治験薬の投与中止後 30 日以降に発現したため，治験治療下で発現した有害事象とみなされなかった。

2.5.5.3.5　その他の重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.5】

二重盲検投与期

重篤な有害事象の発現割合は本配合剤群 14.0%（15/107 例），マシテンタン単剤投与群 8.6%（3/35 例），タダラフィル単剤投与群 9.1%（4/44 例）であり，各単剤投与群と比較して，本配合剤群で高かった。

2 例以上に発現した重篤な有害事象は，心不全［本配合剤群：1.9%（2/107 例），マシテンタン群：0%，タダラフィル群：2.3%（1/44 例），以下同順］及び呼吸困難［1.9%（2/107 例），0%，0%］であり，全て本配合剤群で認められた。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は，本配合剤群の心不全，呼吸困難，貧血，末梢腫脹，右室不全，及び顔面腫脹（各 1 例）であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

CSS 全体の重篤な有害事象の発現割合は 24.3%（45/185 例）であった。

DB-本配合剤群では，重篤な有害事象の発現割合は 27.1%（29/107 例）であった。DB-本配合剤群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，COVID-19［4.7%（5/107 例）］，右室不全［2.8%（3/107 例）］，心不全，COVID-19 肺炎，肺炎，及び呼吸困難［各 1.9%（各 2/107 例）］であった。その他の重篤な有害事象の発現例数はいずれも 1 例であり，特定の傾向は認められなかった。

DB-マシテンタン群及び DB-タダラフィル群では，重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 20.0%（7/35 例）及び 20.9%（9/43 例）であった。DB-マシテンタン群及び DB-タダラフィル群の両群で発現した重篤な有害事象は右室不全であり，各群 1 例に認められた。その他の重篤な有害事象に特定の傾向は認められなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

CSS 全体の重篤な有害事象の発現割合は 26.5%（49/185 例）であった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CCO 後に発現した重篤な有害事象は，肺炎，ウイルス性肺炎，呼吸困難，低酸素症，前立腺癌，大腿骨骨折，及び上腕骨骨折（各 1 例）であり，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

2.5.5.3.6　その他の重要な有害事象

2.5.5.3.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

【2.7.4.2.1.6(1)】

二重盲検投与期

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は本配合剤群 8.4%（9/107 例），マシテンタン単剤投与群 0%（0/35 例），タダラフィル単剤投与群 4.5%（2/44 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，本配合剤群の 5 件（3 例）が重篤な有害事象と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた 3 例は未治療層であり，有害事象の内訳は，肺静脈閉塞性疾患 1 例，貧血 1 例，並びに呼吸困難，末梢腫脹，及び顔面腫脹 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は本配合剤群で高かったものの，2 例以上で認められた事象はなく，発現した有害事象に特定の傾向は認められなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

CSS 全体の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.2%（17/185 例）であった。

二重盲検投与期の群別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，DB-本配合剤群 11.2%（12/107 例），DB-マシテンタン群 11.4%（4/35 例），DB-タダラフィル群 2.3%（1/43 例）であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CCO 後に，新たな治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.6.2 タダラフィルの減量に至った有害事象

【2.7.4.2.1.6(2)】

二重盲検投与期に腎障害又は肝障害が発現した場合，タダラフィルの用量を 40 mg/日から 20 mg/日に減量した。また，安全性の面で治験担当医師がタダラフィルの減量が必要と判断した場合は，タダラフィルの用量を 40 mg/日から 20 mg/日に減量可能であった。また，オープンラベル投与期の用量調節は不可であった。

二重盲検投与期にタダラフィルの減量に至った有害事象は，本配合剤群の 2 例に認められ，その内訳は末梢性浮腫 1 例（ERA 既治療層，Day 13 にタダラフィルを減量），及び心不全 1 例（未治療層，Day 19 にタダラフィルを減量）であった。

2.5.5.3.6.3 心臓障害

【2.7.4.2.1.6(3)】

心臓障害（SOC）の発現割合が各単剤投与群と比較して本配合剤群で高かったことから，その他の重要な有害事象として評価した。

二重盲検投与期

心臓障害（SOC）の発現割合は，本配合剤群 15.0%（16/107 例），マシテンタン単剤投与群 5.7%（2/35 例），タダラフィル単剤投与群 9.1%（4/44 例）であった。心不全の発現割合は各単剤投与群と比較して本配合剤群で高く［本配合剤群 3.7%（4/107 例），マシテンタン単剤投与群 0%，タダラフィル単剤投与群 2.3%（1/44 例），以下同順］，左室不全及び右室不全は本配合剤群の各 1 例でのみ認められた。慢性心不全はタダラフィル単剤投与群の 1 例でのみ認められた。

