

macitentan・tadalafil

マシテンタン・タダラフィル

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

219

【基本電子添文】 ユバンシ配合錠2024年9月作成

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ユバンシ配合錠2024.09.24承認》

ユバンシ Yuvanci 配合錠（ヤンセン）

【組成】 [錠剤]：1錠中マシテンタン10mg，タダラフィル40mg

【効能・効果】 肺動脈性肺高血圧症

効能関連注意 ①本剤を肺動脈性肺高血圧症の第一選択薬としない ②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 ③原則として、マシテンタン10mg 1日1回及びタダラフィル40mg 1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 ④WHO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

【用法・用量】 1日1回1錠（マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg）を経口投与

【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（禁忌③，相互作用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

【禁忌】 ①妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意④⑤参照） ②重度の低血圧（血圧＜90/50mmHg）の患者（重要な基本的注意④参照） 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（警告，相互作用①参照） 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（相互作用①参照） 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（相互作用①，薬物動態⑦⑧④参照） 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（相互作用①，薬物動態⑦⑧④参照） ⑦重度の腎障害患者（特定背景関連注意②③参照） ⑧重度の肝障害患者（特定背景関連注意③③参照） ⑨本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 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実施する。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，中止する（特定背景関連注意③③参照） ②ヘモグロビン減少が起こる可能性があるため，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（特定背景関連注意①④a，重大な副作用③参照） ③本剤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。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には，中止する（特定背景関連注意①④c参照） ④本剤は血管拡張作用を有するため，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（禁忌②参照） ⑤4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 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 ⑦本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失が現れた場合には，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（その他の注意①④b④参照） 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）が現れた場合には，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（その他の注意①④b④参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④a重度の貧血のある患者：（重要な基本的注意②，重大な副作用③参照） ④b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 ④c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（重要な基本的注意③参照） ④d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 ④e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 ④f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 ④g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 ④h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 ④i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現れる場合がある ④j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（相互作用②参照） ②腎機能障害患者 ①a重度の腎障害患者：投与しない。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（禁忌⑦、薬物動態⑥b参照） ①b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60mL/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（薬物動態⑥b参照） ③肝機能障害患者 ①a重度の肝障害患者：投与しない。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（禁忌⑧、薬物動態⑥a参照） ①b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（重要な基本的注意①、薬物動態⑥a参照） ④生殖能を有する者：投与に際しては、次記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（禁忌①、特定背景関連注意⑤参照） ①a妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性 ①b投与中及び中止後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 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（禁忌①、特定背景関連注意④参照）。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 ⑥授乳婦：投与中は授乳しないことが望ましい。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 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 ⑧高齢者：一般に生理機能が低下していることが多い（薬物動態⑥c参照） 【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（薬物動態④a参照）

①併用禁忌

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 （警告、禁忌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	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） （禁忌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、バキロビッド） ・アタザナビル（レイアタツ） ・ダルナビル含有製剤（ブリジスタ、プレジコ	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

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） ・コビススタット含有製剤（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） （禁忌⑤、薬物動態⑦b④参照）		
強いCYP3A4誘導剤 ・リファンビシン（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（テグレート） ・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（フェノバル等） ・リファブチン（ミコブティン） （禁忌⑥、薬物動態⑦a④参照）	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 リファンビシン（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

②併用注意

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（薬物動態⑦a④参照）	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 ・ホスアンブレナビル ・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 （薬物動態⑦b④参照）	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 （薬物動態⑦b④参照）	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。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	
カルベリチド	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 （特定背景関連注意①①参照）	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	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行
う

①**重大な副作用** ②**貧血**（6.5％）：貧血、ヘモグロビン減少が
起こる可能性がある（重要な基本的注意②，特定背景関連注
意①①参照） ③**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）等が現れることがある

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， 食食細胞性組織 球症
代謝及び栄養障害			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※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 ※2，視野欠損， 視覚障害，中心 性漿液性脈絡網 膜症
耳及び迷路障害			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※1，心突然死 ※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			掻痒症，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，中毒及び処 置合併症			挫傷

※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。 ※2：（その他の注意①⑤④参照）

【過量投与】 ①**症状**：外国において，健康男性にマシテンタン
600mgを単回経口投与時，主な有害事象は頭痛，悪心，嘔吐で
あった 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 【その他の注意】 ①**臨床使用に基づく情報**
②**マシテンタン** ③**海外臨床試験において**，月経障害，卵巣囊
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 ④**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
⑤**タダラフィル** ⑥**勃起不全治療剤として使用されたタダラフ
イ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 ④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。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（重要な基本的注意⑦、その他の副作用参照） ⑤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 ⑥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（重要な基本的注意⑧参照） ⑦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 ⑧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歳超の患者に投与開始から1ヵ月以内に心不全事象（4例）が発現した。4例のうち2例は投与中に回復し、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〕により本剤を中止した ⑨非臨床試験に基づく情報 ⑩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 ⑪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。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 【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 【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月 【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

