目次

2.6.1 緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容	
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	サイクリックグアノシン 1 リン酸
ERA	endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ET	endothelin	エンドセリン
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
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.6.1 緒言

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。

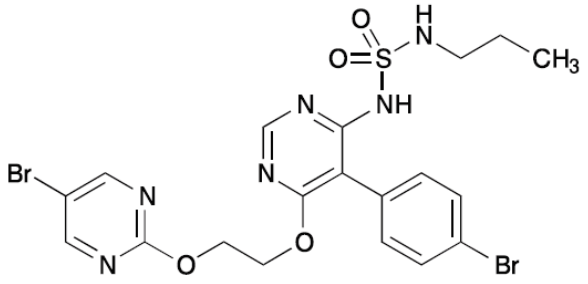
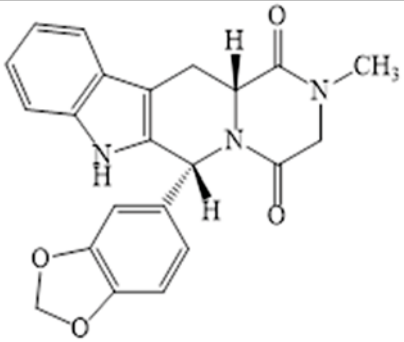
PAH は肺血管圧の上昇を特徴とする慢性疾患である。PAH の治療標的には，ET，一酸化窒素及びプロスタサイクリン経路が含まれる。これらの経路のうち，マシテンタンは ET 経路を，タダラフィルは一酸化窒素経路を標的とする。

マシテンタンは 1 日 1 回，10 mg の用法・用量で PAH 経口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。

マシテンタンとタダラフィルの構造を図 2.6.1-1 に示す。

図 2.6.1-1 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

本配合剤の承認申請の非臨床プログラム概要を概括評価【2.4】に示した。効力を裏付ける試験として，PAH 動物モデルを用いた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。その試験の要約を薬理試験概要【2.6.2】及び概要表【2.6.3】に示した。その他の非臨床試験は実施していない。

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，オプスミット錠 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。

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3 副次的薬理試験 6
2.6.2.4 安全性薬理試験 6
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 6
2.6.2.6 考察及び結論 6
2.6.2.7 図表 7

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容	
ABC	area between curve	時間曲線間面積
ET-1	endothelin-1	エンドセリン-1
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
MPAP	mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
MAP	mean arterial pressure	平均動脈圧
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-5	phosphodiesterase type 5	ホスホジエステラーゼ 5
p.o.	per os, oral	経口
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

ACT-064992D（以下，本配合剤）は，マシテンタン 10 mg 及びタダラフィル 40 mg を含有するフィルムコーティング錠である。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て開発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。

本配合剤の効力を裏付ける試験として，PAH 動物モデルに対するマシテンタン及びタダラフィルの併用効果を検討した（表 2.6.2-1）。本配合剤の各成分は PAH の治療薬として承認され，各成分の非臨床評価も承認申請時に実施されており【2.4 又は 2.6.1】，さらにマシテンタンと PDE-5 阻害薬であるタダラフィルとの併用療法が臨床的に用いられていることから，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薬理試験を含め，追加の薬理試験は実施していない。

表 2.6.2-1 非臨床薬理試験：マシテンタン及びタダラフィルの併用投与

試験の種類	試験系	投与経路 投与量	試験番号/ 資料番号
内皮機能障害に伴う全身性高血圧症モデルにおける動脈圧に対する作用	Dahl 食塩感受性高血圧ラット 高血圧自然発症ラット	経口投与（単回） マシテンタン 0.3 mg/kg 及びタダラフィル 10 mg/kg の併用，又は各薬物単独投与，溶媒投与	オプスミット錠 10 mg CTD 2.6.2.5，2014 年 5 月 26 日申請
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圧に対する作用	Wistar ラット，Sugen-5416／低酸素誘発肺高血圧症	経口投与（単回） マシテンタン 3 mg/kg 及びタダラフィル 9 mg/kg の併用，又は各薬物単独投与，溶媒投与	B-16.026/ 4.2.1.1.1

効力を裏付ける試験として，Wistar ラットの Sugen-5416/低酸素誘発による PAH モデルを用いてマシテンタン及びタダラフィルの併用投与と各単独投与の効果を比較した。マシテンタン（3 mg/kg）とタダラフィル（9 mg/kg）の併用投与は，各薬物の単独投与と比較して，過度な全身性の血管拡張リスクを増加させることなく，MPAP を相乗的に低下させた。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

