目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.2 生体試料分析法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ 9
2.7.1.2.2 食事の影響 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.3.1 絶対的バイオアベイラビリティ 16
2.7.1.3.2 食事の影響 16
2.7.1.4 付録 17

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-t}：0 時点から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$：0 時点から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	total body clearance：全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
PBS	phosphate buffered saline：リン酸緩衝生理食塩水
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

NS-304 はセレキシパグを有効成分として含有するフィルムコーティング錠であり、国内及び海外の臨床試験で使用された錠剤は、100 μg 錠、200 μg 錠、400 μg 錠及び 800 μg 錠である（表 2.7.1.1.1-1）。国内の市販予定製剤は 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠であり、0.2 mg 錠は国内及び海外の臨床試験で使用した製剤と同一である。また、0.2 mg 錠と含量の異なる 0.4 mg 錠については、国内第 II 相、海外第 II 相及び海外第 III 相試験で使用していないため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 2）に従って 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠の溶出試験を実施し、両製剤の溶出挙動は同等と判定し、生物学的に同等であることを確認した（2.3.P.2.2 項参照）。なお、絶対的バイオアベイラビリティを検討する海外第 I 相の AC-065-110 試験では、200 μg 錠に加えセレキシパグの注射剤を使用した。また、海外第 I 相の 186933 試験及び PS003 試験ではセレキシパグの経口液剤を使用した。

表 2.7.1.1.1-1 国内及び海外の第I相～第III相試験で使用した製剤の概要

国内/海外	相	試験番号	剤形（含量）
国内	第I相	NS304/P1/01 （健康成人及び健康高齢者における単回・反復投与試験）	錠剤（100 μg、200 μg）
	第II相	AC-065A201 （PAH患者を対象としたオープンラベル試験）	錠剤（200 μg）
		AC-065B201 （CTEPH患者を対象とした二重盲検比較試験）[a]	[redacted]（[redacted]）
		AC-065B202 （CTEPH患者を対象とした継続投与試験）[a]	[redacted]（[redacted]）
海外	第I相	AC-065-110 （健康成人における絶対的バイオアベイラビリティ試験）	錠剤（200 μg）、 注射剤（200 μg/vial [b]）
		QGUY/2006/NS-304/-01 （健康成人における単回・反復投与及び薬物相互作用試験）	錠剤（100 μg、200 μg、 400 μg、800 μg）
		AC-065-101 （健康成人における用量漸増反復投与試験）	錠剤（200 μg）
		186933 （健康成人における^{14}C-セレキシパグの単回投与試験）	経口液剤 （400 μg/40 mL/vial）
		PS003 （健康成人における早期探索的臨床試験）	経口液剤 （100 μg/10 mL/vial）
		AC-065-104 （肝障害患者における単回投与試験）	錠剤（200 μg）
		AC-065-105 （腎障害患者における単回投与試験）	錠剤（200 μg）
		AC-065-109 （健康成人における薬物相互作用試験）	錠剤（200 μg）
		AC-065-102 （健康成人における光安全性試験）	錠剤（200 μg）
		AC-065-106 （健康成人におけるQT/QTc評価試験）	錠剤（200 μg）
	第II相	NS-304/-02 （PAH患者を対象とした二重盲検比較試験）	錠剤（200 μg）
	第III相	AC-065A302 （PAH患者を対象とした二重盲検比較試験）	錠剤（200 μg）

PAH：肺動脈性肺高血圧症、CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
a：本申請には、他の適応症である CTEPH を対象とした臨床試験から入手した情報も含めた。
b：生理食塩液 8 mL で用時溶解

2.7.1.1.2 生体試料分析法

セレキシパグ、活性代謝物 MRE-269 及び MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体（MRE-6001）のヒト血漿中濃度の測定は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で実施した。血漿中濃度の測定では MRE-6001 の分解による MRE-269 の生成を抑えるため、血漿の 1/10 容量の 1 mol/L 塩酸を添加した後、LC-MS/MS 法で測定した。また、ヒト尿中濃度も同様に、尿の 1/20 容量、1/10 容量、又は等量の 1 mol/L 塩酸を添加した後、LC-MS/MS 法で測定した。

国内で実施したセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 濃度測定法のバリデーションの要約を表 2.7.1.1.2-1 に示す。

海外第 I 相試験（PS003）、国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）及び海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）では、血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度を測定した。国内第 I 相試験（NS304/P1/01）及び海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）では、血漿中及び尿中のセレキシパグ濃度並びに MRE-269 濃度を測定し、また、MRE-6001 濃度については、MRE-6001 を加水分

解処理した試料中の MRE-269 濃度と加水分解処理しない試料中の MRE-269 濃度の差分として算出した。

国内第 II 相試験（AC-065A201）では、試料を加水分解処理せず、セレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 濃度を直接、同時定量した。

これらの測定方法では、内部標準物質として構造類似体を用い、固相抽出処理した後に血漿中又は尿中濃度を測定した。

血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度の定量下限は 0.01 ng/mL であり、0.01～10 ng/mL の範囲で直線性が認められた。また、これら血漿中濃度は 10 倍希釈で 100 ng/mL まで測定可能であった。血漿中 MRE-6001 濃度の定量下限は 0.05 ng/mL であり、10 ng/mL まで直線性が認められた。尿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度の定量下限は 0.1 ng/mL であり、100 ng/mL まで直線性が認められた。なお、ブランクサンプルのクロマトグラム上にセレキシパグ、MRE-269、MRE-6001 及び内部標準物質と重なるピークは認められなかった。

表 2.7.1.1.2-1 国内で実施したセレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 濃度測定法バリデーションの要約

試験番号 資料番号 評価/参考	測定試料	測定項目	測定対象物質			該当する臨床試験
			セレキシパグ	MRE-269	MRE-6001	
[redacted]38-23 5.3.1.4-1 評価	血漿	検量線範囲 (ng/mL)	0.01～10	0.01～10	NA	PS003
		日間変動　真度 相対誤差(%)	-14.6～15.0	-10.6～11.0	NA	
		日間変動　精度 変動係数(%)	2.8～9.7	3.6～10.1	NA	
[redacted]119-001 5.3.1.4-2 評価	血漿	検量線範囲 (ng/mL)	0.01～10	0.01～10	－	NS304/P1/01 AC-065B201 QGUY/2006/NS-304/-01 NS-304/-02
		日間変動　真度 相対誤差(%)	-2.5～7.9	-4.8～2.0	－	
		日間変動　精度 変動係数(%)	3.7～12.2	3.9～10.6	－	
[redacted]119-002 5.3.1.4-3 評価	尿 (1/20 容量) [a]	検量線範囲 (ng/mL)	0.1～100	0.1～100	－	
		日間変動　真度 相対誤差(%)	-2.8～1.5	-3.7～1.4	－	
		日間変動　精度 変動係数(%)	0.2～5.9	4.2～8.9	－	
	尿 (1/10 容量) [b]	検量線範囲 (ng/mL)	0.1～100	0.1～100	－	
		日間変動　真度 相対誤差(%)	-3.5～5.5	-6.1～1.8	－	
		日間変動　精度 変動係数(%)	1.9～5.6	2.0～6.1	－	
	尿 (等量) [c]	検量線範囲 (ng/mL)	0.1～100	0.1～100	－	
		日間変動　真度 相対誤差(%)	-6.0～-2.9	-7.6～-1.6	－	
		日間変動　精度 変動係数(%)	3.8～6.2	0.5～3.7	－	
BP-304-001 5.3.1.4-4 評価	血漿	検量線範囲 (ng/mL)	0.01～10	0.01～10	0.05～10	AC-065A201
		日間変動　真度 相対誤差(%) [d]	-0.6～5.3	5.4～10.0	-3.4～8.0	
		日間変動　精度 変動係数(%)	5.5～8.3	3.8～5.1	4.9～12.0	

NA：未実施
－：MRE-6001 を加水分解し MRE-269 として測定
a：尿に対し 1 mol/L 塩酸を尿の 1/20 容量添加
b：尿に対し 1 mol/L 塩酸を尿の 1/10 容量添加
c：尿と等量の 1 mol/L 塩酸を添加
d：100 を 0 とした数値に変換

海外で血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度を測定する場合は、国内とは別の前処理方法による測定法を用い、そのバリデーションの要約を表 2.7.1.1.2-2 に示す。

内部標準物質としてセレキシパグ及び MRE-269 の安定同位体（d 標識体）を用い、血漿をアンモニア含有アセトニトリルで処理した後に血漿中濃度を測定した。血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度の定量下限は 0.01 又は 0.05 ng/mL であり、0.01～10 ng/mL、0.01～20 ng/mL 又は 0.05～20 ng/mL の範囲で直線性が認められた。また、これら血漿中濃度は 10 倍希釈で 100 ng/mL 又は

200 ng/mL まで測定可能であった。なお、ブランクサンプルのクロマトグラム上にセレキシパグ、MRE-269 及び内部標準物質と重なるピークは認められなかった。

さらに、海外第 I 相試験（AC-065-104、AC-065-105）では、血漿中非結合型セレキシパグ及び MRE-269 濃度を測定した。血漿及びリン酸緩衝生理食塩水（PBS）の混合液中セレキシパグ及び MRE-269 濃度の定量下限は 0.002 ng/mL であり、検量線は 0.002～2 ng/mL の範囲で直線性が認められた。

表 2.7.1.1.2-2　海外で実施したセレキシパグ及びMRE-269 濃度測定法バリデーションの要約

試験番号 資料番号 評価/参考	測定試料	測定項目	測定対象物質		該当する臨床試験
			セレキシパグ	MRE-269	
[redacted]-09003 [a] 5.3.1.4-5 評価	血漿	検量線範囲 (ng/mL)	0.01～10	0.01～10	AC-065-101 AC-065-102
		日間変動　真度 相対誤差(%)	-4.8～6.3	-3.3～7.7	AC-065-104 AC-065-105
		日間変動　精度 変動係数(%)	4.7～11.4	2.0～13.2	AC-065-106 AC-065A302
BA-12.396 [b] 5.3.1.4-6 評価	血漿	検量線範囲 (ng/mL)	0.01～20	0.01～20	AC-065-109 AC-065-110
		日間変動　真度 相対誤差(%)	-4.5～6.0	2.8～16.1	
		日間変動　精度 変動係数(%)	5.4～12.9	4.0～8.5	
	血漿	検量線範囲 (ng/mL)	0.05～20	0.05～20	
		日間変動　真度 相対誤差(%)	0.0～2.5	0.2～5.2	
		日間変動　精度 変動係数(%)	1.9～5.3	1.5～10.2	
[redacted]-10057 5.3.1.4-7 評価	血漿及び PBS の混合液 [c]	検量線範囲 (ng/mL)	0.002～2	0.002～2	AC-065-104 AC-065-105
		日間変動　真度 相対誤差(%)	-2.4～7.0	-1.4～3.3	
		日間変動　精度 変動係数(%)	1.5～10.9	2.9～11.1	

a：[redacted]-08051（資料番号 5.3.1.4-10、参考資料）の内部標準物質変更に伴う部分バリデーション試験
b：異なる装置で各血漿を測定
c：血漿中非結合型濃度の測定に使用

血液、血漿及び尿中のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の安定性を確認した結果を表 2.7.1.1.2-3 に示す。

血液中のセレキシパグ及び MRE-269 は室温及び氷冷下保存で 6 時間まで安定であり、MRE-6001 は室温では不安定であったが、氷冷下保存では 1 時間まで安定であった。

血漿中のセレキシパグ及び MRE-269 は、-25 ± 5°C 保存で 723 日間、-20 ± 10°C 保存で 210 日間安定であった。MRE-6001 は、-20 ± 10°C 保存で 191 日間安定であった。

尿中における安定性は、3 種類の塩酸の添加方法で確認した。尿の 1/20 容量の 1 mol/L 塩酸を添加した状態では、セレキシパグ及び MRE-269 は、-20 ± 10°C 保存で 394 日間、MRE-6001 は、-20°C 以下保存で 76 日間安定であった。尿の 1/10 容量の 1 mol/L 塩酸を添加した状態では、セレ

キシパグ及び MRE-269 は、-20 ± 10°C 保存で 184 日間安定であり、MRE-6001 は、-20°C 以下保存で 36 日間安定であった。尿と等量の 1 mol/L 塩酸を添加した状態では、セレキシパグ及び MRE-269 は、-20°C 以下保存で不安定であり、MRE-6001 は、-20°C 以下保存で 36 日間安定であった。

表 2.7.1.1.2-3 血液、血漿及び尿サンプル中のセレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の安定性

試験番号 資料番号 評価/参考	保存試料	保存温度	安定性		
			セレキシパグ	MRE-269	MRE-6001
[redacted]119-012 5.3.1.4-8 評価	血液 [a]	室温	6 時間安定	6 時間安定	不安定
		氷冷下	6 時間安定	6 時間安定	1 時間安定
[redacted]-09003 5.3.1.4-5 評価	血漿	-25 ± 5°C	723 日間安定	723 日間安定	NA
[redacted]119-007 [b] 5.3.1.4-9 評価	血漿	-20 ± 10°C	210 日間安定	210 日間安定	191 日間安定
	尿（1/20 容量）[c]	-20 ± 10°C	394 日間安定	394 日間安定	不安定 [f]
	尿（1/10 容量）[d]	-20 ± 10°C	184 日間安定	184 日間安定	不安定 [f]
[redacted]119-002 5.3.1.4-3 評価	尿（1/20 容量）[c]	-20°C 以下	97 日間安定	97 日間安定	76 日間安定
	尿（1/10 容量）[d]	-20°C 以下	97 日間安定	97 日間安定	36 日間安定
	尿（等量）[e]	-20°C 以下	不安定	不安定	36 日間安定

NA：未実施
a：血液サンプルを調製後、血漿を[redacted]119-001 と同様の方法で測定
b：[redacted]119-001 又は[redacted]119-002 と同様の方法で測定
c：尿に対し 1 mol/L 塩酸を尿の 1/20 容量添加
d：尿に対し 1 mol/L 塩酸を尿の 1/10 容量添加
e：尿と等量の 1 mol/L 塩酸を添加
f：保存した期間（5、8 又は 12 箇月）において不安定

海外第 I 相試験（AC-065-101）で採取した血漿について、LC-MS/MS 法を用いてセレキシパグ、MRE-269 及びその他の既知代謝物の濃度測定並びに未知代謝物の分析を実施した試験（5.3.2.2-9 参照）では、内部標準物質としてセレキシパグ及び MRE-269 の安定同位体（d 標識体）を用い、セレキシパグ、MRE-269 及びその他の既知代謝物濃度の定量下限は 0.03～0.09 ng/mL であった。この濃度測定に関わるバリデーションは行わなかった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.1.1 海外第 I 相：健康成人男性における絶対的バイオアベイラビリティ試験

（試験番号 AC-065-110、資料番号 5.3.1.1-1、評価資料）

外国人健康成人男性 16 例を対象に、セレキシパグ 200 μg を絶食時に 80 分間かけて単回静脈内投与し、NS-304 400 μg（200 μg 錠×2）を絶食時に単回経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を、ランダム化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー試験で検討した。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.1.2.1.1-1（静脈内投与）及び図 2.7.1.2.1.1-2（経口投与）に、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.1-1 に示す。

静脈内投与に対する経口投与のセレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）は 49.4%（42.6%～57.2%）であった。また、静脈内投与したときのセレキシパグの全身クリアランス（CL）及び定常状態での分布容積（V_{ss}）の幾何平均値（95%信頼区間）は、17.93（14.95～21.50）L/hr 及び 11.73（10.55～13.04）L であった。

MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、セレキシパグと比べて、静脈内投与及び経口投与でそれぞれ 1.34 倍及び 3.44 倍高かった。

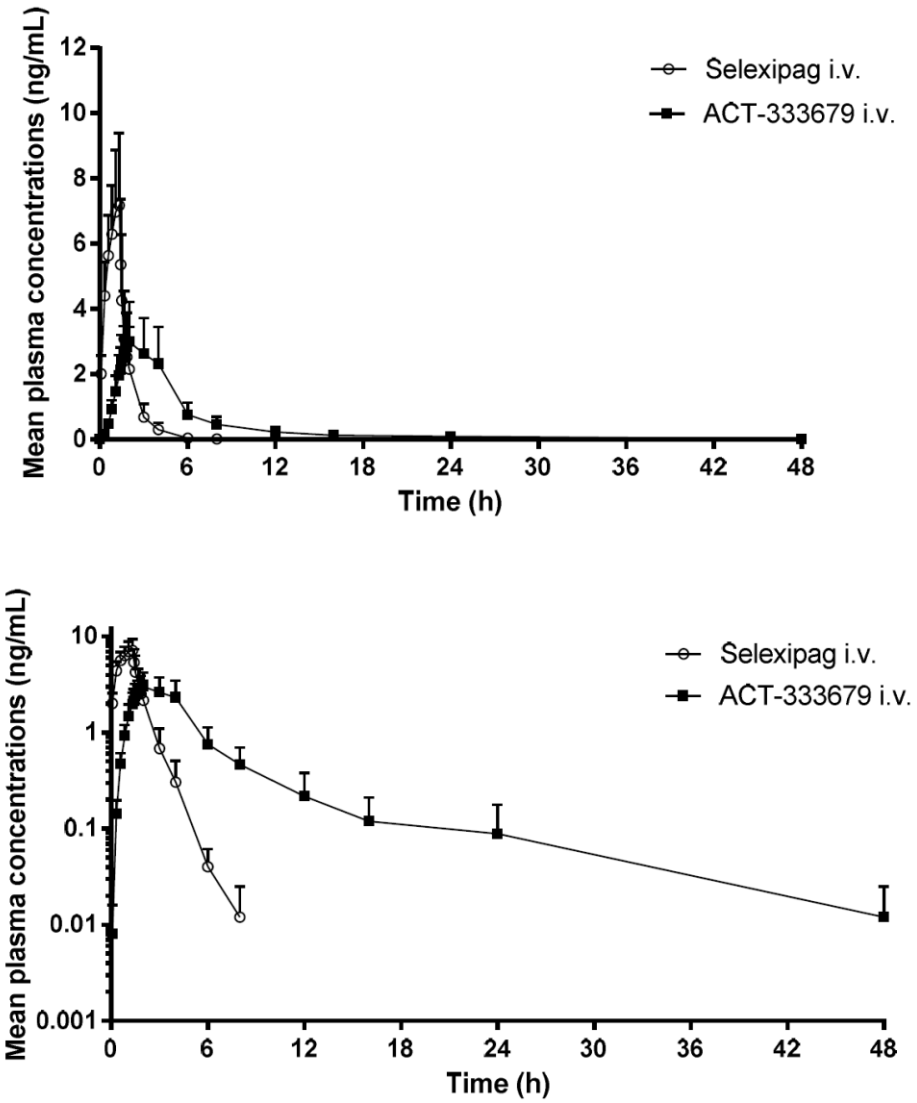


図 2.7.1.2.1.1-1 セレキシパグ 200 μgを絶食時に 80 分間かけて単回静脈内投与後の
セレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移