重篤な心臓障害に関連する有害事象は 5 例に認められ，その内訳は，心不全（本配合剤群 2 例，タダラフィル群 1 例），右室不全及び左室不全（本配合剤群各 1 例）であった。心不全の 1 例（本配合剤群）は死亡に至った。

心臓障害（SOC）の発現割合が各単剤投与群と比較して本配合剤群で高かったものの，治験薬の投与継続中は臨床的に管理可能であった。心臓障害に関連する有害事象を発現した被験者の多くが 65 歳以上，未治療層，及び心不全のリスクが高まる既往歴を有していた。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

CSS 全体の心臓障害（SOC）の発現割合は 17.3%（32/185 例）であった。DB-本配合剤群では，右室不全が 3.7%（4/107 例）に認められ，このうち 1 例は二重盲検投与期に，3 例はオープンラベル投与期に認められた。オープンラベル投与期に認められた右室不全のうち 1 例は死亡に至った。また，DB-マシテンタン群及び DB-タダラフィル群では各 1 例で右室不全が認められ，いずれも本配合剤投与開始から 4 週間以上経過していた。CSS 全体でオープンラベル投与期に新たな心不全又は左室不全は認められなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

CSS 全体の心臓障害（SOC）の発現割合は，17.8%（33/185 例）であった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CCO 後に右室不全が 1 例（DB-本配合剤群）に認められた。本事象は中等度，非重篤，治験薬の投与は変更せず，CCO 時点で未回復であった。

2.5.5.3.6.4　月経出血

【2.7.4.2.1.6(4)】

マシテンタンの潜在的リスクであり，タダラフィルの一般的な副作用である月経出血を評価した（macitentan EU-RMP; ADCIRCA SmPC）。

二重盲検投与期

女性被験者の生殖系及び乳房障害（SOC）の発現割合は本配合剤群 6.1%（5/82 例），マシテンタン単剤投与群 3.4%（1/29 例），タダラフィル単剤投与群 2.9%（1/34 例）であった。本配合剤群で生殖系及び乳房障害（SOC）の発現が認められた女性被験者は，いずれも PDE5i 既治療層であった。月経出血に関連する有害事象は本配合剤群でのみ認められ，重度月経出血［2.4%（2/82 例）］，月経中間期出血及び膣出血［各 1.2%（各 1/82 例）］であった。

月経出血に関連する事象では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，臨床的に管理可能であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

CSS 全体の女性被験者で認められた月経出血に関連する有害事象は，重度月経出血［2.8%（4/144 例）］，月経中間期出血，及び膣出血［各 1.4%（各 2/144 例）］，並びに頻発過多月経［0.7%（1/144 例）］であった。

DB-本配合剤群の女性被験者 82 例のうち，3 例でオープンラベル投与期に月経出血に関連する有害事象が認められた。その内訳は，月経中間期出血及び膣出血（1 例），重度月経出血及び頻発過多月経（1 例），並びに重度月経出血（1 例）であった。また，DB-マシテンタン群の女性被験者 29 例のうち 1 例で月経出血に関連する有害事象（重度月経出血）が認められた。月経出血に関連する有害事象は，いずれも治験薬の投与を変更せず回復した。DB-タダラフィル群では，オープンラベル投与期に月経出血に関連する有害事象は認められなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CCO 後に新たな月経出血に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.7　器官別又は症候群別有害事象

2.5.5.3.7.1　注目すべき有害事象

(1) 肝障害

【2.7.4.2.1.7(1)1)】

二重盲検投与期

「肝障害」の発現割合は，本配合剤群 0.9%（1/107 例），マシテンタン単剤投与群 2.9%（1/35 例），タダラフィル単剤投与群 9.1%（4/44 例）であった。重篤な「肝障害」はいずれの投与群でも認められず，本配合剤群の 1 例を除き，いずれも軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った「肝障害」は，本配合剤群及びタダラフィル単剤投与群の各 1 例で認められた。

ALT 及び AST 増加は，マシテンタンに関連する既知の事象である。二重盲検投与期間中，「肝障害」はすべての投与群で認められたが，AST 及び／又は ALT 異常の発現割合に投与群間で明確な差は認められず，potential Hy's Law（ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上）に該当した被験者はいなかった。また，「肝障害」について新たな安全性の懸念は認められなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

CSS 全体で，本配合剤の投与期間で標準化した 100 人年あたりの「肝障害」の発現件数は 4.082 件であった。CCO 時点までの「肝障害」の発現割合は 4.9%（9/185 例）であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