既承認のオプスミット錠 10 mg の申請において，内皮機能障害に伴う全身性高血圧症の 2 つの動物モデル（Dahl 食塩感受性高血圧ラット及び高血圧自然発症ラット）における，マシテンタンとタダラフィル併用投与時の急性血行動態に対する作用が評価されている。マシテンタン（0.3 mg/kg）とタダラフィル（10 mg/kg）を併用又は各単独投与し，テレメトリーシステムを用いて，投与後 72 時間まで血圧をモニターした。血圧低下作用は同じ動物の投与前後における血圧時間曲線間面積（ABC）により評価した。併用投与後の ABC は各薬物を単独投与したときの合計に比べて大きく，血圧低下作用の持続時間が相乗的に延長することが示された（2014 年 5 月 26 日申請，オプスミット錠 10 mg，CTD 2.6.2.5 及び 4.2.1.4.1）。

これらの全身性高血圧症モデルで得られた効果は，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 PAH モデルでも認められる可能性がある。

2.6.2.2.1　ラット PAH モデルにおける肺動脈及び全身動脈圧に対する作用

【4.2.1.1.1】

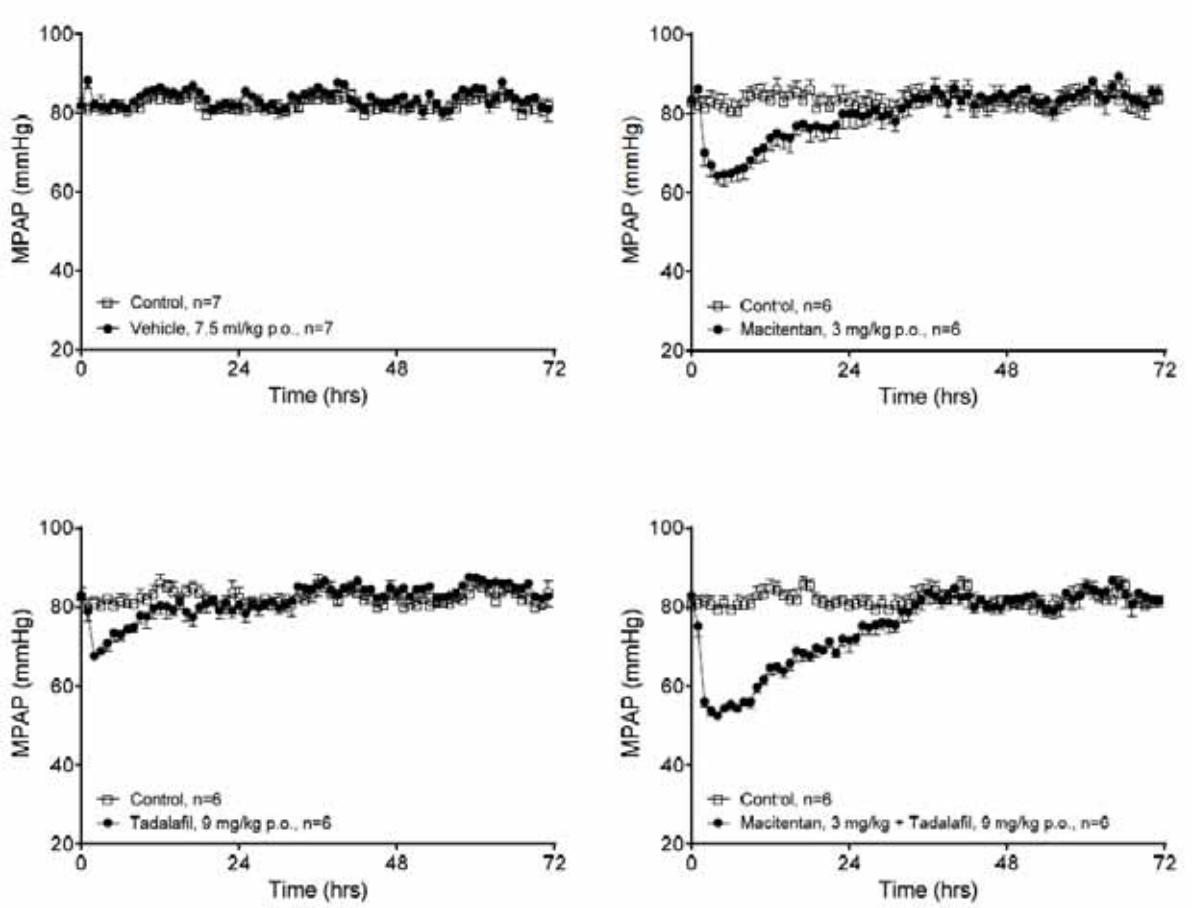
全身性高血圧症ラットで認められた相乗的な降圧作用を PAH モデルにおいて確認するため，覚醒下の雄 Wistar 系肺高血圧症ラットを用いて，マシテンタン及びタダラフィルの併用投与と各単独投与の効果を比較した。血管内皮細胞増殖因子受容体の阻害物質である Sugen-5416 を投与後，低酸素チャンバー内で 3 週間飼育することにより PAH を発症させた。ラットに MPAP 及び MAP の同時測定が可能なダブルテレメトリーシステムを装着させた。