上図：線形目盛、下図：片対数目盛
○：セレキシパグ、■：MRE-269（ACT-333679）
平均値+標準偏差（N=15）

［5.3.1.1-1 p.74 Figure 11-3 を引用］

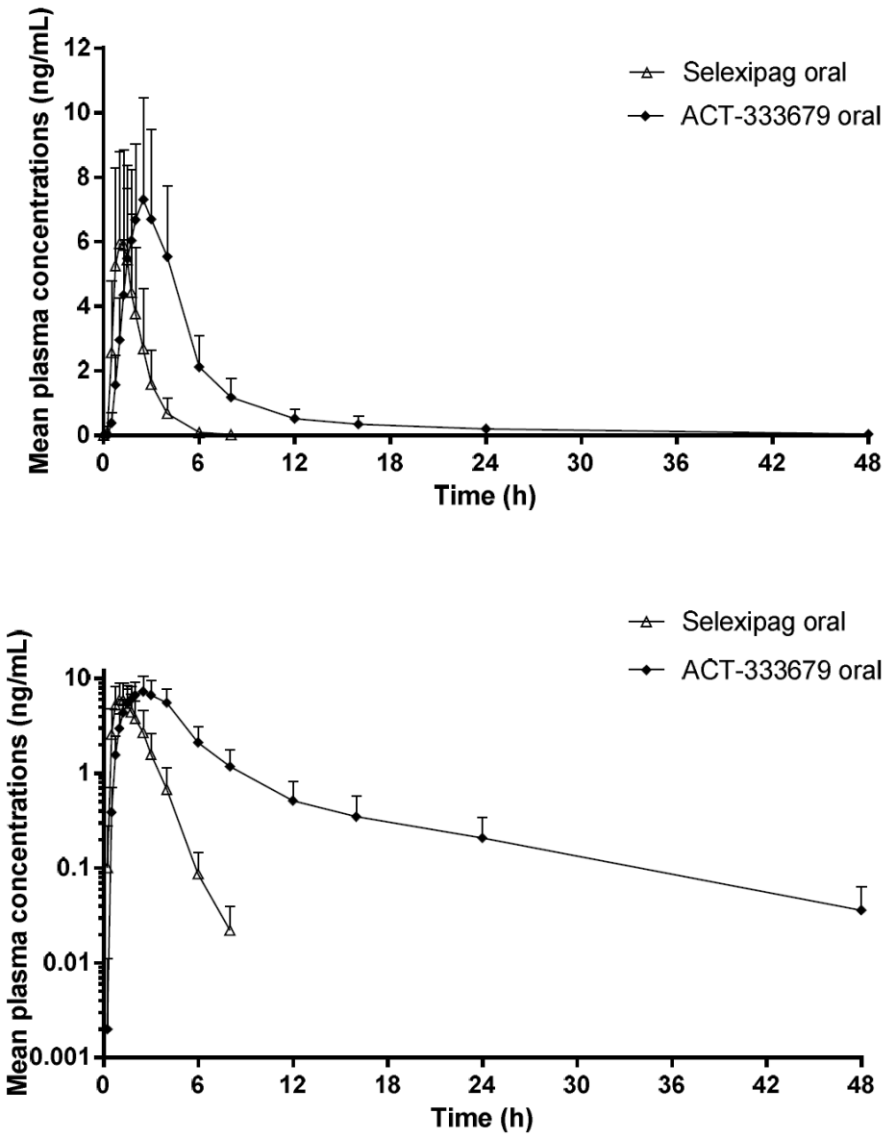


図 2.7.1.2.1.1-2 NS-304 400 μgを絶食時に単回経口投与後の
セレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移

上図：線形目盛、下図：片対数目盛
△：セレキシパグ、◆：MRE-269（ACT-333679）
平均値+標準偏差（N=15）

［5.3.1.1-1 p.75 Figure 11-4 を引用］

表 2.7.1.2.1.1-1 セレキシパグ 200 μgを単回静脈内投与後及び NS-304 400 μgを単回経口投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ		Treatment A（N=15）		Treatment B（N=15）	
		セレキシパグ	MRE-269	セレキシパグ	MRE-269
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値 95%CI	7.064 6.017～8.293	2.860 2.323～3.521	5.836 4.498～7.572	6.938 5.563～8.652
$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	幾何平均値 95%CI	11.157 9.304～13.380	14.912 11.420～19.472	11.038 8.194～14.870	37.972 30.175～47.783
AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	幾何平均値 95%CI	11.131 9.278～13.353	14.562 11.137～19.040	11.011 8.170～14.840	37.541 29.780～47.324
t_{max} (hr)	中央値 Min～Max	1.320 0.83～1.33	2.000 1.67～4.00	1.000 0.75～1.50	2.500 1.75～3.00
$t_{1/2}$ (hr)	幾何平均値 95%CI	0.843 0.780～0.911	9.287 7.893～10.927	0.895 0.740～1.083	10.963 9.623～12.489
CL (mL/hr)	幾何平均値 95%CI	17926.316 14948.170～21497.804	—	—	—
V_{ss} (mL)	幾何平均値 95%CI	11730.808 10551.994～13041.313	—	—	—

Treatment A：セレキシパグ 200 μg 単回静脈内投与（投与時間：80 分間）
Treatment B：NS-304 400μg 単回経口投与

［5.3.1.1-1 p.76 Table 11.3-1 を引用］

2.7.1.2.2 食事の影響

2.7.1.2.2.1 国内第 I 相：健康成人男性における単回投与試験

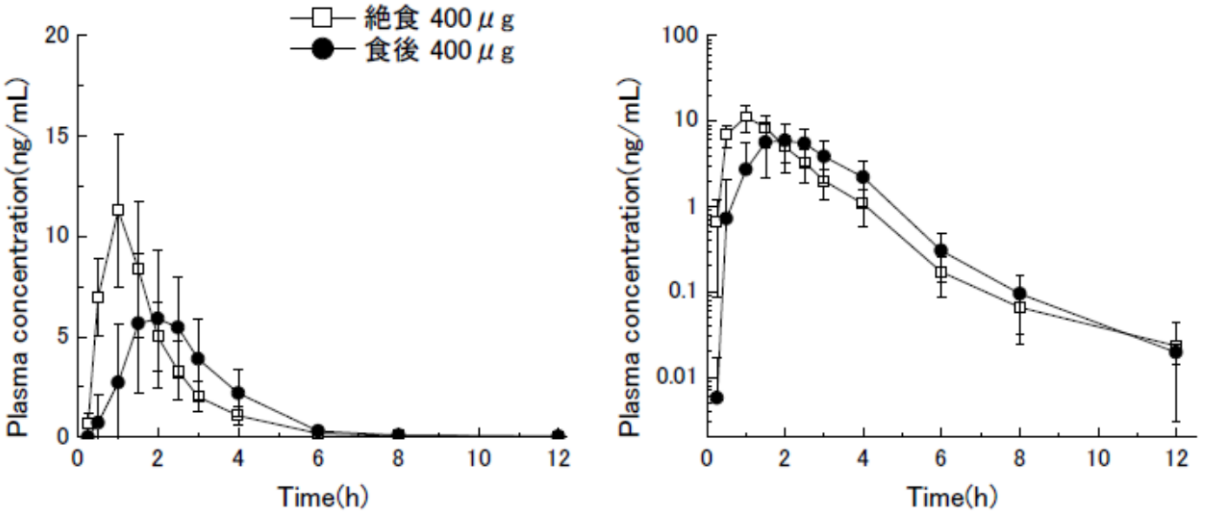
（試験番号 NS304/P1/01、資料番号 5.3.3.1-1、評価資料）

日本人健康成人男性 8 例（NS-304 群 6 例、プラセボ群 2 例）を対象に、NS-304 400 μg（200 μg 錠×2）を絶食時又は標準食の摂取後に単回経口投与した後の薬物動態を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験で検討した。なお、食事の影響の検討における薬物動態解析対象集団は、NS-304 群の 4 例であった。

NS-304 400 μg を絶食時又は食後に単回経口投与した後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.1.2.2.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.2.1-1 に、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（食後投与/絶食時投与）及び 90%信頼区間を表 2.7.1.2.2.1-2 に示す。

食後投与では絶食時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値はいずれも 0.8 時間遅延したが、消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値に差は認められなかった。また、食後投与では絶食時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 32%及び 7%低下し、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ 15%及び 12%減少した。絶食時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、食事の影響がないと定義した範囲（0.80～1.25）に、MRE-269 の C_{max} では含まれていたが、セレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$、並びに MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$では完全には含まれず、食事の影響を受けることが示唆された。しかしながら、食後投与による $AUC_{0-\infty}$の減少の程度は小さく、本剤の薬物動態に対する食事の影響は大きくないと考えられた。

（A）セレキシパグ



（B）MRE-269

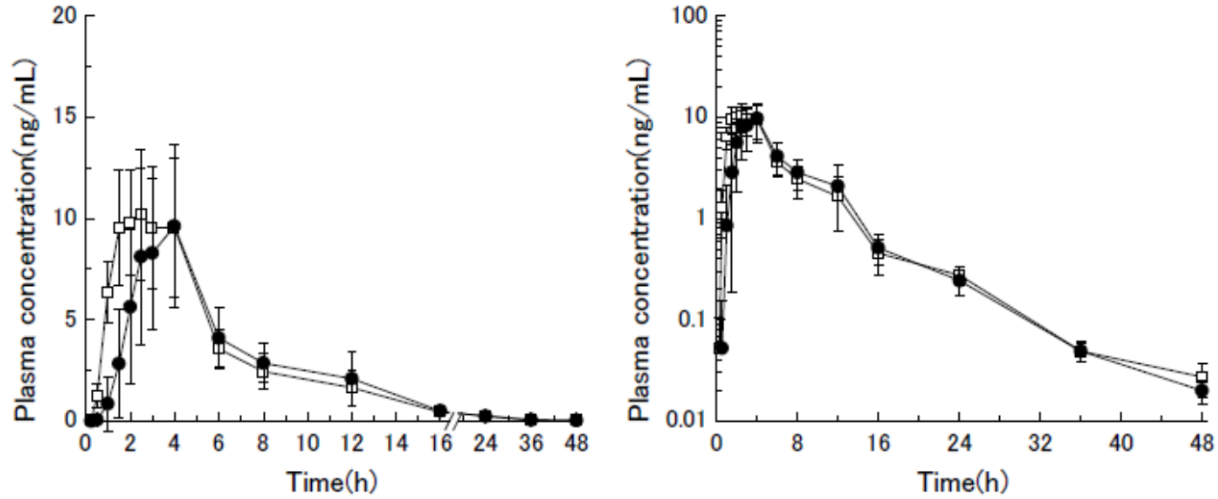


図 2.7.1.2.2.1-1 NS-304 400 μgを絶食時又は食後（標準食）に単回投与後のセレキシパグ（A）及びMRE-269（B）の血漿中濃度推移（NS304/P1/01 試験）

左図：普通目盛、右図：片対数目盛
平均値±標準偏差（N=4）

［5.3.3.1-1 p.77 図 11.4.1-3 を引用］

表 2.7.1.2.2.1-1 NS-304 400 μgを絶食時又は食後（標準食）に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（NS304/P1/01 試験）

		N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
			平均値±標準偏差	中央値 (最小値, 最大値)	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
セレキシパグ	絶食時	4	11.3 ± 3.8	1.00 (1.00, 1.00)	1.67 ± 0.71	20.5 ± 6.7
	食後	4	7.54 ± 1.94	1.75 (1.00, 3.00)	1.32 ± 0.36	17.3 ± 4.8
MRE-269	絶食時	4	10.7 ± 3.2	2.50 (2.00, 4.00)	6.54 ± 1.85	67.5 ± 20.0
	食後	4	10.2 ± 4.0	3.25 (2.50, 4.00)	6.52 ± 0.85	60.9 ± 23.4

［5.3.3.1-1 p.78 表 11.4.1-3、p.3508 表 2-3、p.3509 表 2-4 を改変］

表 2.7.1.2.2.1-2 NS-304 400 μgを単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$における幾何平均値の比（食後投与/絶食時投与）及び 90%信頼区間（NS304/P1/01 試験）

	パラメータ	幾何平均値の比（食後投与/絶食時投与）	90%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	0.676	0.557	0.818
	$AUC_{0-\infty}$	0.853	0.721	1.01
MRE-269	C_{max}	0.929	0.818	1.05
	$AUC_{0-\infty}$	0.879	0.766	1.01

［5.3.3.1-1 p.78 表 11.4.1-4 を引用］

2.7.1.2.2.2 海外第 I 相：健康成人男性における単回投与試験（Part B）

（試験番号 QGUY/2006/NS-304/-01、資料番号 5.3.3.1-2、評価資料）

外国人健康成人男性 12 例を対象に、NS-304 400 μg（400 μg 錠×1）を絶食時又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与した後の薬物動態を、ランダム化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー試験で検討した。

NS-304 400 μg を絶食時又は食後に単回経口投与した後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.1.2.2.2-1 及び図 2.7.1.2.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.2.2-1 に、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（食後投与/絶食時投与）及び 90%信頼区間を表 2.7.1.2.2.2-2 に示す。

食後投与では絶食時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} の中央値はそれぞれ 1.8 時間及び 1.5 時間遅延した。また、食後投与では絶食時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 35%及び 48%低下し、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ 10%増加及び 27%減少した。絶食時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれにおいても、食事の影響がないと定義した範囲（0.80～1.25）に完全には含まれなかった。しかしながら、食後投与による $AUC_{0-\infty}$の増加又は減少の程度は小さく、本剤の薬物動態に対する食事の影響は大きくないと考えられた。

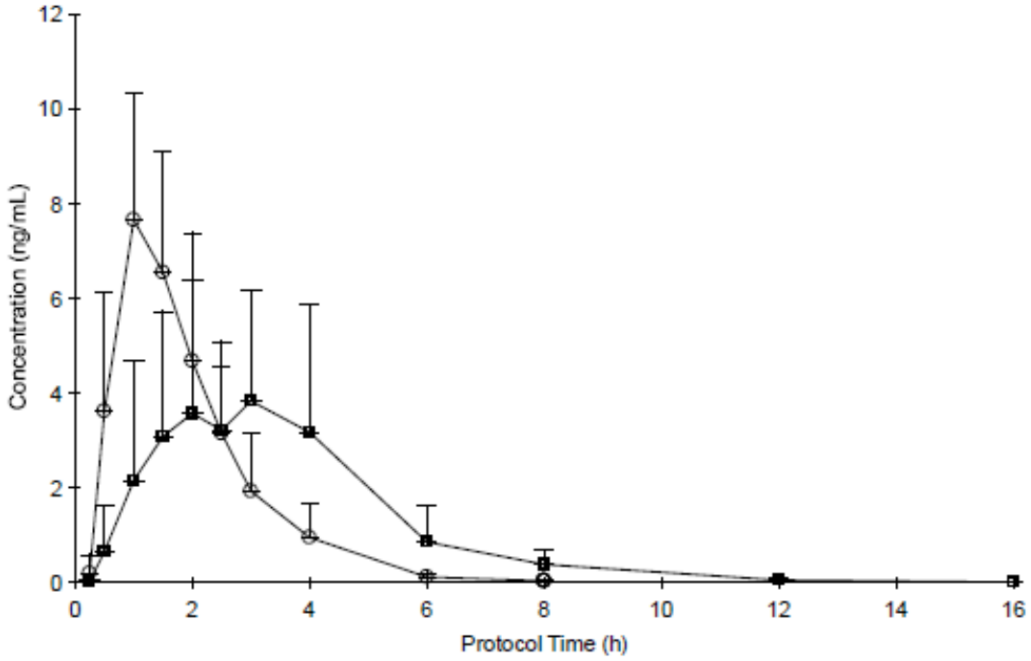


図 2.7.1.2.2.2-1 NS-304 400 μgを絶食時又は食後（高脂肪食）に単回投与後のセレキシパグの血漿中濃度推移（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