CSS 全体で，本配合剤の投与期間で標準化した 100 人年あたりの「肝障害」の発現件数は 3.923 件であり，二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①と比較して同程度であった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CCO 後に，軽度，非重篤な AST 増加が 1 例（DB-タダラフィル群）に認められた。治験薬の投与を中断し，その後回復した。

(2) 貧血

【2.7.4.2.1.7(1)2)】

二重盲検投与期

「貧血」の発現割合は，各単剤投与群と比較して本配合剤群で高かった［本配合剤群 18.7%（20/107 例），マシテンタン単剤投与群 2.9%（1/35 例），タダラフィル単剤投与群 2.3%（1/44 例）］。重篤，及び治験薬の中止に至った「貧血」は本配合剤群で 0.9%（1/107 例）に認められ，各単剤投与群では認められなかった。

「貧血」が認められた被験者の大半が未治療層であり，本配合剤群 11/20 例，マシテンタン単剤投与群及びタダラフィル単剤投与群各 1/1 例であった。

本配合剤群の「貧血」の発現割合は，未治療層と PDE5i 既治療層の間で同程度であり，ERA 既治療層で低かった［未治療層 22.4%（11/49 例），ERA 既治療層 4.8%（1/21 例），PDE5i 既治療層 21.6%（8/37）］。

貧血はマシテンタンに関連する既知の事象である。また，PAH 患者を対象に，アンブリセンタン（ERA）及びタダラフィルの併用療法の有効性及び安全性を検証した国際共同第 3/4 試験（AMBITION 試験）では，タダラフィルを単剤投与した患者の 12%で「貧血」が認められた（Galié 2015）。したがって，本配合剤群の「貧血」の発現割合は，各単剤投与群と比較して高かったものの，予想される発現割合の範囲内であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

CSS 全体で，本配合剤の投与期間で標準化した 100 人年あたりの「貧血」の発現件数は 23.27 件であった。CCO 時点までの「貧血」の発現割合は 22.2%（41/185 例）であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

CSS 全体で，本配合剤の投与期間で標準化した 100 人年あたりの「貧血」の発現件数は 20.90 件であり，二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①と比較して同程度であった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CCO 後に，汎血球減少症が 1 例（DB-マシテンタン群）に発現したが，軽度，非重篤であり治験薬の投与は変更せず回復した。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期では，「貧血」の大部分が軽度から中等度で，臨床的に管理可能であった。

(3) 低血圧

【2.7.4.2.1.7(1)3)】

二重盲検投与期

「低血圧」の発現割合は，本配合剤群では 7.5%（8/107 例）であり，各単剤投与群では認められなかった。「低血圧」はいずれも軽度又は中等度であり，重篤，及び治験薬の投与中止に至った「低血圧」は各 1 例であった。

「低血圧」が認められた被験者は，未治療層 3 例，ERA 既治療層 3 例，PDE5i 既治療層 2 例であった（5.3.5.1.1-1 Post hoc TSFAE23E）。「低血圧」の発現時期は，5 例が治験薬投与開始から 4 週間以内であり，3 例が治験薬投与開始から 4 週間より後であった。

「低血圧」はマシテンタン及びタダラフィルに関連する既知の事象である。二重盲検期間中の「低血圧」は本配合剤群でのみ認められ，各単剤投与群では認められなかったものの，本配合剤群で認められた有害事象に特定の傾向はなく，新たな安全性の懸念は認められなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

CSS 全体で，本配合剤の投与期間で標準化した 100 人年あたりの「低血圧」の発現件数は 5.568 件であった。CCO 時点までの「低血圧」の発現割合は 6.5%（12/185 例）であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

CSS 全体で，本配合剤の投与期間で標準化した 100 人年あたりの「低血圧」の発現件数は 4.815 件であり，二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①と比較して同程度であった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CCO 後に，新たな「低血圧」は認められなかった。

(4) 浮腫及び体液貯留

【2.7.4.2.1.7(1)4)】

二重盲検投与期

「浮腫及び体液貯留」の発現割合は，本配合剤群で 20.6%（22/107 例），マシテンタン単剤投与群で 14.3%（5/35 例），タダラフィル単剤投与群で 15.9%（7/44 例）であった。重篤な「浮腫及び体液貯留」は，本配合剤群で 0.9%（1/107 例）に認められ，各単剤投与群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った「浮腫及び体液貯留」は，本配合剤群で 1.9%（2/107 例），タダラフィル単剤投与群で 2.3%（1/44 例）に認められ，マシテンタン単剤投与群では認められなかった。重度の「浮腫及び体液貯留」は本配合剤群の 1 例に認められ，その他は全て軽度又は中等度であった。