【薬物動態】〔 $\#$ ：承認用量は1日1回1錠（マシテンタンとして10mg及びタダラフィルとして40mg）〕 ①血中濃度：単回投与（外国人データ） ②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時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は電子添文参照、薬物動態パラメータは次のとおり。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

薬物動態 パラメータ	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
マシテンタン 配合錠 (34例)	10.0 (2.48-10.2)	210 (39.7)	5,934 (1,384) (33例)	13.9 (2.87) (33例)
マシテンタン 単剤併用 (34例)	10.0 (3.55-12.0)	206 (32.6)	5,903 (1,490) (33例)	14.6 (2.67) (33例)
活性代謝物 配合錠 (34例)	48.0 (24.0-72.0)	187 (36.4)	22,638 (5,688) (33例)	50.7 (9.99) (33例)
活性代謝物 単剤併用 (34例)	48.0 (24.0-72.0)	191 (51.2)	22,500 (5,222) (33例)	49.4 (6.92) (33例)

平均値（標準偏差）、 t_{max} ：中央値（範囲）

③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時のタダラフィルの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次のとおり。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

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
配合錠 (34例)	3.00 (1.00-24.0)	545 (143)	20,733 (7,511) (33例)	22.8 (7.76) (33例)
単剤併用 (34例)	2.50 (1.00-7.00)	610 (120)	20,913 (7,174) (33例)	22.7 (7.26) (33例)

平均値（標準偏差）、 t_{max} ：中央値（範囲）

④吸収：食事の影響（外国人データ） ⑤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時、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 ⑥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時、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、 C_{max} は45%増加

⑦分布：血漿蛋白結合率 ⑧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、主にアルブミン及び α 1-酸性糖蛋白と結合 ⑨タダラフィル：血漿蛋白結合率は94%（*in vitro*、平衡透析法）で、主にアルブミン及び α 1-酸性糖蛋白と結合 ⑩代謝 ⑪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%（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、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19の関与はわずか。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、CYP2C8、CYP2C19及びCYP3A4の関与はわずか（相互作用参照） ⑫タダラフィル：健康成人6例に ^{14}C -タダラフィル100mgを単回経口投与時、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（外国人データ） ⑬排泄（外国人データ） ⑭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

後14日間までの回収率は、尿中49.7%、糞中23.9%。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

⑥タダラフィル：健康成人6例に ^{14}C -タダラフィル100mgを単回経口投与後312時間までの回収率は、糞便中60.5%、尿中36.1%。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

⑥特定の背景を有する患者（外国人データ）

③肝機能障害患者

⑦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を単回経口投与時、マシテンタン及びマシテンタンの活性代謝物の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は肝障害患者で健康成人の66～94%、 $t_{1/2}$ は健康成人と肝障害患者で変わらなかった（特定背景関連注意③参照）

④タダラフィル：健康成人8例及び肝障害患者25例※にタダラフィル10mg[#]を単回経口投与時、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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は健康成人とほぼ同様（特定背景関連注意③参照）。※：軽微肝障害（脂肪肝が認められた患者）8例、軽度肝障害（Child-Pugh class A）8例、中等度肝障害（Child-Pugh class B）8例、重度肝障害（Child-Pugh class C）1例

⑥腎機能障害患者

⑦マシテンタン：健康成人8例及び重度腎障害患者（ $\text{CLcr}=15\sim29\text{mL}/\text{分}$ ）8例にマシテンタン10mgを単回経口投与時、マシテンタンの C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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。活性代謝物の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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（特定背景関連注意②参照）

④タダラフィル：健康成人12例、軽度腎障害患者（ $\text{CLcr}=51\sim80\text{mL}/\text{min}$ ）8例、中等度腎障害患者（ $\text{CLcr}=31\sim50\text{mL}/\text{min}$ ）8例にタダラフィル5mg及び10mg[#]を単回経口投与時、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約100%及び20～30%増加。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[#]を単回経口投与時、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約109%及び41%増加（特定背景関連注意②参照）

③高齢者

⑦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（特定背景関連注意③参照）

④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[#]を単回経口投与時、 C_{max} は高齢者と若年者とではほぼ同様、高齢者の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は若年者に比べ約25%高値（特定背景関連注意③参照）

⑦薬物相互作用

③マシテンタン（⑦～④は外国人データ）

⑦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

④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

⑤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、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は約2倍に増加。活性代謝物の C_{max} は51%、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は26%減少、 t_{max} は48時間から72時間に延長