○：絶食時投与（N=11）、□：食後投与（N=12）
平均値+標準偏差

［5.3.3.1-2 p.4192 Figure 4 を引用］

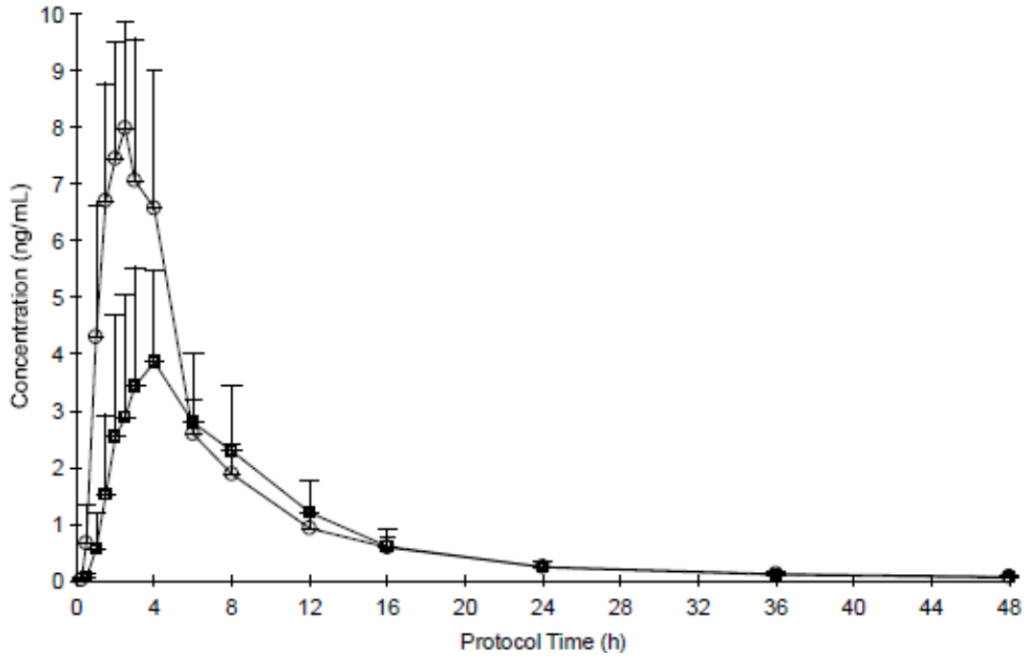


図 2.7.1.2.2.2-2 NS-304 400 μgを絶食時又は食後（高脂肪食）に単回投与後のMRE-269 の血漿中濃度推移（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

○：絶食時投与（N=11）、□：食後投与（N=12）
平均値+標準偏差

［5.3.3.1-2 p.4192 Figure 5 を引用］

表 2.7.1.2.2.2-1 NS-304 400 μgを絶食時又は食後（高脂肪食）に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

		N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
			平均値±標準偏差	中央値 (最小値, 最大値)	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
セレキシパグ	絶食時	11	8.1356 ± 2.6955	1.00 (0.5, 2.0)	1.38 ± 0.55	15.74 ± 5.81
	食後	12	5.6210 ± 2.8782	2.75 (1.5, 4.0)	1.81 ± 0.48	17.20 ± 6.27
MRE-269	絶食時	11	8.6308 ± 2.1122	2.50 (1.5, 4.0)	12.68 ± 4.79	52.51 ± 14.06
	食後	12	4.6155 ± 1.7089	4.00 (2.0, 6.0)	11.14 ± 3.98	37.92 ± 9.86

［5.3.3.1-2 p.4279 Table 36、p.4281 Table 37 を改変］

表 2.7.1.2.2.2-2 NS-304 400 μgを単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$における幾何平均値の比（食後投与/絶食時投与）及び 90%信頼区間（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

	パラメータ	幾何平均値の比 (食後投与/絶食時投与)	90%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}（ng/mL）	0.65	0.48	0.88
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	1.10	0.92	1.30
MRE-269	C_{max}（ng/mL）	0.52	0.41	0.65
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	0.73	0.65	0.81

［5.3.3.1-2 p.4205 Table 6～Table 7 を改変］

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 絶対的バイオアベイラビリティ

海外第 I 相の絶対的バイオアベイラビリティ試験（AC-065-110）において、静脈内投与に対する経口投与のセレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）は 49.4%（42.6%～57.2%）であった。

2.7.1.3.2 食事の影響

本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するために、国内で標準食による影響（NS304/P1/01 試験）及び海外で高脂肪食による影響［QGUY/2006/NS-304/-01（Part B）試験］を検討した。絶食時投与と比較して食後投与では、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} は、標準食ではいずれも 0.8 時間遅延し、高脂肪食ではそれぞれ 1.8 時間及び 1.5 時間遅延した。また、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} は、標準食ではそれぞれ 32%及び 7%低下で、高脂肪食ではそれぞれ 35%及び 48%低下した。一方、セレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$は、標準食ではそれぞれ 15%及び 12%減少で、高脂肪食ではそれぞれ 10%増加及び 27%減少し、いずれにおいても $AUC_{0-\infty}$は食後投与により大きく変化しなかった。

以上より、食後投与により吸収速度の低下が認められ、標準食と高脂肪食でその程度に差がみられたが、標準食及び高脂肪食のいずれにおいても、食後投与による AUC の減少の程度は小さく、本剤の薬物動態に対する食事の影響は大きくないと考えられた。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 生物薬剤学試験の要約（1/2）

試験番号（実施国）	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女）被験者の種類 年齢の範囲	投与方法（用量、剤形、投与経路）【ロット番号】	薬物動態パラメータ						試験報告書添付場所（m2.7.6）
							C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）	
							Mean ± SD	Median（Min, Max）	Mean ± SD	Mean ± SD	
AC-065-110（フランス）	絶対的バイオアベイラビリティ	ランダム化 オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー	16 例（16/0） 外国人健康成人 23～43 歳	200 µg（8 mL）注射剤 単回静脈内投与（投与時間：80 分間、絶食時）【13G01】	セレキシパグ 200 µg 静脈内投与（N=15）	セレキシパグ	7.350 ± 2.1790	1.320 (0.83, 1.33)	11.749 ± 4.0403	0.851 ± 0.1194	5.3.1.1-1（2.7.6.1）
						MRE-269	3.057 ± 1.1777	2.000 (1.67, 4.00)	16.582 ± 7.8509	9.667 ± 2.8278	
				400 µg（200 µg 錠×2）錠剤 単回経口投与（絶食時）【1302943】	NS-304 400 µg 経口投与（N=15）	セレキシパグ	6.454 ± 2.9703	1.000 (0.75, 1.50)	12.613 ± 6.7897	0.953 ± 0.3923	
						MRE-269	7.485 ± 3.0745	2.500 (1.75, 3.00)	41.149 ± 17.0627	11.258 ± 2.7878	

表 2.7.1.4-1　生物薬剤学試験の要約（2/2）

試験番号（実施国）	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女）被験者の種類 年齢の範囲	投与方法（用量、剤形、投与経路）【ロット番号】	薬物動態パラメータ						試験報告書添付場所（m2.7.6）
							C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）	
							Mean ± SD	Median（Min, Max）	Mean ± SD	Mean ± SD	
NS304/P1/01（日本）	食事の影響	ランダム化プラセボ対照二重盲検	8 例（8/0）NS-304 群 6 例 プラセボ群 2 例 日本人健康成人 22～28 歳	400 µg（200 µg 錠×2）錠剤 単回経口投与［絶食時及び食後（標準食）］【S-200-(2)】	セレキシパグ	絶食(N=4)	11.3 ± 3.8	1.00 (1.00, 1.00)	20.5 ± 6.7	1.67 ± 0.71	5.3.3.1-1（2.7.6.2）
						食後(N=4)	7.54 ± 1.94	1.75 (1.00, 3.00)	17.3 ± 4.8	1.32 ± 0.36	
					MRE-269	絶食(N=4)	10.7 ± 3.2	2.50 (2.00, 4.00)	67.5 ± 20.0	6.54 ± 1.85	
						食後(N=4)	10.2 ± 4.0	3.25 (2.50, 4.00)	60.9 ± 23.4	6.52 ± 0.85	
QGUY/2006/NS-304/-01（イギリス）	食事の影響（Part B）	ランダム化オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー	12 例（12/0）外国人健康成人 19～44 歳	400 µg（400 µg 錠×1）錠剤 単回経口投与［絶食時及び食後（高脂肪食）］【S-400-(1)】	セレキシパグ	絶食(N=11)	8.1356 ± 2.6955	1.00 (0.5, 2.0)	15.74 ± 5.81	1.38 ± 0.55	5.3.3.1-2（2.7.6.3）
						食後(N=12)	5.6210 ± 2.8782	2.75 (1.5, 4.0)	17.20 ± 6.27	1.81 ± 0.48	
					MRE-269	絶食(N=11)	8.6308 ± 2.1122	2.50 (1.5, 4.0)	52.51 ± 14.06	12.68 ± 4.79	
						食後(N=12)	4.6155 ± 1.7089	4.00 (2.0, 6.0)	37.92 ± 9.86	11.14 ± 3.98	

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の構成と概観 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成と概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約 7
2.7.2.2.2 臨床薬理試験の要約 10
2.7.2.2.3 薬物動態及び薬力学のデータを収集した第 II 相及び第 III 相試験の要約 72
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 79
2.7.2.3.1 薬物動態特性 79
2.7.2.3.2 内因性要因 88
2.7.2.3.3 外因性要因 97
2.7.2.3.4 用量探索 100
2.7.2.3.5 薬力学特性 100
2.7.2.3.6 母集団薬物動態／薬力学解析 101
2.7.2.4 特別な試験 110
2.7.2.5 付録 111

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ADP	adenosine diphosphate：アデノシンニリン酸
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
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 AUC_{0-t}：0 時点から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$：0 時点から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ}：1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{\tau,ss}$：定常状態における 1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUE_{0-12hr}	area under the effect versus time curve from time zero to 12 hours post-dose：投与後 0～12 時間までの効果－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク
BSEP	bile salt export pump：胆汁酸トランスポーター
CES	carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
CL/F	apparent total body clearance：見かけの全身クリアランス
C_{trough}	trough plasma concentration：トラフ血漿中濃度
$C_{trough,ss}$	trough plasma concentration at steady state：定常状態におけるトラフ血漿中濃度
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
C_u/C	ratio of free (unbound) to total plasma concentrations：血漿中非結合型分率
CV	coefficient of variation：変動係数
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
E_{max}	maximum observed effect：効果の最大値
ERA	endothelin receptor antagonist：エンドセリン受容体拮抗薬
E_{trough}	observed effect immediately prior (trough) to dose administration：効果のトラフ値
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HR	heart rate：心拍数
IC_{50}	50% inhibition concentration：50%阻害濃度
INR	international normalized ratio：国際標準比
INR $AUC_{0-144hr}$	area under the international normalized ratio versus time curve from time zero to 144 hours post-dose：投与後0～144時間までの国際標準比－時間曲線下面積
INR_{max}	maximum international normalized ratio：国際標準比の最大値
INR $_{tmax}$	time to maximum international normalized ratio：国際標準比の最大値到達時間
IP受容体	prostacyclin receptor：プロスタサイクリン受容体
Ki	inhibition constant：阻害定数
MATE	multidrug and toxin extrusion：多剤排出輸送体

語句略語	語句略語内容
MED	minimal erythema dose：最小紅斑用量
MRP	multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連タンパク
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York heart association：ニューヨーク心臓協会
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P1NP	procollagen type I amino-terminal propeptide：I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
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-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク
PI	phototoxic index：光毒性指数
PT	prothrombin time：プロトロンビン時間
PXR	pregnane X receptor：プレグナン X 受容体
QTcF	QT interval corrected with Fridericia's formula：Fridericia 補正 QT 間隔
QTcI	QT interval corrected using the individualized formula：被験者ごとに補正した QT 間隔
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
T_3	triiodothyronine：トリヨードサイロニン
T_4	thyroxine：サイロキシン
TDI	time-dependent inhibition：時間依存型阻害
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間 time to maximum inhibition of platelet aggregation：血小板凝集抑制率の最大値到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet：紫外線
vWF	von Willebrand's factor
WHO	world health organization：世界保健機関

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験の構成と概観

セレキシパグ及び MRE-269 の分布、代謝及び薬物相互作用について、それぞれヒト生体試料を用いて検討した *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示す。

表 2.7.2.1.1-1 ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験

試験の種類	試験番号（実施国）	試験の目的	評価/参考資料番号
分布	8203016（イギリス）	^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 のヒト血漿タンパクに対する結合及び血球移行を検討する	評価 5.3.2.1-1
	BP-MRE-060130（日本）	^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 のヒト血清タンパクに対する結合を検討する	評価 5.3.2.1-2
代謝	B-09.223（スイス）	ヒト血漿及び肝画分を用いて ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の *in vitro* 代謝プロファイルを検討する	評価 5.3.2.2-1
	BP-MRE-080514（日本）	セレキシパグから MRE-269 への加水分解反応に関与する代謝部位及び種差を検討する	評価 5.3.2.2-2
	BP-MRE-080715（日本）	セレキシパグから MRE-269 への加水分解反応に関与する代謝酵素を同定する	評価 5.3.2.2-3
	B-13.107（スイス）	セレキシパグの代謝に関与するヒトシトクロム P450（CYP）分子種を同定する	評価 5.3.2.2-4
	[redacted]-6034-[redacted]（日本）	MRE-269 の代謝に関与するヒト CYP 分子種を同定する	評価 5.3.2.2-5
	[redacted]-6035-[redacted]（日本）	MRE-269 の代謝に関与するヒトウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種を同定する	評価 5.3.2.2-6
	BP-MRE-071010（日本）	セレキシパグのヒト血漿、尿及び糞中代謝物を検討する	評価 5.3.2.2-7
	BP-MRE-081014（日本）	セレキシパグの糞中代謝物の化学構造を同定する	評価 5.3.2.2-8
	B-11.415（スイス）	セレキシパグのヒト血漿中代謝物の化学構造を同定し定量する	評価 5.3.2.2-9
	BP-MRE-060306（日本）	セレキシパグのラット胆汁中代謝物とヒト血清アルブミンとの結合を検討する	評価 5.3.2.2-15
薬物相互作用	[redacted]080298（日本）	セレキシパグ並びに MRE-269 のヒト CYP 分子種特異的代謝活性に対する阻害作用を検討する	評価 5.3.2.2-10
	[redacted]090212（日本）	CYP2C8 及び CYP2C9 特異的代謝活性に対するセレキシパグ並びに MRE-269 の阻害作用を検討する	評価 5.3.2.2-11
	B-14.007（スイス）	セレキシパグ並びに MRE-269 の CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する時間依存型阻害（TDI）作用を検討する	評価 5.3.2.2-12
	B-14.022（スイス）	セレキシパグ並びに MRE-269 のヒト CYP 誘導作用を検討する	評価 5.3.2.2-13
	[redacted]080299（日本）	セレキシパグ並びに MRE-269 を凍結ヒト肝細胞に曝露した時に薬物代謝酵素が受ける影響を検討する	評価 5.3.2.2-14
	B-09.319（スイス）	セレキシパグ並びに MRE-269 の P 糖タンパク（P-gp）阻害作用を検討する	評価 5.3.2.3-1
	B-11.386（スイス）	セレキシパグ並びに MRE-269 の有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）に関する薬物相互作用を検討する	評価 5.3.2.3-2
	B-13.028（スイス）	セレキシパグ並びに MRE-269 の各種ヒトトランスポーターに対する基質認識性を検討する	評価 5.3.2.3-3
	B-14.028（スイス）	セレキシパグ並びに MRE-269 の各種ヒトトランスポーターに対する阻害作用を検討する	評価 5.3.2.3-4

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成と概観

セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1.2-1 に示し、概要を 2.7.2.5 付録　表 2.7.2.5-1 に示す。

絶対的バイオアベイラビリティを検討するために、海外第 I 相の AC-065-110 試験を実施した。単回及び反復経口投与時の薬物動態を検討するために、国内第 I 相の NS304/P1/01 試験、海外第 I 相の QGUY/2006/NS-304/-01 試験の Part A（単回投与）及び Part C（反復投与）、AC-065-101 試験、並びに PS003 試験を実施した。また、国内第 I 相の NS304/P1/01 試験では標準食での食事の影響を、海外第 I 相の QGUY/2006/NS-304/-01 試験の Part B では高脂肪食での食事の影響を検討した。さらに、単回投与時の吸収、代謝及び排泄を検討するために、^{14}C-セレキシパグを用いた海外第 I 相の 186933 試験を実施した。

セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因を検討するために、以下の第 I 相の 4 試験を実施した。国内第 I 相の NS304/P1/01 試験では、成人男性及び高齢男性被験者を対象に、年齢が薬物動態に及ぼす影響を検討し、海外第 I 相の AC-065-106 試験では、男性及び女性被験者を対象に、性別が薬物動態に及ぼす影響を検討した。肝機能及び腎機能の低下が薬物動態に及ぼす影響を検討するために、海外第 I 相の AC-065-104 試験（肝障害患者）及び AC-065-105 試験（腎障害患者）を実施した。また、海外第 I 相の AC-065-106 試験及び海外第 III 相の AC-065A302 試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を行い、薬物動態に及ぼす内因性要因等の影響について検討した。

薬物相互作用の検討は、海外第 I 相の QGUY/2006/NS-304/-01 試験の Part D で、ワルファリンとの薬物相互作用を検討し、海外第 I 相の AC-065-109 試験で、OATP1B1、OATP1B3、CYP3A 及び P-gp の強力な阻害薬であるロピナビル・リトナビル配合錠との薬物相互作用を検討した。

薬力学の検討は、海外第 I 相の AC-065-101 試験で、NS-304 投与による血小板凝集能に対する影響、血管内皮機能マーカー［可溶性トロンボモジュリン、P-セレクチン及び von Willebrand's Factor（vWF）］に対する影響、並びに骨代謝マーカー［オステオカルシン、I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）、N-テロペプチド及び C-テロペプチド］に対する影響を検討した。また、海外第 I 相の光安全性試験（AC-065-102）及び QT/QTc 評価試験（AC-065-106）を実施した。さらに、海外第 III 相の AC-065A302 試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態／薬力学解析を行い、曝露量と有効性、並びに曝露量と安全性の相関性について検討した。

肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者の薬物動態は、国内第 II 相の AC-065A201 試験、海外第 II 相の NS-304/-02 試験、海外第 III 相の AC-065A302 試験で検討した。なお、他の適応症である慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065B201）における薬物動態についても、2.7.2.2.3.4 項に記載した。