「浮腫及び体液貯留」が認められた被験者大半が未治療層であり，本配合剤群 15/22 例，マシテンタン単剤投与群 5/5 例，タダラフィル単剤投与群 4/7 例であった。「浮腫及び体液貯留」の発現時期は，本配合剤群では 22 例のうち，18 例が治験薬投与後 4 週間以内であり，4 例が治験薬投与開始から 4 週間より後であった。

重度及び重篤な「浮腫及び体液貯留」は本配合剤群の 1 例に認められ，その他は全て軽度又は中等度であった。

浮腫はマシテンタンに関連する既知の事象である。また，AMBITION 試験では，タダラフィルを単剤投与した患者の 28%で末梢性浮腫が認められた（Galié 2015）。したがって，本配合剤群の「浮腫及び体液貯留」の発現割合は，各単剤投与群と比較して高かったものの，予想される発現割合の範囲内であった。本配合剤群の治験薬の投与中止に至った「浮腫及び体液貯留」は少なく，臨床的に管理可能であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①（CCO：2022 年 12 月 31 日）

CSS 全体で，本配合剤の投与期間で標準化した 100 人年あたりの「浮腫及び体液貯留」の発現件数は 17.21 件であった。CCO 時点までの「浮腫及び体液貯留」の発現割合は 17.3%（32/185 例）であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②（CCO：2023 年 4 月 28 日）

CSS 全体で，本配合剤の投与期間で標準化した 100 人年あたりの「浮腫及び体液貯留」の発現件数は 15.74 件であり，二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①と比較して同程度であった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期①の CCO 後，末梢性浮腫及び肺水腫が各 1 例に認められた。これらの事象はいずれも軽度であり，治験薬の投与中止に至らなかった。

2.5.5.4　発現時期別の有害事象

【2.7.4.5】

CSS 全体で認められた有害事象を，本配合剤の投与開始から 12 カ月まで 3 カ月ごとに区切って集計した。CSS 全体の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，12 カ月までおおむね減少する傾向が認められた。13 カ月以降の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かったのは，0～12 カ月は有害事象の集計期間が 3 カ月であるのに対し，13 カ月以降は有害事象の集計期間が 3 カ月以上であり，他の期間より長かったことが原因と考えられる。治験薬の投与中止に至った有害事象は本配合剤の投与開始から 9 カ月まで減少傾向が認められ，10 カ月以降は 0 例であった。死亡に至った有害事象は発現例数が少なかったため，明確な傾向は認められなかった。

12 カ月まで一貫して発現割合が増加傾向であった有害事象は認められなかった。

2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.5.1　日本人集団

【2.7.4.6.1】

2.5.5.5.1.1　被験者の内訳，全体的な曝露，人口統計学的特性等

二重盲検投与期に，計 8 例の日本人患者を組み入れ，本配合剤群に 6 例，マシテンタン単剤投与群に 1 例，タダラフィル単剤投与群に 1 例がランダム化された。本配合剤群の 2 例が重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した。

6 例（本配合剤群 4 例，マシテンタン単剤投与群 1 例，タダラフィル単剤投与群 1 例）が 16 週間の治験薬の投与を完了し，オープンラベル投与期に移行した。オープンラベル投与期に 3 例（DB-本配合剤群 2 例，DB-タダラフィル群 1 例）が治験薬の投与を中止し，二重盲検期＋オープンラベル投与期②の CCO 時点で 1 例が治験薬の投与を完了し，2 例が治験薬の投与を継続していた。治験薬の投与中止理由は，1 例が有害事象（COVID-19），2 例が「その他」であった。「その他」の内訳は，1 例は治験実施計画書に規定された中止の基準である腎機能障害に合致したためであり，1 例は eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満となったためであった。

二重盲検期＋オープンラベル投与期②の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，日本人集団の CSS 全体で 28.29（1.0～105.3）週であった。二重盲検投与期の投与群別では，DB-本配合剤群 28.29（3.1～58.3）週，DB-マシテンタン群の 1 例は 105.29 週，及び DB-タダラフィル群の 1 例は 1.00 週であった。

本配合剤群の年齢の中央値（範囲）は，75.5（5[redacted]～7[redacted]）歳，マシテンタン単剤投与群の 1 例は [redacted] 歳，タダラフィル単剤投与群の 1 例は [redacted] 歳であった。各単剤投与群の WHO FC はいずれも class III であり，本配合剤群では class II の割合が 66.7%（4/6 例），class III が 33.3%（2/6 例）であった。

PAH に対する前治療で分けた治療層ごとの被験者数は，本配合剤群では未治療層が 5 例，ERA 既治療層が 1 例であった。マシテンタン単剤投与群の 1 例は ERA 既治療層，タダラフィル単剤投与群の 1 例は PDE5i 既治療層であった。ERA 既治療層の 2 例が使用していた前治療薬はいず