まず，マシテンタン（0.1，0.3，1，3，10 及び 30 mg/kg）及びタダラフィル（0.3，1，3，10 及び 30 mg/kg）の単回経口投与における用量反応性を検討し，併用試験の用量を選択した。両薬物は MPAP を用量依存的に減少させた。タダラフィルの最大有効量（9 mg/kg）を選択し，24 時間にわたって同等な MPAP の低下を示したマシテンタンの用量（3 mg/kg）と併用した。

マシテンタン（3 mg/kg）及びタダラフィル（9 mg/kg）の各単独及び併用投与，並びに溶媒対照群を設定し，2 回の独立した試験（初回及び確認試験）を実施した。初回試験では，3 mg/kg のマシテンタン単独投与は MPAP を 16 ± 1 mmHg（平均 ± SE，以下同様）低下させ，平均 ABC は−240 ± 12 mmHg×h であり，MAP には影響を及ぼさなかった。タダラフィル 9 mg/kg 単独投与では MPAP を 10 ± 1 mmHg 低下させ，平均 ABC は−112 ± 16 mmHg×h で，MAP は 4 ± 2 mmHg のわずかな低下を伴った。マシテンタン 3 mg/kg とタダラフィル 9 mg/kg の併用投与は MPAP を 26 ± 2 mmHg（各単独投与の効果の合計に等しい）低下させ，平均 ABC は−483 ± 52 mmHg×h（各単独投与の効果の合計より 1.4 倍大きい）であった。これらの結果は，肺血行動態における相乗効果を示している（図 2.6.2-1）。併用投与では，タダラフィル単独投与と比較して顕著な MAP の低下は認められなかったことから，併用による末梢血管の過剰な拡張は起こらないことが示された（図 2.6.2-2）。確認試験でも同様の結果が認められた。

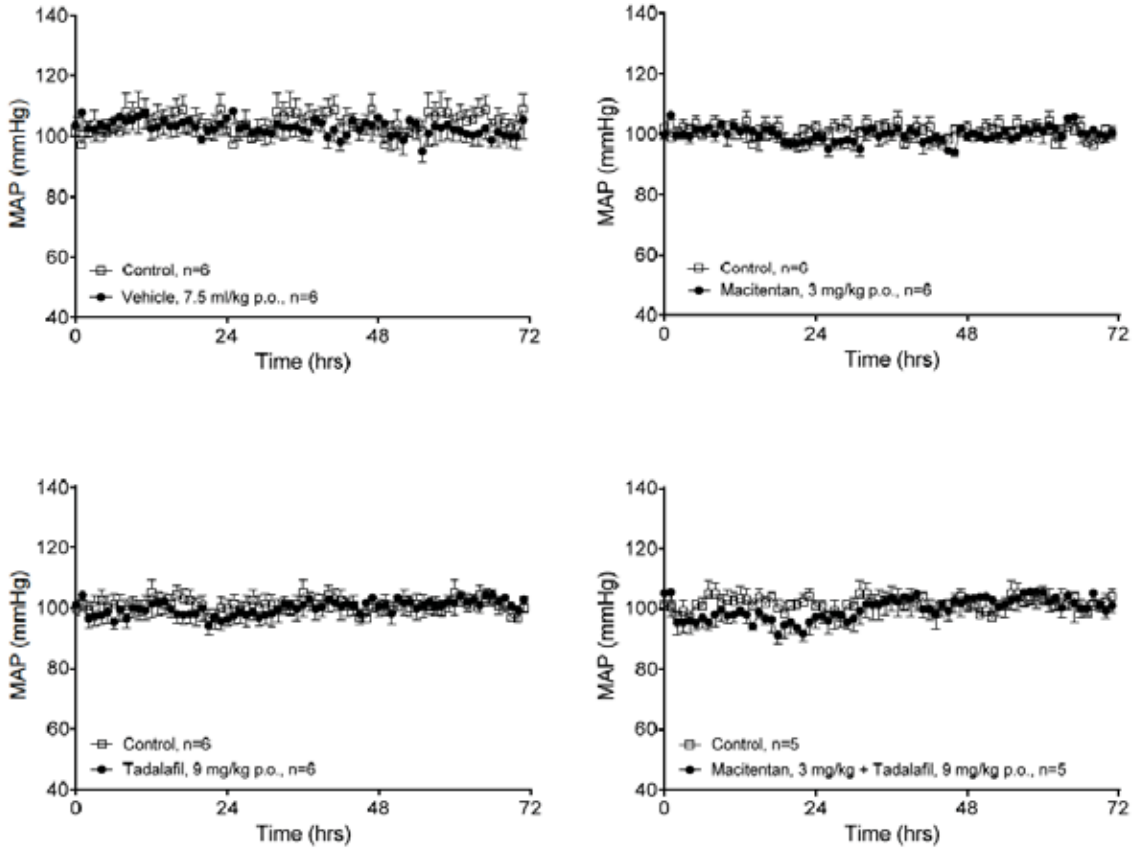
以上より，単独投与と比較してマシテンタン及びタダラフィルの併用投与は，確立された PAH モデルにおいて，過度の全身血管拡張による血圧降下のリスクを増加させることなく，肺血行動態を改善することが示された。