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、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

④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。活性代謝物の C_{trough} は17%減少、 AUC_τ に対する影響は認められなかった（禁忌⑥、相互作用①参照）

④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倍になると推定。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倍になると推定（相互作用②参照）

⑥タダラフィル（外国人データ）

⑦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[#]を併用投与時、タダラフィルの $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、それぞれ312%及び22%増加。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[#]を併用投与時、タダラフィルの $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ107%及び15%増加

④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[#]を併用投与時、タダラフィルの C_{max} は30%低下、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は32%増加。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[#]を併用投与時、タダラフィルの C_{max} は同程度、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は124%増加（禁忌⑤、相互作用①参照）

⑤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} は本剤単独投与時の値と同程度、投与10日目におけるタダラフィルの AUC 及び C_{max} は本剤単独投与時の値と比べてそれぞれ41.5%及び26.6%低下。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（相互作用②参照）

⑤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

④ 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[#]を単回経口投与時、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。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[#]を1日1回反復経口投与時、ドキサゾシンの血圧降下作用が増強。この試験で、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（相互作用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[#]を単回投与時、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、明らかな血圧への影響は認め

られなかった。健康成人39例にタムスロシン0.4mgとタダラフィル5mg[#]を1日1回反復経口投与時、明らかな血圧への影響は認められなかった ⑦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併用投与時の値と比べそれぞれ26%及び70%増加。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 ⑧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[#]）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[#]）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 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 AC-077A301試験（A DUE試験）（国際共同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10mg単剤及びタダラフィル40mg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。ベースライン時に服用しているERAの1日総投与量はマシテンタン10mg、ボセンタン250mg、アンブリセンタン10mg、PDE5阻害剤の1日総投与量はタダラフィル40mg、シルデナフィル60～120mg（国内承認用量60mg/日）、バルデナフィル（肺動脈性肺高血圧症治療薬としては国内未承認）10mg ①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は、未治療及びERA既治療層（A）ではマシテンタン単剤群と比較して本剤群で相対的に29%減少。また、未治療及びPDE5阻害剤既治療層（B）ではタダラフィル単剤群と比較して本剤群で相対的に28%減少

《EDBT時のPVRのベースラインからの変化》

	ベースライン のPVR (dyn.sec/cm ⁵) の平均値 (標準偏差)	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)	EDBT時のベース ラインからの 変化比（幾 何平均値）	治療効果 (調整95% 信頼区間) ※1 調整両側p 値※2
A：マシテンタン単剤群 (35例)	815.9 (401.22)	-162.0 (240.33)	0.77	0.71 (0.61, 0.82) <0.0001
A：本剤群 (70例)	834.3 (630.93)	-370.5 (428.79)	0.55	
B：タダラフィル単剤群 (44例)	802.1 (551.98)	-180.8 (237.46)	0.78	0.72 (0.64, 0.80) <0.0001
B：本剤群 (86例)	884.7 (640.34)	-384.5 (396.24)	0.56	

※1：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。※2：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

②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次表のとおり。各単剤群と比較して本剤群で改善傾向が認められた

《EDBT時の6MWDのベースラインからの変化》

	ベースラインの 6MWD (m) の平均 値（標準偏差）	EDBT時のベース ラインからの変化 量 (m) の平均値 (標準偏差)	治療効果（調整 95%信頼区間） ※
A：マシテンタン単 剤群 (35例)	347.2 (88.82)	38.5 (70.42)	16.04 (-17.0, 49.08)
A：本剤群 (70例)	354.3 (103.49)	52.9 (88.23)	
B：タダラフィル単 剤群 (44例)	361.8 (70.44)	15.9 (45.04)	25.37 (-0.93, 51.59)
B：本剤群 (86例)	351.0 (98.85)	43.4 (78.03)	

※：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

③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 【薬効薬理】①作用機序

①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、¹²⁵I-ET-1結合に対するIC₅₀値

（平均値 ± 標準誤差）はそれぞれ0.49 ± 0.07nmol/L及び391 ± 49nmol/L。活性代謝物も未変化体と同様の拮抗作用を示し、そのIC₅₀値はそれぞれ3.4 ± 0.20nmol/L及び987 ±

92nmol/L ②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 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pA₂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） ③PDE5阻害作用：タダラフィル

はヒト遺伝子組み換えPDE5を約1nmol/LのIC₅₀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9,000倍以上の選択性を示した 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、それぞれの単独投与時と比べ、平均肺動脈圧の低下が増強

【性状】マシテンタン（JAN）は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

タダラフィル（JAN）は白色の粉末である。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

【備考】 再審査期間中（2024年9月24日から4年）