れもマシテンタンであり，PDE5i 既治療層の 1 例が使用していた前治療薬はタダラフィルであった。

2.5.5.5.1.2　有害事象の概要

二重盲検投与期の有害事象の発現割合は本配合剤群 66.7%（4/6 例），マシテンタン単剤投与群 100.0%（1/1 例），タダラフィル単剤投与群 100.0%（1/1 例）であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は本配合剤群で 33.3%（2/6 例）に認められ，各単剤投与群では認められなかった。死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②の有害事象の発現割合は，日本人集団の CSS 全体で 100.0%（8/8 例）であった。オープンラベル投与期に新たに重篤な有害事象が 3 例，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例に認められ，死亡に至った有害事象は認められなかった。

<u>比較的よく見られる有害事象</u>

二重盲検投与期に本配合剤群で 2 例以上に認められた有害事象は，肺炎，貧血，及び末梢性浮腫［各 33.3%（各 2/6 例）］であった。これらの事象はいずれも各単剤投与群では認められなかった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②に日本人集団の CSS 全体で 2 例以上に認められた有害事象は，貧血［37.5%（3/8 例）］，肺炎，末梢性浮腫，及び不眠症［各 25.0%（各 2/8 例）］であった。

<u>死亡</u>

二重盲検投与期及び二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②の全期間を通して，死亡及び死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

<u>その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象</u>

二重盲検投与期に重篤な有害事象は本配合剤群で 33.3%（2/6 例）に認められ，各単剤投与群では認められなかった。内訳は，右室不全及び肺静脈閉塞性疾患 1 例（未治療層），貧血及び心不全 1 例（未治療層）であった。また，二重盲検投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象は本配合剤群の 33.3%（2/6 例）に認められ，各単剤投与群では認められなかった。内訳は肺静脈閉塞性疾患 1 例，貧血 1 例であり，いずれも重篤な有害事象と同一事象であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②に重篤な有害事象は，日本人集団の CSS 全体で 62.5%（5/8 例）に認められた。このうち，オープンラベル投与期に新たに発現した重篤な有害事象は，硬膜下血腫（DB-本配合剤群，未治療層），COVID-19（DB-本配合剤群，ERA 既治療層），及び椎間板突出（DB-マシテンタン群，ERA 既治療層）（各 1 例）であった。また，二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②の新たな治験薬の投与中止に至った有害事象は COVID-19（1 例）であり，重篤な有害事象と同一事象であった。

その他重要な有害事象

二重盲検投与期に心臓障害（SOC）は本配合剤群の 33.3%（2/6 例），タダラフィル単剤投与群 100%（1/1 例）に認められ，マシテンタン投与群では認められなかった。本配合剤群の 2 例の内訳は心不全及び右室不全各 1 例であり，いずれも重篤な有害事象と同一事象であった。タダラフィル単剤投与群の 1 例は慢性心不全であった。

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②に新たな心臓障害（SOC）は認められなかった。

二重盲検投与期及び二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②の全期間を通して月経出血に関連する有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

2.5.5.5.1.3　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 注目すべき有害事象

二重盲検投与期に「貧血」は本配合剤群で 33.3%（2/6 例）に認められた。このうち 1 例は未治療層であり，重篤な「貧血」であった。残りの 1 例は ERA 既治療層であり，非重篤な「貧血」であった。各単剤投与群で「貧血」は認められなかった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②に，「貧血」は 37.5%（3/8 例）に認められた。オープンラベル投与期に認められた新たな「貧血」は，DB-マシテンタン群の 1 例で認められ，軽度，非重篤であった。

二重盲検投与期に「浮腫及び体液貯留」は本配合剤群で 33.3%（2/6 例）に認められ，未治療層及び ERA 既治療層各 1 例であった。「浮腫及び体液貯留」は各単剤投与群では認められなかった。重篤な「浮腫及び体液貯留」はいずれの投与群でも認められなかった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②に，新たな「浮腫及び体液貯留」は認められなかった。

二重盲検投与期に「低血圧」はいずれの投与群でも認められなかった。二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②に，中等度，非重篤な「低血圧」が DB-本配合剤群の 1 例に認められ，治験薬投与を変更することなく回復した。

二重盲検投与期及び二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②の全期間を通して「肝障害」はいずれの投与群でも認められなかった。

2.5.5.5.1.4　PAH に対する前治療別の有害事象

二重盲検投与期に有害事象が発現した被験者は，本配合剤群では未治療層が 3 例，ERA 既治療層が 1 例であった。また，マシテンタン単剤投与群の 1 例は ERA 既治療層，タダラフィル単剤投与群の 1 例は PDE5i 既治療層であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は，本配合剤群の未治療層のみに認められた［各 40.0%（2/5 例）］。