表 2.7.2.1.2-1 薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験報告書 添付場所 （m2.7.6）	評価/参考
I	AC-065-110 （フランス）	絶対的バイオアベイラビリティ 静脈内投与時及び経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性	5.3.1.1-1 （2.7.6.1）	評価
	NS304/P1/01 （日本）	単回及び反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 年齢の影響 食事の影響	5.3.3.1-1 （2.7.6.2）	評価
	QGUY/2006/NS-304/-01 （イギリス）	Part A：単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 Part B：食事の影響 Part C：反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 Part D：ワルファリンとの薬物相互作用	5.3.3.1-2 （2.7.6.3）	評価
	AC-065-101 （ドイツ）	反復投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性	5.3.3.1-3 （2.7.6.4）	評価
	186933 （イギリス）	^{14}C-セレキシパグ単回投与時の吸収、代謝及び排泄	5.3.3.1-4 （2.7.6.5）	評価
	PS003 （イギリス）	単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性	5.3.3.1-5 （2.7.6.6）	参考
	AC-065-104 （チェコ共和国）	肝障害の影響	5.3.3.3-1 （2.7.6.7）	評価
	AC-065-105 （ドイツ）	腎障害の影響	5.3.3.3-2 （2.7.6.8）	評価
	AC-065-109 （ドイツ）	ロピナビル・リトナビル配合錠との薬物相互作用	5.3.3.4-1 （2.7.6.9）	評価
	AC-065-102 （ドイツ）	光安全性	5.3.4.1-1 （2.7.6.10）	評価
	AC-065-106 （米国）	QT/QTc 評価 性別の影響	5.3.4.1-2 （2.7.6.11）	評価
II	AC-065A201 （日本）	PAH 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態	5.3.5.2-1 （2.7.6.14）	評価
	NS-304/-02 （オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド）	PAH 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態	5.3.5.1-1 （2.7.6.12）	評価
III	AC-065A302 （アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の 39 ヵ国）	PAH 患者に対する有効性、安全性、薬物動態及び薬力学	5.3.5.1-2 （2.7.6.13）	評価
II	AC-065B201 [a] （日本）	CTEPH 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態	5.3.5.4-1 （2.7.6.15）	参考

a：本申請には、他の適応症である CTEPH を対象とした臨床試験から入手した情報も含めた。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験の要約

2.7.2.2.1.1 分布

（1） タンパク結合及び血球移行（試験番号 8203016，BP-MRE-060130、資料番号 5.3.2.1-1，5.3.2.1-2、評価資料）

セレキシパグ及び MRE-269 のヒト血清タンパク結合率を超遠心法で、ヒト血漿タンパク結合率を平衡透析法でそれぞれ算出した。また、ヒト新鮮血を用いて、セレキシパグ及び MRE-269 の血球移行を検討した（2.6.4.4.1 項参照）。

セレキシパグ及び MRE-269 のヒト血清タンパク結合率は 98%以上、ヒト血漿タンパク結合率は 99%以上を示した。また、セレキシパグ及び MRE-269 はヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖タンパクに対して高い親和性を示した。

セレキシパグ及び MRE-269 のヒト血液／血漿比はそれぞれ 0.56～0.58 及び 0.58～0.59 であり、血球移行性は低かった。

2.7.2.2.1.2 代謝

（1） 代謝：*In vitro*（試験番号 B-09.223、資料番号 5.3.2.2-1、評価資料）

セレキシパグ及び MRE-269 の代謝プロファイルをヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いて評価した（2.6.4.5.1 項参照）。

セレキシパグをヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞で反応させたとき、18 種の代謝物が生成した。いずれの試料においても MRE-269 が主たる代謝物であり、続いて MRE-269 の水酸化体である MRE-6300（P10）の生成量が多く、その他の代謝物の生成量はわずかであった。

（2） 代謝：*In vivo*（試験番号 BP-MRE-071010, BP-MRE-081014, B-11.415、資料番号 5.3.2.2-7，5.3.2.2-8，5.3.2.2-9、評価資料）

海外第 I 相試験（AC-065-101）のプール血漿を用いて、代謝物の定量及び定性試験を実施した。また、海外第 I 相試験（186933）の尿及び糞中主要代謝物について検討した（2.6.4.5.2.2 項参照）。

NS-304 をヒトに経口投与した後の血漿からは 9 種の代謝物が検出された。セレキシパグ、MRE-269 及びその他の代謝物の $AUC_{0\text{-last}}$ の合計値を総曝露量（100%）とした場合、総曝露量の 10%を超えたのはセレキシパグと活性代謝物である MRE-269 のみであり、MRE-6001（P11）を含む他の代謝物の曝露量はいずれも総曝露量の 3%に満たなかった。^{14}C-セレキシパグをヒトに経口投与した後の尿中にセレキシパグ及び MRE-269 はほとんど排泄されなかった。糞中に排泄される主代謝物は MRE-6300（P10）及び MRE-6302（P18）であり、MRE-269 も検出されたが、セレキシパグは検出されなかった。

（3） **代謝酵素の同定（試験番号 BP-MRE-080514，BP-MRE-080715，B-13.107，[redacted]-6034-[redacted]，[redacted]-6035-[redacted]，BP-MRE-081014、資料番号 5.3.2.2-2, 5.3.2.2-3, 5.3.2.2-4, 5.3.2.2-5, 5.3.2.2-6, 5.3.2.2-8、評価資料）**

ヒトの血漿並びにヒトの肝臓及び小腸ミクロソームを用いて ^{14}C-セレキシパグの加水分解反応試験を行い、生体における加水分解部位について検討した。また、加水分解酵素阻害薬を用いてセレキシパグの加水分解に関与する酵素を同定した。CYP 分子種特異的阻害薬を用いたヒト肝ミクロソーム代謝試験と、CYP 発現系ミクロソーム代謝試験により、セレキシパグ及び MRE-269 を代謝するヒト CYP 分子種を同定した。アシルグルクロン酸抱合体 MRE-6001（P11）の生成に関わる UGT の同定は、UGT 発現系ミクロソームを用いて検討した（2.6.4.5.3 項参照）。

ヒト血漿中でセレキシパグは MRE-269 に加水分解されず、セレキシパグの MRE-269 への加水分解反応には主に肝臓中のカルボキシルエステラーゼ（CES）1 が関与していると考えられた。MRE-269 はグルクロン酸抱合を受け MRE-6001（P11）へと代謝され、この反応には主として UGT1A3、次いで UGT2B7 及び UGT1A1 が寄与していた。セレキシパグ及び MRE-269 の酸化的代謝には主として CYP2C8 及び CYP3A4 が関与し、一部の代謝には CYP1A2 も関与すると考えられた。また、セレキシパグの酸化的代謝物からの加水分解には CES が寄与していた。

（4） **アシルグルクロン酸抱合体 MRE-6001（P11）の共有結合（試験番号 BP-MRE-060428, BP-MRE-060306、資料番号 4.2.2.3-1，5.3.2.2-15、評価資料）**

MRE-6001（P11）のヒト血清タンパクに対する結合量を *in vitro* で評価した（2.6.4.5.5 項参照）。

MRE-6001（P11）のヒト血清アルブミンに対する共有結合率は反応時間と共に増加し 24 時間では 22.0%となった。アシルグルクロン酸抱合体である MRE-6001（P11）は特異体質性毒性を誘発し得る反応性代謝物である可能性が考えられた。しかしながら、セレキシパグの 1 日最大臨床用量は 3.2 mg であり、1 日用量 10 mg 未満の薬物で特異体質性毒性を誘発した例はこれまでにないこと、並びに、NS-304 をヒトに経口投与した後の血漿中 MRE-6001（P11）の曝露量は、総曝露量の 3%未満と非常に微量であることを考慮すると、臨床において共有結合による特異体質性毒性が起こる可能性は極めて低いと考えられた。

2.7.2.2.1.3 薬物相互作用

（1） **CYP 誘導作用（試験番号 B-14.022，[redacted]080299、資料番号 5.3.2.2-13，5.3.2.2-14、評価資料）**

セレキシパグ及び MRE-269 の CYP 誘導作用をレポーター遺伝子アッセイによるヒトプレグナン X 受容体（hPXR）の活性化、ヒト肝細胞における mRNA 発現量及び酵素活性の変化により評価した（2.6.4.5.6.2 項参照）。

セレキシパグ（最高濃度：100 又は 200 μmol/L）及び MRE-269（最高濃度：100 μmol/L）は、CYP1A2 に対して酵素誘導作用は示さなかったが、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加した。セレキシパグ及び MRE-269 共に、数種のヒト CYP 分子種に対する誘導作用を示した。しかしながら、海外第 I 相試験（AC-065-106）において、NS-304 1 回 1600 μg を 1 日 2 回経口投与した際の血漿中セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} は、幾何平均値（95%信頼

区間）としてそれぞれ 18.0（16.0～20.2）及び 26.9（24.3～29.7）ng/mL であった（表 2.7.2.2.2.11-3）。この数値をモル濃度換算すると、それぞれ 0.04（0.03～0.04）及び 0.06（0.06～0.07）μmol/L であり、ヒト肝細胞に処置した最低濃度（0.1 μmol/L）に比べて低かった。したがって、これらの CYP 分子種の誘導に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

（2） CYP 阻害作用（試験番号 [redacted]080298[redacted]090212, B-14.007、資料番号 5.3.2.2-10, 5.3.2.2-11, 5.3.2.2-12、評価資料）

セレキシパグ及び MRE-269 の CYP 阻害作用について、各 CYP 分子種特異的代謝反応を指標にヒト肝ミクロソームを用いて検討した。さらに、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 の 4 分子種は、ヒト肝ミクロソームを用いて TDI も合わせて評価した（2.6.4.5.6.3 項参照）。

セレキシパグはヒト肝ミクロソームにおいて CYP2C8 及び CYP2C9 の活性に対して阻害作用を示し、その阻害定数（Ki）はそれぞれ 2.0 及び 3.5 μmol/L であった。MRE-269 についても CYP2C8 及び CYP2C9 の活性に対して同様の阻害作用を示し、その Ki はそれぞれ 11 及び 15 μmol/L であった。また、セレキシパグ及び MRE-269 は、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する TDI 作用は示さなかった。セレキシパグ及び MRE-269 共に、数種のヒト CYP 分子種に対する阻害作用を示した。しかしながら、海外第 I 相試験（AC-065-106）において、NS-304 1 回 1600 μg を 1 日 2 回経口投与した際の血漿中セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} は、幾何平均値（95%信頼区間）としてそれぞれ 18.0（16.0～20.2）及び 26.9（24.3～29.7）ng/mL であった（表 2.7.2.2.2.11-3）。この数値をモル濃度換算すると、それぞれ 0.04（0.03～0.04）及び 0.06（0.06～0.07）μmol/L であり、CYP2C8 及び CYP2C9 の活性に対する Ki に比べて低い濃度であった。したがって、これらの CYP 分子種の阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

（3） トランスポーターの基質認識性（試験番号 B-11.386, B-13.028、資料番号 5.3.2.3-2, 5.3.2.3-3、評価資料）

セレキシパグ及び MRE-269 が各種トランスポーターの基質であるかを、トランスポーター過剰発現細胞又はその膜小胞を用いて検討した（2.6.4.7.1 項参照）。

セレキシパグは P-gp の弱い基質であり、MRE-269 は P-gp の基質ではなかった。セレキシパグは乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質ではないが、MRE-269 は BCRP の基質であった。セレキシパグは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり、MRE-269 は OATP1B3 の基質であった。MRE-269 は多剤耐性関連タンパク（MRP）2、胆汁酸トランスポーター（BSEP）及び多剤排出輸送体（MATE）1 の基質ではなかった。

（4） トランスポーター阻害作用（試験番号 B-09.319, B-11.386, B-14.028、資料番号 5.3.2.3-1, 5.3.2.3-2, 5.3.2.3-4、評価資料）

セレキシパグ及び MRE-269 の各種トランスポーターに対する阻害作用について、トランスポーター過剰発現細胞又はその膜小胞を用いて検討した（2.6.4.7.2 項参照）。

セレキシパグ及び MRE-269 とも P-gp 輸送活性に影響を及ぼさないと考えられた。セレキシパグは有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び OCT2、BSEP、MATE1、MATE2K 及び MRP2

を阻害し、その 50%阻害濃度（IC_{50}）は 11～100 μmol/L 以上であった。また、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 を強く阻害し、その IC_{50} は 1.4～2.4 μmol/L であった。MRE-269 の各種トランスポーターに対する阻害作用はセレキシパグとおおむね類似していたが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 に対する IC_{50} は 2.1～5.6 μmol/L とセレキシパグと比較して高く、阻害作用は若干弱いものと考えられた。このように、*in vitro* においてセレキシパグ及び MRE-269 によるトランスポーター阻害作用が確認された。海外第 I 相試験（AC-065-106）において、NS-304 1 回 1600 μg を 1 日 2 回経口投与した際の血漿中セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} は、幾何平均値（95%信頼区間）としてそれぞれ 18.0（16.0～20.2）及び 26.9（24.3～29.7）ng/mL であり（表 2.7.2.2.2.11-3）、モル濃度換算ではそれぞれ 0.04（0.03～0.04）及び 0.06（0.06～0.07）μmol/L であった。各種トランスポーターに対する IC_{50} に比べて低いことを考慮すると、各種トランスポーター阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性はほとんどないと考えられた。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験の要約

2.7.2.2.2.1 海外第I相：健康成人男性における絶対的バイオアベイラビリティ試験

（資料番号 5.3.1.1-1、評価資料）

外国人健康成人男性 16 例を対象に、セレキシパグ 200 μg を絶食時に 80 分間かけて単回静脈内投与し、NS-304 400 μg を絶食時に単回経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を、ランダム化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー試験で検討した（2.7.1.2.1.1 項参照）。

静脈内投与に対する経口投与のセレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）は 49.4%（42.6%～57.2%）であった。また、静脈内投与したときのセレキシパグの全身クリアランス及び定常状態での分布容積の幾何平均値（95%信頼区間）は、17.93（14.95～21.50）L/hr 及び 11.73（10.55～13.04）L であった。

MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、セレキシパグと比べて、静脈内投与及び経口投与でそれぞれ 1.34 倍及び 3.44 倍高かった。

2.7.2.2.2.2 国内第I相：健康成人男性及び健康高齢男性における単回・反復投与試験（試験番号 NS304/P1/01）

（資料番号 5.3.3.1-1、評価資料）

（1） 単回投与

日本人健康成人男性 24 例（Step 1～3：各 Step で NS-304 群 6 例、プラセボ群 2 例）及び健康高齢男性 8 例（Step 4：NS-304 群 6 例、プラセボ群 2 例）を対象に、NS-304 又はプラセボを単回経口投与後の薬物動態を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験で検討した。Step 1 で NS-304 200 μg 又はプラセボ（絶食時）、Step 2-1 で NS-304 400 μg 又はプラセボ（絶食時）、Step 2-2 で NS-304 400 μg 又はプラセボ（食後）、Step 3 で NS-304 600 μg 又はプラセボ（絶食時）、Step 4 で NS-304 200 μg 又はプラセボ（絶食時）を投与した。

1） 血漿中濃度推移及び用量比例性

日本人健康成人男性に NS-304 200、400、600 μg を絶食時に単回投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-1 に示す。

最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はセレキシパグが 1.00～1.08 時間、MRE-269 が 2.83～3.17 時間であり、用量間で差は認められなかった。セレキシパグの消失半減期（$t_{1/2}$）は 0.92～2.36 時間で、用量の増加に伴って延長する傾向が認められたが、MRE-269 の $t_{1/2}$ は 6.18～8.68 時間であり、用量間で差は認められなかった。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度は用量の増加に伴って上昇した。セレキシパグ及び MRE-269 の最高血漿中濃度（C_{max}）及び $AUC_{0-\infty}$を用量に対して対数変換し、パワーモデルを用いて解析した結果、いずれの薬物動態パラメータも用量の増加に伴って増加し、傾きの 95%信頼区間はいずれも 1 を含んでいた（図 2.7.2.2.2.2-2 及び表 2.7.2.2.2.2-2）。また、直線回帰分析でも、いずれも切片の 95%信頼区間は 0 を含んでおり、用量比例性が確認された。