図 2.6.2-1 覚醒下 Sugen-5416/低酸素誘発 PAH ラットにおける MPAP に対する
マシテンタン，タダラフィル各単独，及びそれらの併用投与による作用



各群 5～6 匹。
溶媒：0.5%メチルセルロース，マシテンタン：3 mg/kg，タダラフィル：9 mg/kg，マシテンタン＋タダラフィル：3 mg/kg + 9 mg/kg，いずれも 7.5 mL/kg 投与。
データは平均値 ± 標準誤差で示す。
MPAP = 平均肺動脈圧，n = 動物数，p.o.= 経口

図 2.6.2-2 覚醒下 Sugen-5416/低酸素誘発 PAH ラットにおける MAP に対する
マシテンタン，タダラフィル単独，及びそれらの併用投与による作用



各群 5～6 匹
媒体：0.5%メチルセルロース，マシテンタン：3 mg/kg，タダラフィル：9 mg/kg，マシテンタン＋タダラフィル：3 mg/kg + 9 mg/kg，いずれも 7.5 mL/kg 投与
データは平均値 ± 標準誤差で示す。
MAP = 平均動脈圧，n = 動物数，p.o. = 経口

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.4　安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.6.2.6　考察及び結論

内皮機能障害を伴う全身性高血圧症の 2 種類の動物モデル（Dahl 食塩感受性高血圧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相乗的な血行動態への作用が評価されている（2014 年 5 月 26 日申請オプスミット錠 10 mg，CTD 2.6.2.5）。これらの全身性高血圧症の動物モデルで得られた効果は，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 PAH モデルであ

る Sugen-5416/低酸素誘発ラットにおいても認められた。内皮機能障害が関連する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は各単独投与と比較して，過度の全身性血管拡張を伴うことなく，肺血行動態の相乗的な改善をもたらした。

以上，PAH ラットモデルによる非臨床薬理試験から，マシテンタン及びタダラフィルの併用は内皮機能障害が関連する血管系の病態に対する選択的な効果が示唆された。

2.6.2.7　図表

図表は本文中に記載した。

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表（マシテンタン＋タダラフィル）

Test Article: Maciteintan + Tadalafil

Type of Study	Test System	Route (Vehicle)	Dose	GLP	Test Facility	Study Number/ Location in CTD
Primary Pharmacodynamics						
Effects on pulmonary arterial pressure and systemic arterial blood pressure in a model of pulmonary hypertension associated with endothelial dysfunction	Rat, Wistar, hypoxia/Sugen 5416-induced pulmonary hypertensive (5-6 males/group except 5 or 7 for vehicle control groups)	Oral gavage (0.5% MC)	primary and confirmatory experiments 3 mg/kg macitentan + 9 mg/kg tadalafil 3 mg/kg macitentan 9 mg/kg tadalafil 0 mg/kg (vehicle)	No	Actelion Pharmaceuticals Ltd. Allschwil, Switzerland	B-16.026/ 4.2.1.1.1
Secondary Pharmacodynamics						
No studies conducted[a]						
Safety Pharmacology						
No studies conducted[a]						
Pharmacodynamic Drug Interactions						
No studies conducted[a]						

a: No additional pharmacology studies, including secondary pharmacodynamics, safety pharmacology, and pharmacodynamic drug interactions studies have been performed with macitentan and tadalafil co-administration since the individual components of M/T FDC are approved for the treatment of PAH and given the clinical experience with the concurrent use of macitentan and the PDE-5 inhibitors tadalafil. Please refer to Module 2.4 for a summary of key nonclinical findings for macitentan monotherapy and tadalafil monotherapy.

DRF = dose range finding; GLP = Good Laboratory Practice; MC = methyl cellulose; PAH = pulmonary arterial hypertension; M/T FDC = macitentan and tadalafil fixed dose combination; PDE-5 = phosphodiesterase type 5

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

2.6.2 薬理試験の概要文を参照。

2.6.3.3　副次的薬理試験

2.6.2 薬理試験の概要文を参照。

2.6.3.4　安全性薬理試験

2.6.2 薬理試験の概要文を参照。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2 薬理試験の概要文を参照。