2.5.5.5.1.5　血液学的検査，血液生化学検査，及びバイタルサイン等

二重盲検投与期＋オープンラベル投与期②の全期間を通してバイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目で，一部の被験者で基準値外の数値が認められたものの，日本人特有の所見は認められなかった。

2.5.5.5.2　内因性要因

【2.7.4.6.2】

年齢，性別，人種，腎機能，及び地理的地域のいずれの部分集団でも新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.5.3　外因性要因

2.5.5.5.3.1　PAH に対する前治療

【2.7.4.6.3.1】

本項では二重盲検投与期の結果を示す。

(1) 治療層別の有害事象

PAH に対する前治療で分けた治療層ごとの被験者数は，未治療層では本配合剤群 49 例，マシテンタン単剤投与群 24 例，タダラフィル単剤投与群 25 例，ERA 既治療層では本配合剤群 21 例，マシテンタン単剤投与群 11 例，PDE5i 既治療層では本配合剤群 37 例，タダラフィル単剤投与群 19 例であった。有害事象の発現割合は，未治療層では本配合剤群 87.8%（43/49 例），マシテンタン単剤投与群 70.8%（17/24 例），タダラフィル単剤投与群 80.0%（20/25 例）であった。ERA 既治療層では本配合剤群 76.2%（16/21 例），マシテンタン単剤投与群 72.7%（8/11 例）であった。PDE5i 既治療層では本配合剤群 78.4%（29/37 例），タダラフィル単剤投与群 78.9%（15/19 例）であった。

本配合剤群では，ERA 及び PDE5i 既治療層と比較して未治療層で，有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった［有害事象：未治療層 87.8%（43/49 例），ERA 既治療層 76.2%（16/21 例），PDE5i 既治療層 78.4%（29/37 例），以下同順，重篤な有害事象：16.3%（8/49 例），14.3%（3/21 例），10.8%（4/37 例），治験薬の投与中止に至った有害事象：12.2%（6/49 例），4.8%（1/21 例），5.4%（2/37 例）］。死亡に至った有害事象は，ERA 及び PDE5i 既治療層の各 1 例で認められた。

本配合剤群の未治療層の治験薬の投与中止に至った有害事象は，5/6 例が二重盲検投与期の治験薬投与開始から 4 週間以内に発現した。

本配合剤群の未治療層で発現割合が 10%以上の有害事象は，頭痛［16.3%（8/49 例）］，末梢性浮腫及び末梢腫脹［各 14.3%（各 7/49 例）］，貧血及び咳嗽［各 10.2%（各 5/49 例）］であった。発現割合が 5%以上 10%未満の有害事象は，下痢［8.2%（4/49 例）］，消化不良［8.2%（4/49 例）］，並びに背部痛，心不全，潮紅，ヘモグロビン減少，高尿酸血症，低血圧，筋肉痛，悪心，及び嘔吐［各 6.1%（各 3/49 例）］であった。

本配合剤群の ERA 既治療層で発現割合が 10%以上の有害事象は，頭痛（19.0%［4/21 例］）及び低血圧（14.3%［3/21 例］）であった。本配合剤群の PDE5i 既治療層で発現割合が 10%以上の有害事象は，頭痛［16.2%（6/37 例）］，ヘモグロビン減少及び末梢性浮腫［各 13.5%（各 5/37 例）］であった。

本配合剤群での注目すべき有害事象の発現状況について以下に示す。

・「肝障害」は PDE5i 既治療層で治験薬の投与中止に至った事象が 1 例に認められた。

- 「貧血」の発現割合は，未治療層及び PDE5i 既治療層で同程度であり，ERA 既治療層で低かった［未治療層 22.4%（11/49 例），ERA 既治療層 4.8%（1/21 例），PDE5i 既治療層 21.6%（8/37 例）］。
- 「低血圧」の発現割合は，未治療層及び PDE5i 既治療層と比較して ERA 既治療層で高かった［未治療層 6.1%（3/49 例），ERA 既治療層 14.3%（3/21 例），PDE5i 既治療層 5.4%（2/37 例）］。
- 「浮腫及び体液貯留」の発現割合は，ERA 及び PDE5i 既治療層と比較して未治療層で高かった［未治療層 30.6%（15/49 例），ERA 既治療層 9.5%（2/21 例），PDE5i 既治療層は 13.5%（5/37 例）］。