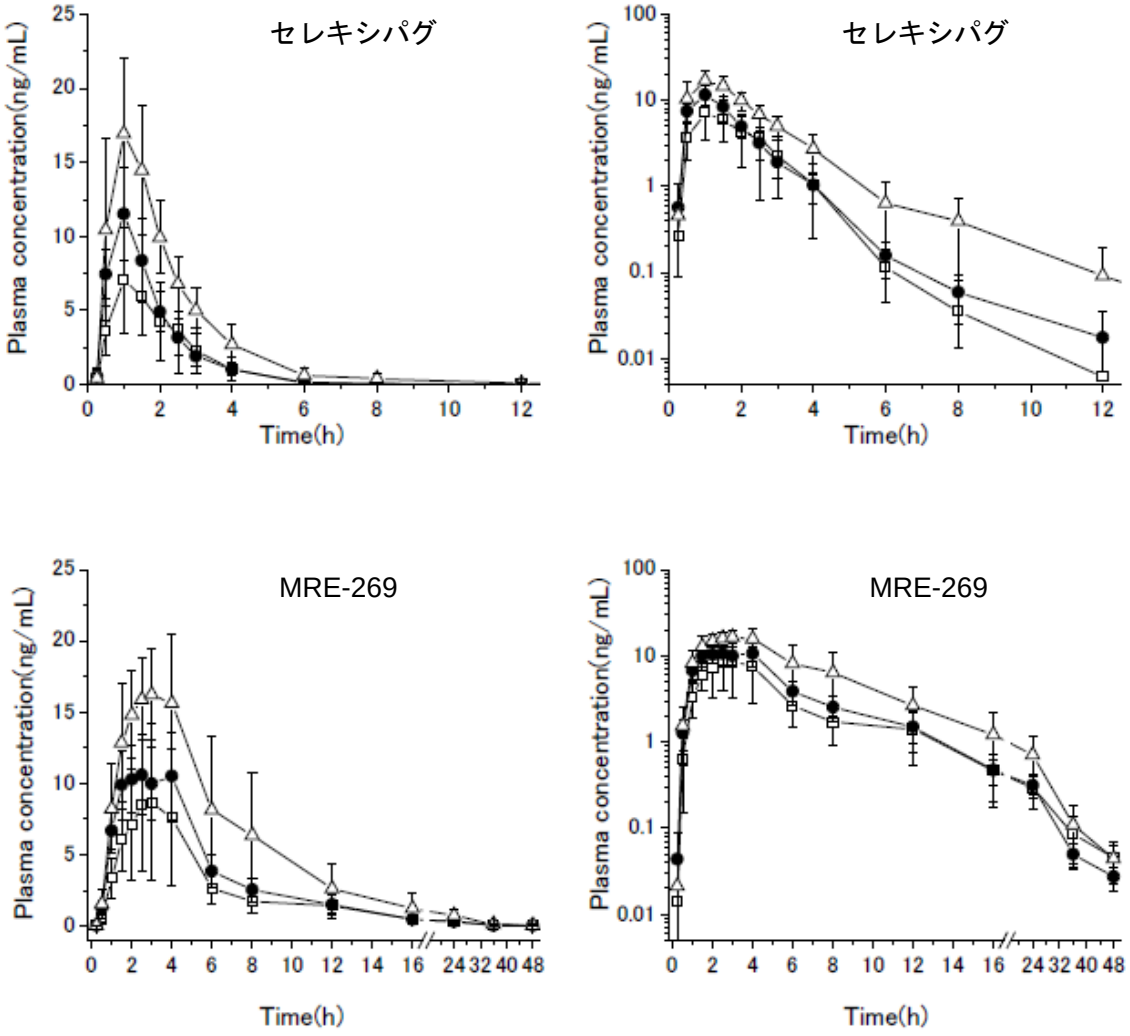


図 2.7.2.2.2.2-1 日本人健康成人男性にNS-304 200、400、600 μgを絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（NS304/P1/01 試験）

左図：普通目盛、右図：片対数目盛 □：200 μg、●：400 μg、△：600 μg
平均値±標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.75 図 11.4.1-1 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-1　日本人健康成人男性にNS-304 200、400、600 μgを絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（NS304/P1/01 試験）

	投与量（μg）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）
セレキシパグ	200	7.14 ± 3.53	1.08 ± 0.20	0.917 ± 0.156	15.5 ± 8.7
	400	11.5 ± 3.1	1.00 ± 0.00	1.52 ± 0.65	20.5 ± 5.5
	600	17.3 ± 4.7	1.08 ± 0.20	2.36 ± 0.99	38.9 ± 12.3
MRE-269	200	9.05 ± 5.23	2.83 ± 0.26	8.68 ± 1.11	54.1 ± 27.7
	400	11.2 ± 2.7	3.17 ± 0.93	6.44 ± 1.48	70.6 ± 18.1
	600	17.1 ± 3.8	3.17 ± 0.68	6.18 ± 1.92	124 ± 50

平均値±標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.76 表 11.4.1-1 を引用］

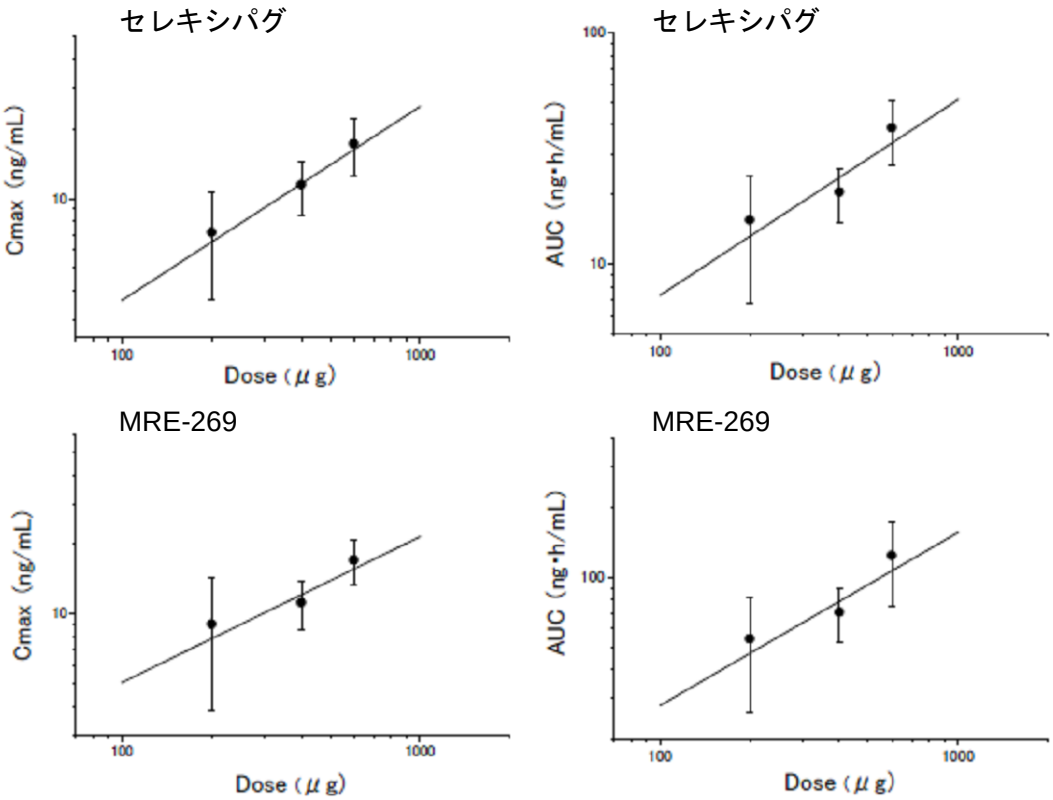


図 2.7.2.2.2.2-2　日本人健康成人男性にNS-304 を絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$における用量比例性の解析結果（NS304/P1/01 試験）

左図：C_{max}、右図：$AUC_{0-\infty}$
対数変換；平均値±標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.76 図 11.4.1-2 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-2　日本人健康成人男性にNS-304 を絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$における用量比例性の解析結果（NS304/P1/01 試験）

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	0.836	0.496	1.18
	$AUC_{0-\infty}$	0.846	0.429	1.26
MRE-269	C_{max}	0.629	0.258	1.00
	$AUC_{0-\infty}$	0.746	0.332	1.16

［5.3.3.1-1 p.77 表 11.4.1-2 を引用］

2） **食事の影響**（2.7.1.2.2.1 **項参照**）

日本人健康成人男性に NS-304 400 μg を絶食時又は標準食の摂取後に単回投与したとき、食後投与では絶食時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} の中央値はいずれも 0.8 時間遅延し、C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 32%及び 7%低下し、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ 15%及び 12%減少した。また、絶食時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、食事の影響がないと定義した範囲（0.80～1.25）に、MRE-269 の C_{max} では含まれていたが、セレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$、並びに MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$では完全には含まれず、食事の影響を受けることが示唆された。しかしながら、食後投与による $AUC_{0-\infty}$の減少の程度は小さく、本剤の薬物動態に対する食事の影響は大きくないと考えられた。

3） **高齢男性の薬物動態**

日本人健康成人男性（20～26 歳）及び高齢男性（65～74 歳）を対象に、NS-304 200 μg を絶食時に単回投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-3 に、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（高齢男性/成人男性）及び 90%信頼区間を表 2.7.2.2.2.2-4 に示す。

成人男性群及び高齢男性群の t_{max} は、セレキシパグが 1.08 時間及び 1.17 時間、MRE-269 が 2.83 時間及び 2.58 時間で、$t_{1/2}$ はセレキシパグが 0.92 時間及び 0.88 時間、MRE-269 が 8.68 時間及び 6.73 時間であり、セレキシパグ及び MRE-269 のいずれも t_{max} 及び $t_{1/2}$ は両群で同程度であった。

高齢男性群は成人男性群と比較して、セレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値ではそれぞれ 15%及び 19%低く、MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ではそれぞれ 34%及び 37%低かった。また、セレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$では幾何平均値の比の 90%信頼区間に 1 を含むが、MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$では幾何平均値の比の 90%信頼区間に 1 を含まなかった。

成人男性群では、200 μg 群の 1 例が他の 5 例に比べて、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度が約 3 倍高く、このことが成人男性群に比べて高齢男性群でセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$が低かった要因と考えられた。また、いずれの薬物動態パラメータにおいても、群間で有意差（対応のない t 検定、有意水準両側 $\alpha=0.05$）は認められなかった。

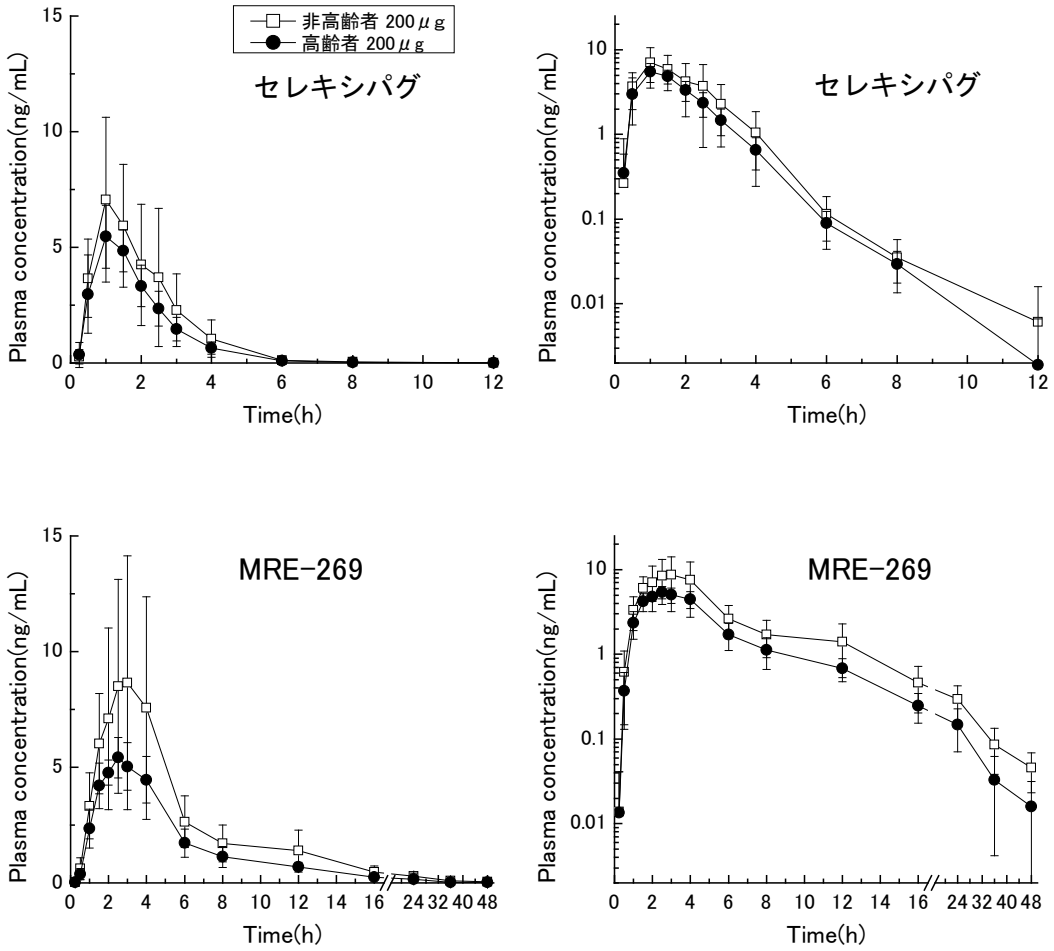


図 2.7.2.2.2.2-3 日本人健康成人男性及び高齢男性にNS-304 200 μgを絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（NS304/P1/01 試験）

左図：普通目盛、右図：片対数目盛

平均値±標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.79 図 11.4.1-4 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-3 日本人健康成人男性及び高齢男性にNS-304 200 μgを絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（NS304/P1/01 試験）

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
セレキシパグ	成人男性	7.14 ± 3.53	1.08 ± 0.20	0.917 ± 0.156	15.5 ± 8.7
	高齢男性	5.71 ± 1.09	1.17 ± 0.26	0.875 ± 0.117	11.5 ± 2.0
MRE-269	成人男性	9.05 ± 5.23	2.83 ± 0.26	8.68 ± 1.11	54.1 ± 27.7
	高齢男性	5.44 ± 0.90	2.58 ± 0.20	6.73 ± 2.06	32.1 ± 7.2

平均値±標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.80 表 11.4.1-5 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-4 日本人健康成人男性及び高齢男性にNS-304 200 μgを絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比並びに 90%信頼区間（NS304/P1/01 試験）

	パラメータ	幾何平均値の比（高齢男性/成人男性）	90%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	0.851	0.614	1.18
	$AUC_{0-\infty}$	0.811	0.561	1.17
MRE-269	C_{max}	0.658	0.460	0.942
	$AUC_{0-\infty}$	0.635	0.438	0.920

［5.3.3.1-1 p.80 表 11.4.1-6 を引用］

4） 尿中排泄

日本人健康成人男性に NS-304 200、400、600 μg、並びに高齢男性に NS-304 200 μg を絶食時に単回投与したとき、セレキシパグ及び代謝物［MRE-269 及び MRE-6001（MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体）］の尿中排泄量は極めて少なく、各用量群（N=6）の投与後 48 時間までの尿中排泄率は合計 0.22%～0.27%であった。

（2） 反復投与

日本人健康成人男性 24 例（Step 5～7：各 Step で NS-304 群 6 例、プラセボ群 2 例）及び健康高齢男性 8 例（Step 8：NS-304 群 6 例、プラセボ群 2 例）を対象に、NS-304 又はプラセボを食後に反復経口投与後の薬物動態を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験で検討した。Step 5 で NS-304 1 回 200 μg 又はプラセボ、Step 6 で NS-304 1 回 400 μg 又はプラセボ、Step 7 で NS-304 1 回 400 μg（Day 1、3～4）→600 μg（Day 5～12）又はプラセボ、Step 8 で NS-304 1 回 400 μg 又はプラセボを投与した。なお、Step 5、6、8 では Day 1、10 は 1 日 1 回、Day 3～9 は 1 日 2 回投与し、Step 7 では Day 1、12 は 1 日 1 回、Day 3～11 は 1 日 2 回投与し、いずれの Step も Day 2 では投与しなかった。

1） 血漿中濃度推移、定常状態及び用量比例性

日本人健康成人男性に NS-304 1 回 200、400、400/600 μg を 1 日 2 回食後に反復投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-4 に、Day 1 と反復投与最終日（Day 10 又は Day 12）の血漿中濃度推移の比較を図 2.7.2.2.2.2-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-5 に示す。

反復投与によるセレキシパグの血漿中濃度に累積効果は認められず、200 μg 群及び 400 μg 群における Day 1 と反復投与最終日（Day 10）のセレキシパグの血漿中濃度推移は類似していた。

MRE-269 の血漿中濃度は反復投与開始後トラフ値が上昇し、Day 4～6（144～192 時間）に最高値に達した。200 μg 群及び 400 μg 群における反復投与 3 日目（Day 5）の AUC_{0-12hr} は、Day 1 の $AUC_{0-\infty}$ と比較し、それぞれ 20%及び 33%増加した。反復投与 3 日目（Day 5）から反復投与最終日（Day 10）までほぼ一定の濃度で推移し、定常状態に達したものと推測された。400/600 μg 群の場合、反復投与 3 日目（Day 5：600 μg 反復投与 1 日目）と比較して、反復投与最終日（Day 12）の AUC_{0-12hr} は 21%増加したが、Day 7～9（216～264 時間）のトラフ値は一定であり、ほぼ定常状態に達したものと推測された。

反復投与最終日（Day 10 又は Day 12）のセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ は、いずれも用量の増加に伴って増加した。反復投与最終日（Day 10 又は Day 12）のセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ を用量に対して対数変換し、パワーモデルを用いて解析した結果、セレキシパグの $AUC_{0\text{-}12hr}$ で傾きの 95%信頼区間が 1 からわずかに外れたが、セレキシパグの C_{max} 及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ では、いずれも 1 を含み、用量に比例して増加した（図 2.7.2.2.2.2-6 及び表 2.7.2.2.2.2-6）。また、直線回帰分析ではいずれも切片の 95%信頼区間は 0 を含んでおり、反復投与における用量比例性が確認された。

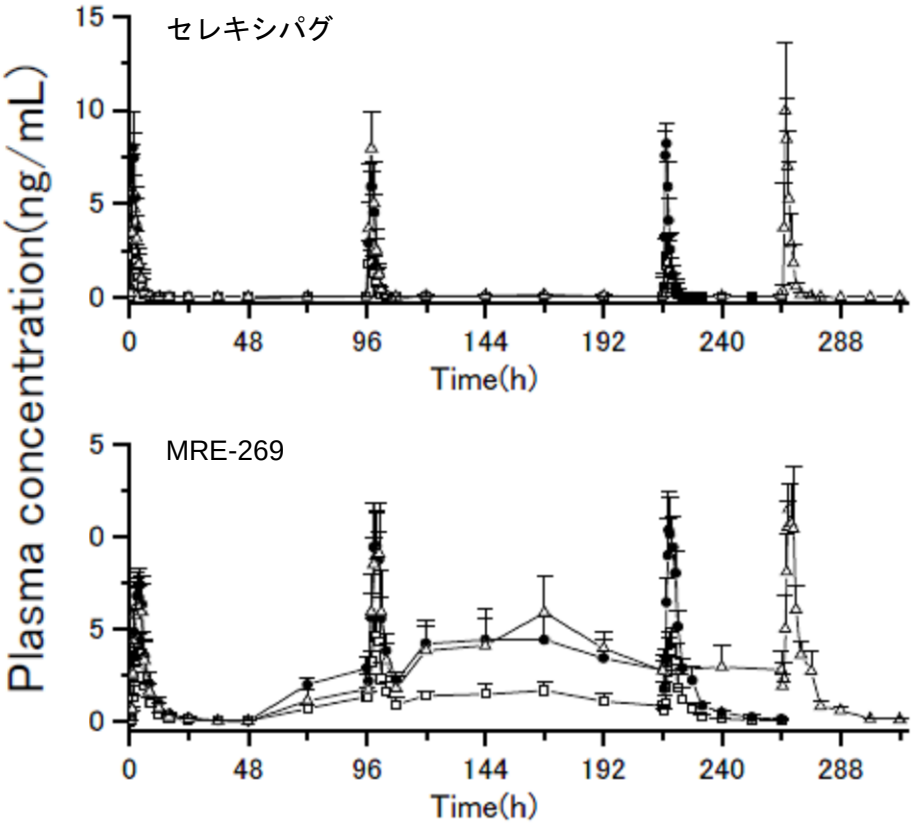


図 2.7.2.2.2.2-4 日本人健康成人男性にNS-304 1 回 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回食後に反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（NS304/P1/01 試験）