(2) 薬剤別の有害事象

層別因子となる PAH に対する前治療の薬剤の内訳は，ERA 既治療層では，ボセンタン 4 例，マシテンタン 9 例，及びアンブリセンタン 7 例であり，PDE5i 既治療層では，シルデナフィル 31 例及びタダラフィル 4 例であった。本配合剤群の PAH に対する前治療の薬剤別の有害事象の発現割合は，ERA 既治療層では，ボセンタン 50.0%（2/4 例），マシテンタン 88.9%（8/9 例），及びアンブリセンタン 85.7%（6/7 例）であり，PDE5i 既治療層では，シルデナフィル 74.2%（23/31 例），及びタダラフィル 100.0%（4/4 例）であった。死亡に至った有害事象の 2 例の PAH に対する前治療の内訳は，アンブリセンタン 1 例及びシルデナフィル 1 例であり，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。本配合剤群の PAH に対する前治療の薬剤別の重篤な有害事象の発現割合は，ERA 既治療層では，ボセンタン 25.0%（1/4 例），マシテンタン 0%，及びアンブリセンタン 28.6%（2/7 例），PDE5i 既治療層では，シルデナフィル 12.9%（4/31 例）及びタダラフィル 0%であり，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は，ERA 既治療層では，アンブリセンタン 14.3%（1/7 例），ボセンタン及びマシテンタン 0%であり，PDE5i 既治療層では，シルデナフィル 6.5%（2/31 例）及びタダラフィル 0%であった。

各薬剤で有害事象の発現割合にばらつきが認められたものの，各薬剤の被験者数が少ないことに起因すると考えられる。また，マシテンタン及びタダラフィルを投与していた患者では，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったものの，その他のいずれの薬剤も 1～4 例と少数であったため，これらの有害事象の発現割合に明確な傾向は認められず，PAH に対する前治療について薬剤別の安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.5.4　妊娠及び授乳時の使用

【2.7.4.6.5】

マシテンタンは妊婦に対して禁忌である。A DUE 試験では妊娠中，授乳中又は妊娠を予定している女性は試験の対象から除外した。また，妊娠する可能性のある女性は，スクリーニングから治験薬投与中止 30 日後まで有効な避妊方法を用いることに同意していた。しかし，A DUE 試

験で 1 例の妊娠が認められた。当該被験者はオープンラベル投与期の本配合剤投与中に妊娠し，妊娠のため Day 278 に治験薬の投与を中止した。Day 293 に人工妊娠中絶手術を受け，Day 320 に試験を中止した。

2.5.5.6　世界における市販後使用経験

【2.7.4.7】

2022 年 9 月 10 日までに本配合剤は，カナダ及びアルゼンチンで，マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の各単剤を併用投与している PAH 患者を対象として承認されている。

カナダでは，2021 年 9 月 11 日から 2022 年 9 月 10 日までに 9 例の患者が市販品の本配合剤を投与された。アルゼンチンでは，2022 年 9 月 10 日時点で本配合剤を投与された患者はいない。

2022 年 9 月 10 日までに重篤な有害事象は認められなかった。また，本配合剤の市販後の安全性データを検討した結果，新たな安全性の懸念は認められなかった。本配合剤の安全性プロファイルは，各単剤の臨床試験で確立されたプロファイルと同様であった。

2.5.5.7　安全性の結論

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。各単剤投与群と比較して本配合剤群で有害事象の発現割合が高かったことは，単剤療法の安全性プロファイルが重複している可能性，及び未治療層の割合が高かったことが影響している可能性が考えられた。また，本配合剤を長期投与したときのデータを含め，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。

タダラフィル漸増投与 2 週目（マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の併用投与 1 週目）及び Day 15（本配合剤群への切替え 1 日目）に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数は少なく，マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の併用投与の開始直後の安全性に特筆すべき懸念は認められなかった。

PAH に対する前治療について，ERA 又は PDE5i の各薬剤の違いによる安全性の懸念は認められなかった。

全体集団と比較して日本人集団で重篤な有害事象の発現割合は数値的に高かったが，認められた事象に特別な傾向はなかった。日本人症例数は少数であり 1 例の占める割合が大きいことから，重篤な有害事象の発現割合が高くなったことをもって直ちに日本人において重篤な有害事象が発生しやすいと結論付けることはできない。また，日本人特有の安全性の懸念は認められなかった。

参考文献

ADCIRCA 20 mg film-coated tablets Summary of product characteristics (SmPC). Available from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcirca accessed on 22 Aug 2023.

OPSUMIT®(macitentan) European Union Risk Management Plan (EU-RMP) 22 Nov 2021. Version number 13.1

Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al; AMBITION Investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015;373(9):834-44.

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　現行の治療と課題

【2.5.1.2.1; 2.5.1.2.2】

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 mgHg 以下かつ PVR が 3 wood 単位以上の場合は第 1 群の PAH と定義される。PAH に対する治療薬は，作用機序の異なる薬剤が使用されており，国内外のガイドラインで併用療法が推奨されている（JCS 2021; Humbert 2022）。

PAH に対する治療薬の充実，及び併用療法により PAH 患者の予後は大きく改善してきたものの，PAH に対する併用療法には服薬錠数の増加／投与レジメンの複雑化及び併用療法の普及率のばらつきといった課題がある。

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　利便性の向上及び予後改善への寄与

【2.5.1.2.2.2】

PAH 患者では服薬する薬剤の種類，錠数，及び／又は服薬回数が多く複雑な投与レジメンとなることが報告されている。マシテンタンとタダラフィルの配合剤の導入は，各単剤の併用投与（1 回服用量 3 錠）と比較して，服薬錠数の削減及び処方の単純化に繋がり，患者の利便性の向上に寄与すると考えられる。また，国内の併用療法の普及率は十分ではなく，本配合剤を導入することで単剤治療を受けている患者に併用療法を導入しやすくなり，PAH 患者の予後改善に寄与する可能性がある。

2.5.6.2.2　本配合剤の有効性

【2.5.4.6】

A DUE 試験の全体集団では，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。PVR は，右心負荷を反映する客観的パラメータであり，PAH 患者の予後と相関し，死亡や肺移植リスクの独立予測因子であることが報告されている（Tiede 2013; Suzuki 2022）。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。その他の有効性評価項目のうち，mPAP を含む肺血行動態パラメータでは，各単剤投与群と比較して，本配合剤群でより改善する傾向が認められた。mPAP は，国内で治療指標として重要視されている肺血管動態パラメータであり，国内ガイドラインでは，mPAP を下げることが予後改善に繋がると明記されている（JCS 2021）。

A DUE 試験の日本人集団の 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。また，A DUE 試験の全体集団と，A DUE 試験及び外部臨床試験の日本人集団から得られた PVR 変化比の成績は，いずれの前治療，投与群でも同様の傾向を示していることが

確認された。以上のことから，日本人 PAH 患者に対する本配合剤投与時の有効性は，各単剤投与時と比較して上回ると推定された。

2.5.6.3　リスク

【2.5.5.3】

A DUE 試験の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なかった。

タダラフィル漸増投与 2 週目（マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の併用投与 1 週目）及び Day 15（本配合剤群への切替え 1 日目）に治験薬の投与を中止した被験者は少なく，マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg の併用投与開始直後の安全性に懸念は認められなかった。また，PAH に対する前治療について，前治療薬の違いによる安全性の懸念は認められなかった。

さらに，全体集団と比較して日本人集団で重篤な有害事象の発現割合は数値的に高かったが，認められた事象に特別な傾向はなく，日本人 PAH 患者に対する本配合剤の安全性に懸念は認められなかった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

PAH 患者を対象とした A DUE 試験の結果，全体集団に関して，本配合剤の良好なベネフィット・リスクバランスが示されたと考える。A DUE 試験の全体集団では，有効性主要評価項目である EDBT 時の PVR 変化比について，マシテンタン又は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，有効性副次評価項目である EDBT 時の 6MWD 変化及びその他の有効性評価項目である mPAP では各単剤投与群と比較して本配合剤群で，改善傾向が認められた。また，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既知の安全性プロファイルと同様であり，管理可能であった。

日本人集団に関して，A DUE 試験及び外部臨床試験から得られた有効性の成績から，全体集団と同様に本配合剤の有効性が各単剤投与時と比較して上回ると推定された。また，A DUE 試験では，日本人特有の安全性の懸念は認められなかった。よって，本配合剤は日本人 PAH 患者に対して全体集団と同様のベネフィット・リスクプロファイルが期待できる。

加えて，本配合剤の導入は，マシテンタン及びタダラフィルの各単剤の併用投与と比較して，服薬錠数の削減及び処方の単純化により患者の利便性を高め，さらに，併用療法を導入しやすくすることで，PAH 患者の予後改善に寄与する可能性がある。

以上のことから，本配合剤の臨床上のベネフィットはリスクを上回り，PAH 治療の臨床上有用な選択肢になり得ると考える。

参考文献

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):3618-3731.

Suzuki S, Asano R, Aoki T, et al. Prognostic impact of follow-up pulmonary vascular resistance in pulmonary arterial hypertension. Open Heart. 2022;9(1):e002054.

Tiede H, Sommer N, Milger K, et al. Short-term improvement in pulmonary hemodynamics is strongly predictive of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2013;3(3):523-532.

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.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：参考文献なし
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：参考文献なし
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項