□：200 μg、●：400 μg、Δ：400/600 μg（Day 5 に 400 μg から 600 μg に増量）
平均値+標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.82 図 11.4.1-5 を引用］

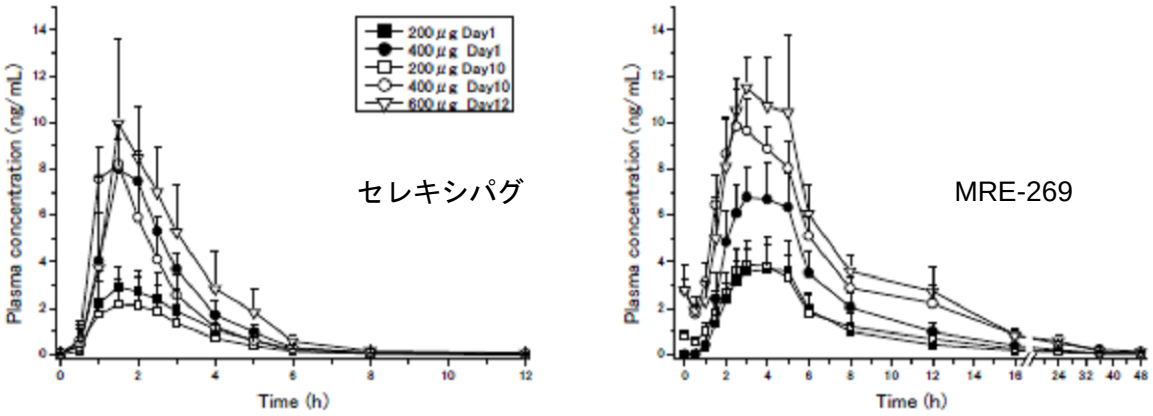


図 2.7.2.2.2.2-5　日本人健康成人男性にNS-304 1 回 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回食後に反復投与後のDay 1 及び反復投与最終日（Day 10 又はDay 12）のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移の比較（NS304/P1/01 試験）

平均値+標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.83 図 11.4.1-6 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-5　日本人健康成人男性にNS-304 1 回 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回食後に反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（NS304/P1/01 試験）

	1 回投与量（μg）		C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0\text{-}12hr}$（ng·hr/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL）
セレキシパグ	200	Day 1	3.30 ± 0.81	1.75 ± 0.82	0.849 ± 0.133	8.55 ± 2.65	8.59 ± 2.64
		Day 5	2.52 ± 0.75	1.83 ± 1.17	0.852 ± 0.190	6.37 ± 2.19	-
		Day 10	2.98 ± 0.85	1.67 ± 0.82	0.855 ± 0.204	6.53 ± 2.36	6.56 ± 2.36
	400	Day 1	8.55 ± 1.33	1.58 ± 0.20	1.03 ± 0.26	18.7 ± 2.9	18.8 ± 2.9
		Day 5	6.05 ± 0.75	2.33 ± 0.52	1.15 ± 0.21	17.8 ± 2.8	-
		Day 10	8.71 ± 0.79	1.33 ± 0.26	1.38 ± 0.62	17.5 ± 3.5	17.6 ± 3.5
	400	Day 1	6.09 ± 2.13	1.83 ± 0.75	0.815 ± 0.129	14.6 ± 3.1	14.6 ± 3.1
	↓	Day 5	8.61 ± 1.39	1.67 ± 0.52	1.34 ± 0.21	21.3 ± 2.9	-
	600	Day 12	10.7 ± 3.0	1.75 ± 0.42	1.89 ± 0.53	24.8 ± 3.7	25.0 ± 3.7
MRE-269	200	Day 1	4.06 ± 0.94	4.00 ± 1.22	10.5 ± 4.0	20.3 ± 4.2	24.0 ± 5.5
		Day 5	5.06 ± 1.23	3.50 ± 0.84	4.96 ± 1.92	28.8 ± 6.7	-
		Day 10	4.24 ± 0.81	3.25 ± 0.61	10.7 ± 3.7	22.8 ± 5.8	28.5 ± 9.1
	400	Day 1	7.40 ± 1.23	3.67 ± 1.21	7.84 ± 2.43	38.4 ± 7.1	45.7 ± 8.9
		Day 5	9.66 ± 1.74	3.67 ± 0.82	4.49 ± 0.76	60.7 ± 9.9	-
		Day 10	10.2 ± 1.6	3.00 ± 0.84	11.2 ± 4.0	60.5 ± 8.0	80.1 ± 13.9
	400	Day 1	6.97 ± 1.27	3.58 ± 1.11	6.28 ± 2.15	34.6 ± 8.2	39.4 ± 10.3
	↓	Day 5	9.61 ± 2.29	4.17 ± 0.98	3.55 ± 0.70	57.4 ± 14.5	-
	600	Day 12	12.4 ± 2.0	3.25 ± 0.88	7.89 ± 2.36	69.7 ± 12.3	89.4 ± 17.8

平均値±標準偏差（N=6）

Day 5：反復投与 3 日目（このうち 400→600 μg は増量初日に該当する）

Day 10 及び Day 12：反復投与最終日

-：算出せず

［5.3.3.1-1 p.84 表 11.4.1-8 を引用］

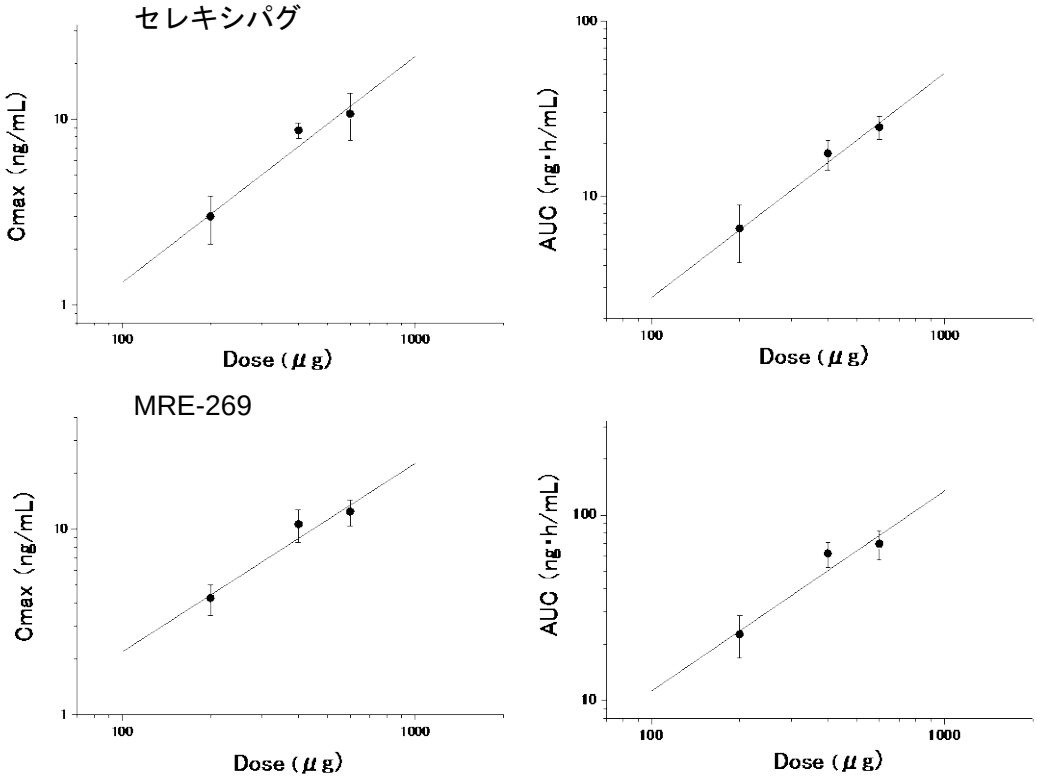


図 2.7.2.2.2.2-6 日本人健康成人男性にNS-304 を食後に反復投与後の反復投与最終日（Day 10 又はDay 12）におけるセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12hr}$の用量比例性の解析結果（NS304/P1/01 試験）

左図：C_{max}、右図：$AUC_{0\text{-}12hr}$
対数変換；平均値±標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.88 図 11.4.1-9 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-6 日本人健康成人男性にNS-304 を食後に反復投与後の反復投与最終日（Day 10 又はDay 12）におけるセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12hr}$の用量比例性の解析結果（NS304/P1/01 試験）

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	1.22	0.918	1.52
	$AUC_{0\text{-}12hr}$	1.28	1.00	1.55
MRE-269	C_{max}	1.01	0.797	1.22
	$AUC_{0\text{-}12hr}$	1.07	0.815	1.33

［5.3.3.1-1 p.88 表 11.4.1-10 を引用］

2） 高齢男性の薬物動態

日本人健康成人男性（21～29 歳）及び高齢男性（67～74 歳）に NS-304 1 回 400 μg を 1 日 2 回食後に反復投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-7 に、Day 1 と反復投与最終日（Day 10）の比較を図 2.7.2.2.2.2-8 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-7 に示す。

反復投与最終日（Day 10）における成人男性群及び高齢男性群の t_{max} は、セレキシパグが 1.33 時間及び 2.17 時間、MRE-269 が 3.00 時間及び 4.00 時間で、$t_{1/2}$ はセレキシパグが 1.38 時間及び

1.01 時間、MRE-269 が 11.2 時間及び 12.3 時間であり、セレキシパグ及び MRE-269 のいずれも t_{max} 及び $t_{1/2}$ は両群で同程度であった。

反復投与最終日（Day 10）における成人男性群及び高齢男性群の C_{max} は、セレキシパグが 8.71 ng/mL 及び 7.17 ng/mL、MRE-269 が 10.2 ng/mL 及び 8.65 ng/mL で、$AUC_{0-\infty}$はセレキシパグが 17.6 ng·hr/mL 及び 18.1 ng·hr/mL、MRE-269 が 80.1 ng·hr/mL 及び 72.8 ng·hr/mL であり、セレキシパグ及び MRE-269 のいずれも C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は両群で同程度であった。Day 1 及び反復投与最終日（Day 10）におけるセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（又は AUC_{0-12hr}）の幾何平均値の比（高齢男性/成人男性）並びに 90%信頼区間を表 2.7.2.2.2.2-8 に示す。いずれの薬物動態パラメータも 90%信頼区間に 1 を含んでおり、両群のセレキシパグと MRE-269 の薬物動態パラメータは類似していた。また、いずれの薬物動態パラメータも群間で有意差は認められなかった（対応のない t 検定、有意水準両側 $\alpha=0.05$）。

なお、高齢男性群においても、NS-304 の反復投与によるセレキシパグの血漿中濃度に累積効果は認められなかった。MRE-269 の血漿中濃度は反復投与開始後トラフ値が上昇し、Day 7 の反復投与 5 日目（168 時間）以降は減少した。MRE-269 の血漿中濃度において、最終反復投与日（Day 10）の AUC_{0-12hr}（50.2 ng/mL）は、Day 1 の $AUC_{0-\infty}$（44.0 ng/mL）と比較してほとんど増加は認められず、ほぼ定常状態に達したものと推察された。

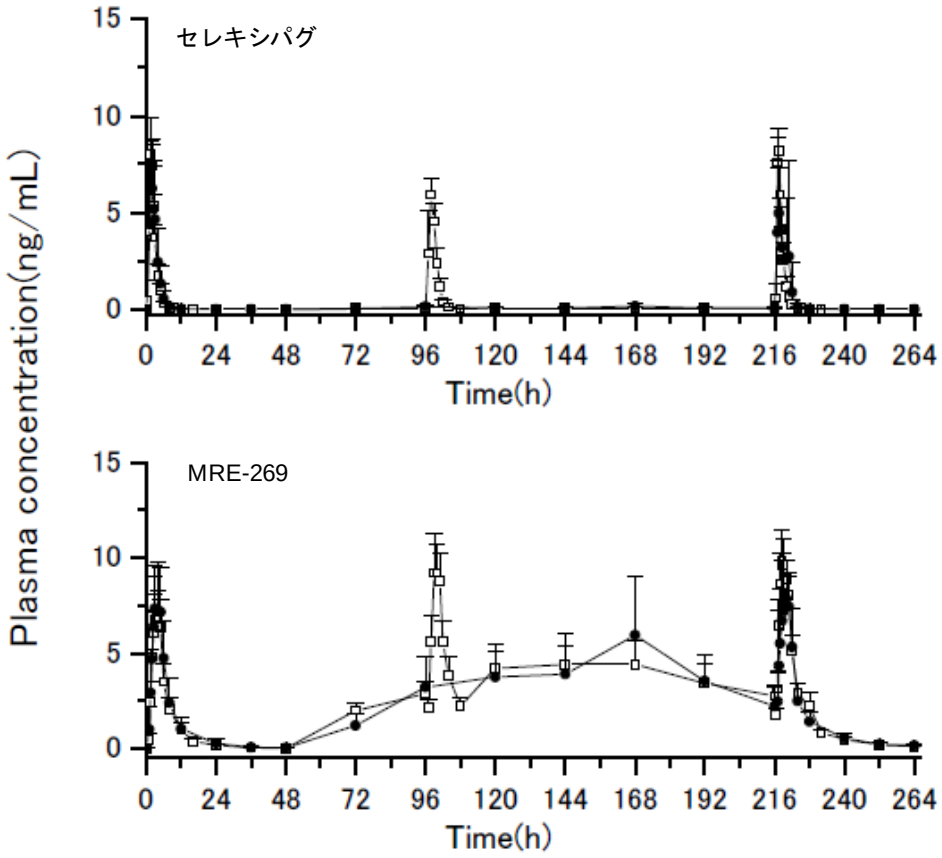


図 2.7.2.2.2.2-7 日本人健康成人男性及び高齢男性にNS-304 1 回 400 μgを 1 日 2 回食後に反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（NS304/P1/01 試験）

□：成人男性、●：高齢男性
平均値+標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.90 図 11.4.1-9 を引用］

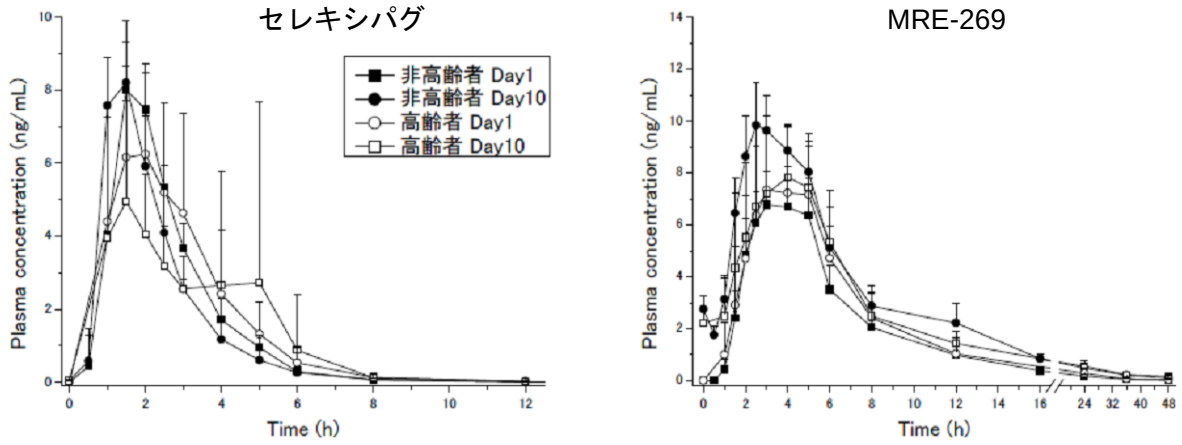


図 2.7.2.2.2.2-8 日本人健康成人男性及び高齢男性にNS-304 1 回 400 μgを 1 日 2 回食後に反復投与後のDay 1 及び反復投与最終日（Day 10）のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移の比較（NS304/P1/01 試験）

平均値+標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.91 図 11.4.1-10 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-7 日本人健康成人男性及び高齢男性にNS-304 1 回 400 μgを 1 日 2 回食後に反復投与後のDay 1 及び反復投与最終日（Day 10）のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（NS304/P1/01 試験）

			C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)
セレキシパグ	成人男性	Day 1	8.55 ± 1.33	1.58 ± 0.20	1.03 ± 0.26	18.7 ± 2.9	18.8 ± 2.9
		Day 10	8.71 ± 0.79	1.33 ± 0.26	1.38 ± 0.62	17.5 ± 3.5	17.6 ± 3.5
	高齢男性	Day 1	7.75 ± 1.59	1.58 ± 0.80	0.971 ± 0.271	20.5 ± 7.0	20.6 ± 7.0
		Day 10	7.17 ± 3.21	2.17 ± 1.44	1.01 ± 0.20	18.1 ± 7.4	18.1 ± 7.4
MRE-269	成人男性	Day 1	7.40 ± 1.23	3.67 ± 1.21	7.84 ± 2.43	38.4 ± 7.1	45.7 ± 8.9
		Day 10	10.2 ± 1.6	3.00 ± 0.84	11.2 ± 4.0	60.5 ± 8.0	80.1 ± 13.9
	高齢男性	Day 1	7.79 ± 2.32	3.58 ± 1.28	6.88 ± 1.24	44.0 ± 16.5	55.2 ± 23.4
		Day 10	8.65 ± 1.61	4.00 ± 0.63	12.3 ± 6.2	50.2 ± 13.4	72.8 ± 21.5

平均値±標準偏差（N=6）

［5.3.3.1-1 p.91 表 11.4.1-11 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-8 日本人健康成人男性及び高齢男性にNS-304 1 回 400 μgを 1 日 2 回食後に反復投与後のDay 1 及び反復投与最終日（Day 10）のセレキシパグとMRE-269 の C_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$（又は$AUC_{0\text{-}12hr}$）の幾何平均値の比並びに 90%信頼区間（NS304/P1/01 試験）

		パラメータ	幾何平均値の比（高齢男性/成人男性）	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
セレキシパグ	Day 1	C_{max}	0.899	0.708	1.14
		$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.05	0.723	1.52
	Day 10	C_{max}	0.766	0.520	1.13
		$AUC_{0\text{-}12hr}$	0.989	0.682	1.43
MRE-269	Day 1	C_{max}	1.02	0.713	1.46
		$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.13	0.706	1.80
	Day 10	C_{max}	0.841	0.665	1.06
		$AUC_{0\text{-}12hr}$	0.811	0.610	1.08

［5.3.3.1-1 p.92 表 11.4.1-12 を引用］

3） 尿中排泄

日本人健康成人男性に NS-304 1 回 200 μg、400 μg、400/600 μg、並びに高齢男性に NS-304 1 回 400 μg を 1 日 2 回反復投与したとき、全ての用量群でセレキシパグ及び代謝物［MRE-269 及び MRE-6001（MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体）］の尿中排泄量は極めて少なく、1 回投与量に対する投与後 48 時間までの排泄率は Day 1 で合計 0.17%～0.24%、反復投与最終日（Day 10 又は Day 12）で合計 0.18%～0.30%であった。

2.7.2.2.2.3 海外第Ⅰ相：健康成人男性における単回・反復投与及びワルファリンとの併用試験（試験番号QGUY/2006/NS-304/-01）

（資料番号 5.3.3.1-2、評価資料）

（1） 単回投与（Part A）

外国人健康成人男性 40 例（NS-304 群 30 例、プラセボ群 10 例）を対象に、NS-304 を 100、200、400、600、800 μg の用量で絶食時に単回経口投与後の薬物動態を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験で検討した。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.3-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3-1 に示す。

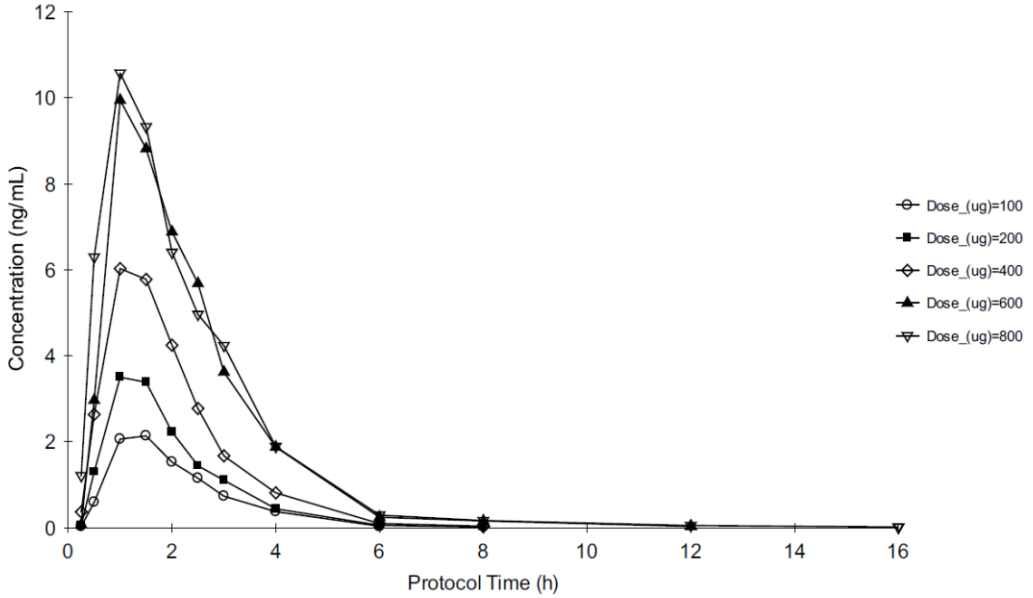
セレキシパグは経口投与後速やかに吸収され、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} はそれぞれ約 1 時間及び 2.3～2.8 時間で、用量の増加に伴う変動はなかった。NS-304 の用量の増加に伴ってセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC は増加した。

セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の用量比例性をパワーモデルを用いて解析した結果、いずれのパラメータも用量とともに増加し、傾きの 95%信頼区間がいずれも 1 を含むことから、用量比例性が確認された（表 2.7.2.2.2.3-2）。

セレキシパグの $t_{1/2}$ は 0.7～2.3 時間で、用量の増加に伴って $t_{1/2}$ が延長したが、これは長時間にわたり濃度値が定量下限を下回り、低用量では検出できなかった消失相を高用量では捉えられたことが要因と考えられた。MRE-269 の $t_{1/2}$ は 9.4～12.6 時間でセレキシパグより長く、用量依存性はみられなかった。

セレキシパグはいずれの用量群でも尿中に検出されなかった。MRE-269 は 200、400、600、800 μg 群で尿中に検出された。MRE-269 は投与後 12 時間までにほとんど排泄され、NS-304 の用量の増加に伴って尿中総排泄量も増加したが、MRE-269 の投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は約 0.08%～0.12%と極めて低かった。

セレキシパグ



MRE-269

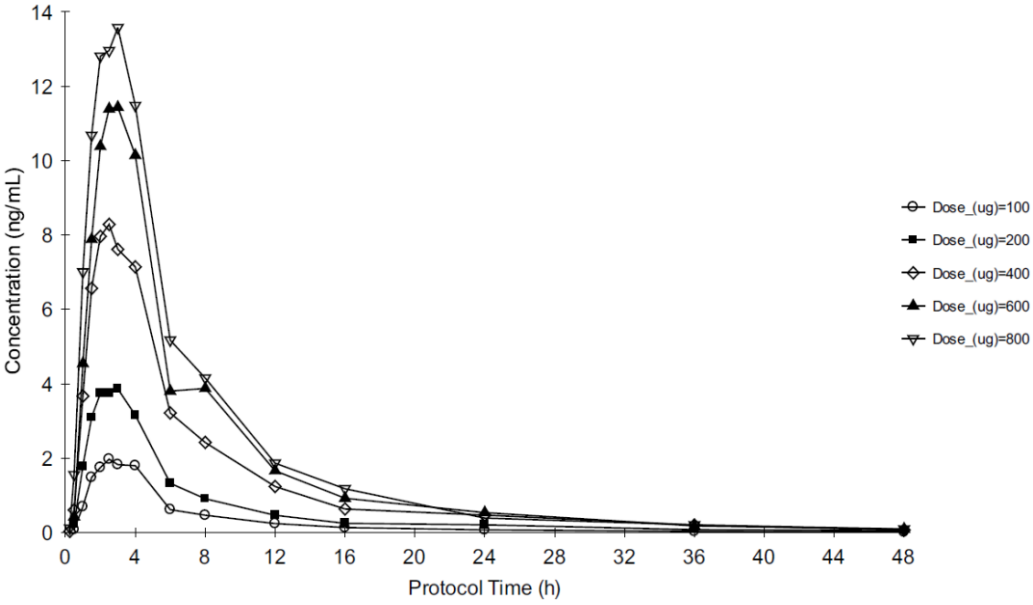


図 2.7.2.2.2.3-1 外国人健康成人男性にNS-304 100、200、400、600、800 μgを絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）
○：100 μg、■：200 μg、◇：400 μg、▲：600 μg、▽：800 μg
平均値（N=6）

［5.3.3.1-2 p.4190 Figure 1 及び Figure 2 を引用］

表 2.7.2.2.2.3-1 外国人健康成人男性にNS-304 100、200、400、600、800 μgを絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

1 回投与量	N	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	AUC_{0-t} [a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)
セレキシパグ						
100 μg	6	2.1997	1.26	4.58	4.61	0.70
		(1.417, 3.521)	(1.0, 1.5)	(2.9, 8.3)	(3.0, 8.3)	(0.7, 0.9)
200 μg	6	3.4025	1.00	6.75	6.77	0.81
		(1.978, 7.976)	(1.0, 1.5)	(4.5, 14.9)	(4.5, 14.9)	(0.7, 1.0)
400 μg	6	5.9769	1.00	12.31	12.35	1.00
		(3.856, 10.403)	(1.0, 1.5)	(7.5, 20.4)	(7.6, 20.5)	(0.8, 1.9)
600 μg	6	11.1930	1.00	23.21	23.27	1.85
		(7.158, 15.662)	(1.0, 2.0)	(19.7, 27.1)	(19.7, 27.2)	(0.7, 2.8)
800 μg	6	11.5317	1.00	24.88	24.97	2.34
		(9.449, 14.806)	(0.5, 1.5)	(18.0, 35.1)	(18.1, 35.3)	(1.0, 3.4)
MRE-269						
100 μg	6	1.9877	2.50	12.33	12.60	9.84
		(1.508, 2.441)	(2.0, 4.0)	(8.9, 15.1)	(9.1, 15.5)	(8.1, 12.2)
200 μg	6	4.1037	2.75	25.41	26.33	12.58
		(2.784, 5.362)	(2.0, 4.0)	(18.5, 34.0)	(19.3, 36.4)	(11.5, 15.6)
400 μg	6	8.1802	2.25	52.81	53.65	9.81
		(4.496, 15.640)	(2.0, 4.0)	(30.3, 124.3)	(30.7, 125.9)	(8.5, 11.3)
600 μg	6	12.4647	2.50	77.64	78.85	9.36
		(10.079, 16.103)	(2.0, 4.0)	(58.9, 119.7)	(59.5, 121.5)	(8.5, 11.5)
800 μg	6	14.3680	2.25	91.89	93.30	10.69
		(10.848, 17.838)	(1.5, 4.0)	(63.4, 141.3)	(64.4, 142.9)	(8.4, 14.9)

a：幾何平均値（最小値, 最大値）
b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-2 p.4267 Table 30、p.4271 Table 32 を改変］

表 2.7.2.2.2.3-2 外国人健康成人男性にNS-304 を絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$における用量比例性の解析結果（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}（ng/mL）	0.85	0.68	1.02
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	0.87	0.70	1.04
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	0.87	0.70	1.03
MRE-269	C_{max}（ng/mL）	0.97	0.84	1.10
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	0.99	0.83	1.14
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	0.98	0.83	1.14

パワーモデル P=a*(dose)^b（P：薬物動態パラメータ、dose：用量、a：切片、b：傾き）を用いて、傾き及び 95%信頼区間を推定した。

［5.3.3.1-2 p.4199 Table 2 及び Table 3 を改変］

（2） 食事の影響（Part B）（2.7.1.2.2.2 項参照）

外国人健康成人男性 12 例を対象に、NS-304 400 μg を絶食時又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与後の薬物動態を、ランダム化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー試験で検討した。

食後投与では絶食時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} の中央値はそれぞれ 1.8 時間及び 1.5 時間遅延し、C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 35%及び 48%低下し、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ 10%増加及び 27%減少した。絶食時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の 90%

信頼区間は、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれにおいても、食事の影響がないと定義した範囲（0.80～1.25）に完全には含まれなかった。しかしながら、食後投与による $AUC_{0-\infty}$の増加又は減少の程度は小さく、本剤の薬物動態に対する食事の影響は大きくないと考えられた。

（3） 反復投与（Part C）

外国人健康成人男性 25 例（NS-304 群 19 例、プラセボ群 6 例）を対象に、NS-304 1 回 200、400、400/600 μg を食後に反復経口投与後の薬物動態を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験で検討した。いずれの用量群も Day 2 では投与せず、Day 1、8 では 1 日 1 回、Day 3～7 では 1 日 2 回投与した。400/600 μg 群は、Day 1、3～4 に 400 μg を投与し、Day 5～8 に 600 μg を投与した。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.3-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3-3 に示す。

Day 1 の $AUC_{0-\infty}$に対する Day 8 の 1 投与間隔の AUC（AUC_{τ}）の幾何平均値の比は、セレキシパグの 200 μg 群で 0.92、400 μg 群で 0.79 であり、MRE-269 の 200 μg 群で 0.90、400 μg 群で 0.73 であった。また、Day 1 と比較して Day 8 で、MRE-269 の $t_{1/2}$ は約 3 時間延長したが、セレキシパグの $t_{1/2}$ に変動がみられなかったことから、600 μg も含めていずれの用量においても Day 8 で定常状態に達していると推察された。

Day 1 の AUC_{0-12hr} に対する Day 8 の AUC_{τ} の幾何平均値の比に基づいた累積係数は、セレキシパグが 200 μg 群で 0.92、400 μg 群で 0.79 であり、MRE-269 が 200 μg 群で 1.27、400 μg 群が 1.02 であり、いずれも蓄積性は認められなかった。

NS-304 の用量の増加に伴って、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} は上昇した。

Day 8 におけるセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} の用量比例性をパワーモデルにより解析した結果を表 2.7.2.2.2.3-4 に示す。セレキシパグの C_{max} 及び AUC_{τ}、並びに MRE-269 の C_{max} は用量に比例して増加していたが、MRE-269 の AUC_{τ} は傾きの 95%信頼区間が 1 を下回っており、用量比例性の範囲からわずかに逸脱していた。

定常状態でのセレキシパグの t_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.0～2.3 時間、1.1～1.4 時間で、用量依存性は認められなかった。一方、定常状態での MRE-269 の t_{max} はいずれの用量においても 4 時間であったが、$t_{1/2}$ は 200 μg 群が 14.2 時間、600 μg 群が 10.5 時間で、用量の増加に伴って $t_{1/2}$ がわずかに短縮した。

セレキシパグはいずれの用量群でも尿中に検出されなかった。MRE-269 の投与後 12 時間（Day 8）までの尿中排泄率は 0.085%～0.095%であり、投与後 12～24 時間（Day 8）では 600 μg 群のみ検出されたが、その尿中排泄量の平均値は 0.030 nmol と極めて少なかった。

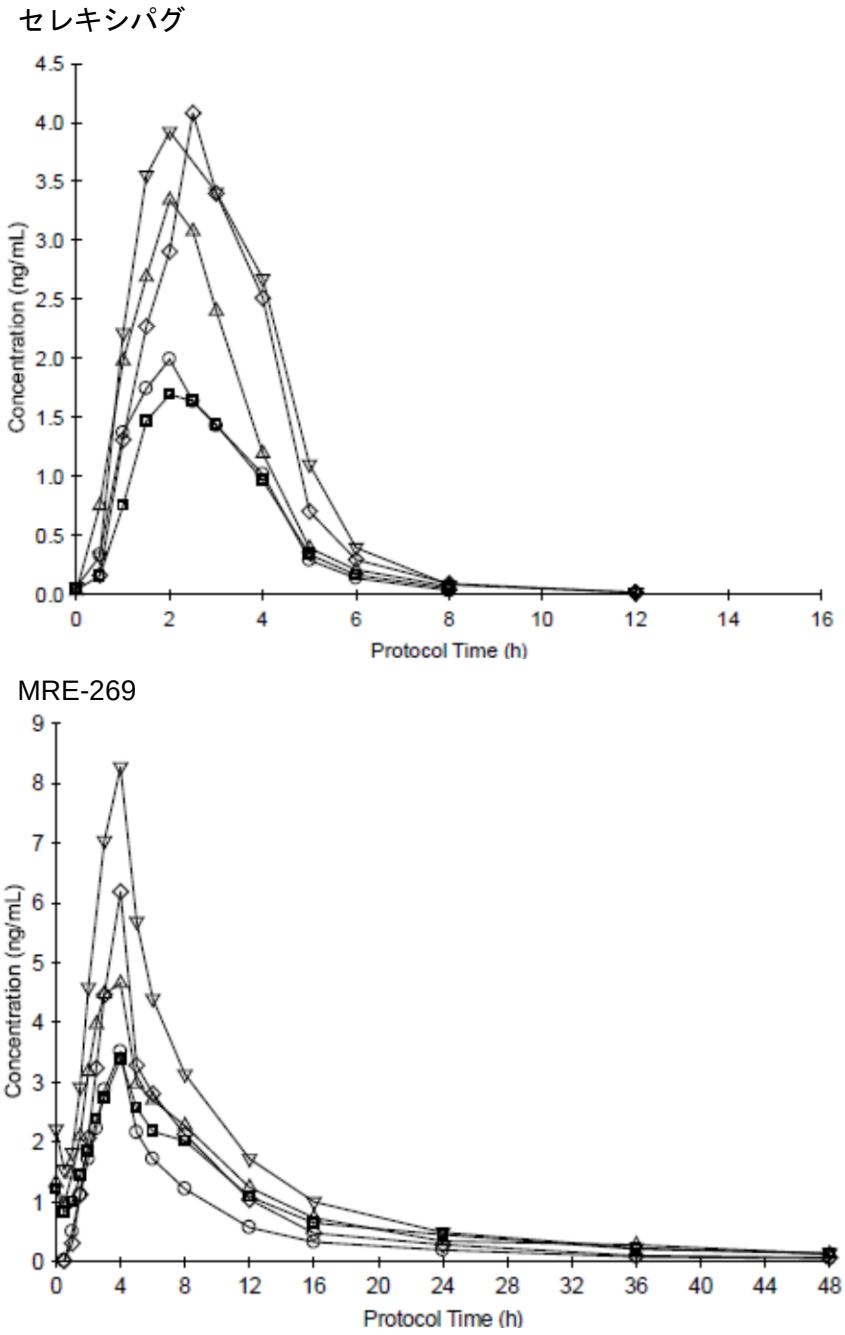


図 2.7.2.2.2.3-2　外国人健康成人男性にNS-304 1 回 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回食後に反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

○：200 μg（Day 1、N=6）、□：200 μg（Day 8、N=6）、◇：400 μg（Day 1、N=12）、
△：400 μg（Day 8、N=6）、▽：600 μg（Day 8、N=6）
平均値

［5.3.3.1-2 p.4193 Figure 6、p.4194 Figure 7 を引用］

表 2.7.2.2.2.3-3　外国人健康成人男性にNS-304 1 回 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回食後に反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

	1 回投与量	投与日	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng·hr/mL)	AUC_{0-12hr} (Day 1) [a] or AUC_{τ} (Day 8) [a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	AUC_{τ} / $AUC_{0-\infty}$ [a,c]	AUC_{τ} / AUC_{0-12hr} [a,d]	$C_{max, Day 8}$/ $C_{max, Day 1}$ [a]
セレキシパグ	200 μg	Day 1 (n = 6)	2.4126 (1.548, 4.374)	2.00 (1.0, 3.0)	5.86 (3.8, 10.8)	5.86 (3.8, 10.8)	0.96 (0.7, 1.4)	—	—	—
		Day 8 (n = 6)	1.8540 (1.271, 3.578)	2.25 (1.5, 3.0)	5.40 (3.2, 8.8)	5.38 (3.2, 8.7)	1.14 (0.8, 1.5)	0.9185 (0.807, 1.035)	0.9192 (0.809, 1.036)	0.7684 (0.427, 1.017)
	400 μg	Day 1 (n = 12) [e]	4.3433 (2.135, 7.547)	2.50 (1.5, 4.0)	11.06 (5.8, 15.7)	11.04 (5.8, 15.6)	1.28 (0.7, 1.8)	—	—	—
		Day 8 (n = 6)	4.1219 (2.680, 5.640)	2.26 (1.0, 3.0)	9.72 (7.4, 12.5)	9.70 (7.4, 12.5)	1.41 (1.2, 1.9)	0.7853 (0.555, 1.112)	0.7873 (0.555, 1.115)	0.8223 (0.509, 1.386)
	600 μg	Day 8 (n = 6)	5.2916 (3.138, 7.028)	2.00 (1.0, 4.0)	13.81 (10.8, 17.8)	13.78 (10.8, 17.7)	1.24 (0.7, 2.5)	—	—	—
MRE-269	200 μg	Day 1 (n = 6)	3.4448 (2.622, 4.253)	4.00 (4.0, 4.1)	24.81 (17.8, 33.6)	17.65 (12.4, 23.1)	11.97 (11.1, 13.2)	—	—	—
		Day 8 (n = 6)	3.2873 (2.391, 5.502)	4.00 (3.0, 4.0)	38.73 (26.3, 58.0)	22.38 (15.5, 34.5)	14.22 (11.2, 19.9)	0.9022 (0.759, 1.026)	1.2680 (1.074, 1.511)	0.9543 (0.821, 1.294)
	400 μg	Day 1 (n = 12) [e]	5.9236 (3.543, 10.125)	4.00 (3.0, 4.0)	37.93 (23.4, 70.8)	27.90 (17.1, 47.0)	10.46 (8.7, 13.6)	—	—	—
		Day 8 (n = 6)	4.6847 (3.682, 8.552)	4.00 (2.0, 4.0)	45.13 (32.0, 83.3)	29.28 (23.8, 51.2)	13.72 (10.8, 15.9)	0.7288 (0.606, 0.812)	1.0152 (0.835, 1.150)	0.8148 (0.505, 0.980)
	600 μg	Day 8 (n = 6)	8.7233 (6.722, 10.060)	4.00 (3.0, 4.0)	67.15 (54.1, 84.3)	46.86 (35.7, 58.4)	10.53 (8.5, 14.7)	—	—	—

a：幾何平均値（最小値, 最大値）
b：中央値（最小値, 最大値）
c：Day 1 の $AUC_{0-\infty}$に対する Day 8 の AUC_{τ}の比
d：Day 1 の AUC_{0-12hr} に対する Day 8 の AUC_{τ} の比
e：400 μg 群の 6 例及び 400/600 μg 群の 6 例

［5.3.3.1-2 p.4283 Table 38、p.4287 Table 40、p.4291 Table 42、p.4292 Table 43、p.4296 Table 45、p.4300 Table 47 を改変］

表 2.7.2.2.2.3-4 外国人健康成人男性にNS-304 を食後に反復投与した後（Day 8）の セレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC_{τ}における用量比例性の解析結果 （QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}（ng/mL）	0.98	0.61	1.34
	AUC_{τ}（ng·hr/mL）	0.85	0.59	1.12
MRE-269	C_{max}（ng/mL）	0.85	0.51	1.18
	AUC_{τ}（ng·hr/mL）	0.64	0.31	0.97

パワーモデル P=a*(dose)^b（P：薬物動態パラメータ、dose：用量、a：切片、b：傾き）を用いて、傾き及び 95%信頼区間を推定した。

［5.3.3.1-2 p.4206 Table 8 及び Table 9 を改変］

（4） ワルファリンとの薬物相互作用（Part D）

外国人健康成人男性 19 例を対象に、第 1 期及び第 2 期で NS-304 1 回 400 μg 又はプラセボを食後に反復経口投与し（Day 1：1 日 1 回、Day 2～12：1 日 2 回）、ワルファリン 20 mg を各期の Day 8 に単回経口投与したときの NS-304 とワルファリンとの薬物相互作用を、ランダム化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験で検討した。

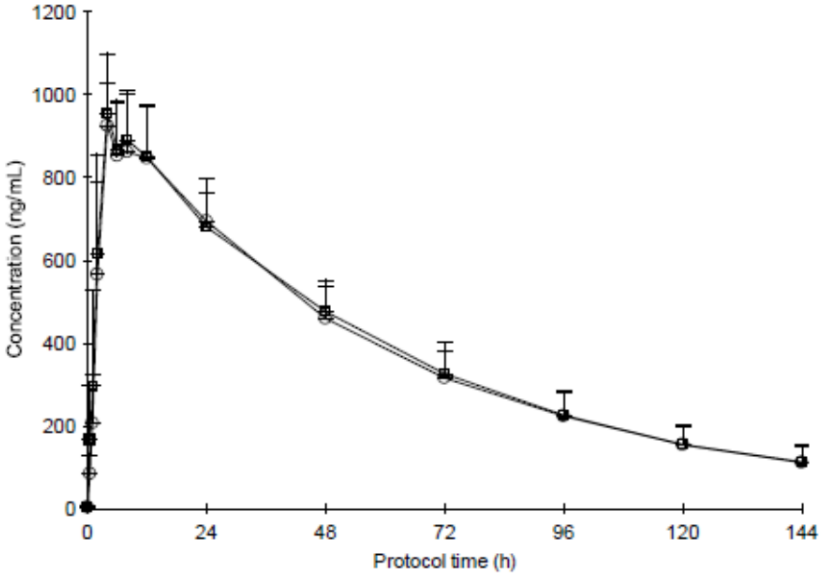
1） NS-304 併用投与における R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態への影響

ワルファリン単独投与後及び NS-304 併用投与後の R-ワルファリン及び S-ワルファリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.3-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3-5 に示す。

C_{max} 及び AUC の対数変換値を用いた分散分析により、NS-304 併用投与における R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態への影響を検討した結果、C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（併用投与/単独投与）の 90%信頼区間は、併用投与による影響がないと定義した 0.80～1.25 の範囲内にあった（表 2.7.2.2.2.3-6）。また、ワルファリン単独投与及び NS-304 併用投与の t_{max} は、R-ワルファリン及び S-ワルファリン共に 4.00 時間で、$t_{1/2}$ は R-ワルファリンが 46.07 時間及び 46.55 時間、S-ワルファリンが 37.13 時間及び 36.63 時間であり、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの t_{max} 及び $t_{1/2}$ はワルファリン単独投与と NS-304 併用投与でいずれも同程度であった。

なお、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの $t_{1/2}$ はそれぞれ 34～67 時間、28～69 時間であるため、wash-out 期間（7 日間）後の持ち越し効果が存在する可能性があるが、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの第 2 期投与前の血漿中濃度（ベースライン値）は、それぞれ C_{max} の 0.2%～1.2%（N=16）及び 0.3%～1.7%（N=9）であり、持ち越し効果は極めて小さかった。また、持ち越し効果は単独投与と併用投与で均等に存在するため（R-ワルファリン：単独投与 8 例、併用投与 8 例、S-ワルファリン：単独投与 4 例、併用投与 5 例）、ベースライン値を 0 とすることで持ち越し効果の調整は可能と考えられた。

R-ワルファリン



S-ワルファリン

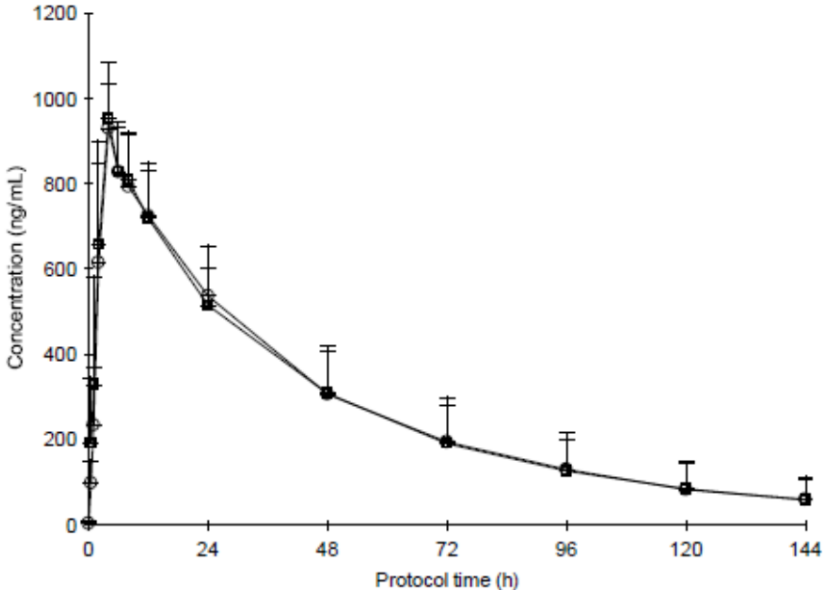


図 2.7.2.2.2.3-3 ワルファリン単独投与後及びNS-304 併用投与後のR-ワルファリン及びS-ワルファリンの血漿中濃度推移（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

□：ワルファリン単独投与（ワルファリン 20 mg 単回投与+プラセボ 1 日 2 回反復投与）（N=19）
○：NS-304 併用投与（ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与）（N=17）
平均値+標準偏差

［5.3.3.1-2 p.4195 Figure 9、p.4196 Figure 10 を引用］

表 2.7.2.2.2.3-5 ワルファリン単独投与後及びNS-304 併用投与後のR-ワルファリン及びS-ワルファリンの薬物動態パラメータ（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

		C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	AUC_{0-t} [a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)
ワルファリン単独投与（N=19）	R-ワルファリン	960.2935 (724.000, 1200.000)	4.00 (4.0, 11.9)	55582.13 (40462.2, 70993.0)	63227.42 (43155.6, 87306.3)	46.07 (35.4, 60.3)
	S-ワルファリン	948.2771 (731.000, 1140.000)	4.00 (2.0, 4.0)	38646.47 (26250.1, 66867.0)	41687.94 (27272.0, 82412.9)	37.13 (28.2, 68.9)
NS-304 併用投与（N=17）	R-ワルファリン	945.3280 (751.000, 1100.000)	4.00 (2.0, 8.0)	54713.87 (37654.9, 67414.2)	62298.42 (40417.3, 83468.3)	46.55 (34.1, 67.1)
	S-ワルファリン	951.2514 (755.000, 1090.000)	4.00 (2.0, 6.0)	38589.23 (24138.0, 68812.6)	41573.20 (24915.6, 85300.4)	36.63 (28.3, 61.8)

ワルファリン単独投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+プラセボ 1 日 2 回反復投与
NS-304 併用投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与
a：幾何平均値（最小値, 最大値）
b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-2 p.4309 Table 53、p.4310 Table 54 を改変］

表 2.7.2.2.2.3-6 R-ワルファリン及びS-ワルファリンのC_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（NS-304 併用投与/ワルファリン単独投与）並びに 90%信頼区間（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

	パラメータ	幾何平均値の比（併用投与/単独投与）	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
R-ワルファリン	C_{max}（ng/mL）	0.99	0.95	1.03
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	1.00	0.97	1.03
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	1.00	0.96	1.03
S-ワルファリン	C_{max}（ng/mL）	1.01	0.97	1.06
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	1.02	0.99	1.05
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	1.02	0.99	1.05

単独投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+プラセボ 1 日 2 回反復投与
併用投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与

［5.3.3.1-2 p.4211 Table 12 及び Table 13 を改変］

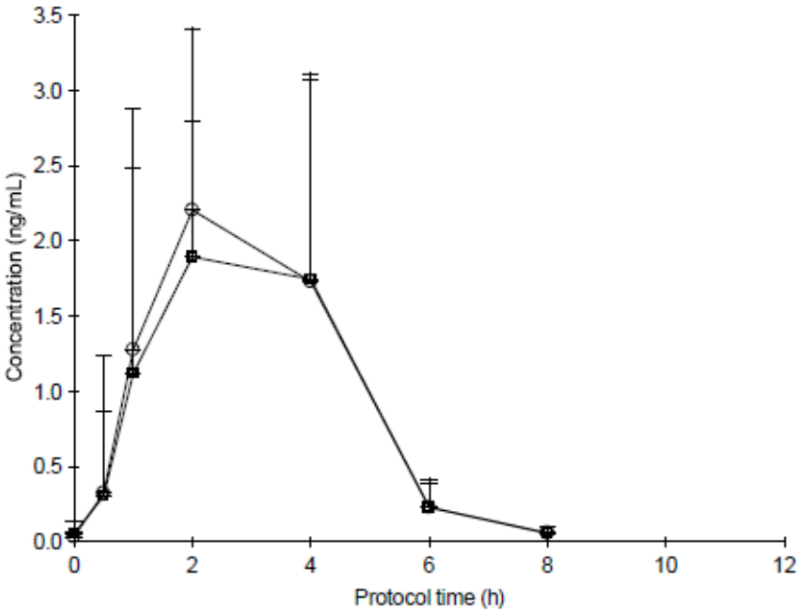
2） ワルファリン併用投与におけるセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態への影響

NS-304 単独投与後及びワルファリン併用投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.3-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3-7 に示す。

C_{max} 及び AUC の対数変換値を用いた分散分析により、ワルファリン併用投与におけるセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態への影響を検討した結果、セレキシパグの AUC、並びに MRE-269 の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（併用投与/単独投与）の 90%信頼区間は、併用投与による影響がないと定義した 0.80～1.25 の範囲内にあった（表 2.7.2.2.2.3-8）。一方、セレキシパグの C_{max} の幾何平均値の比（併用投与/単独投与）の 90%信頼区間は 0.77～1.16 であり、定義した範囲の下限をわずかに下回り、セレキシパグの C_{max} は NS-304 単独投与後と比較してワルファリン併用投与後では約 6%低下した。なお、セレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度推移は、ワルファリン投与前（Day 5、6）と比べて投与後（Day 9、10、11）で大きな変化はなく、ワルファリン投与によるセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度への影響は認められなかった（図 2.7.2.2.2.3-5）。

セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max}、並びにセレキシパグの $t_{1/2}$ は、NS-304 単独投与とワルファリン併用投与で同様であった。

セレキシパグ



MRE-269

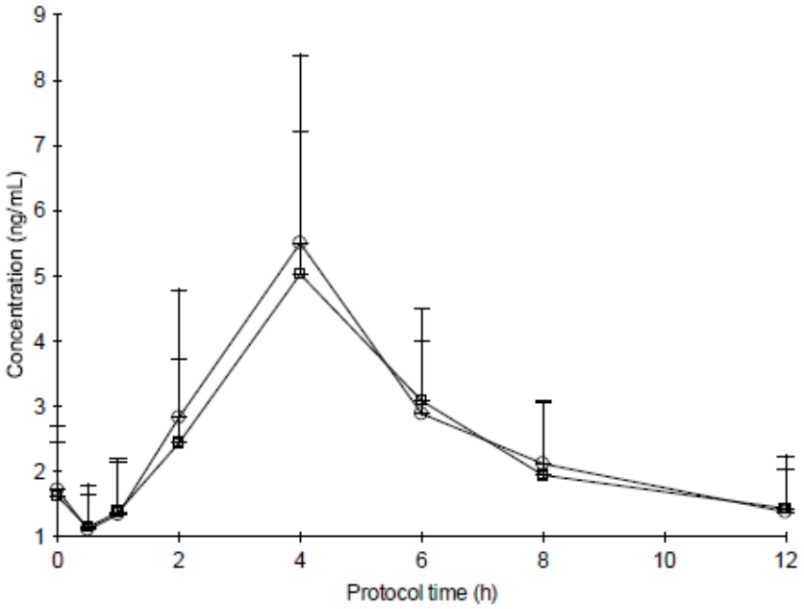


図 2.7.2.2.2.3-4 NS-304 単独投与後及びワルファリン併用投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

○：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与（N=17）
□：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与+ワルファリン 20 mg 単回投与（N=17）
平均値+標準偏差

［5.3.3.1-2 p.4197 Figure 11 及び Figure 12 を引用］

表 2.7.2.2.2.3-7 NS-304 単独投与後及びワルファリン併用投与後のセレキシパグ及びMRE-269の薬物動態パラメータ（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

		C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	AUC_{τ} [a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)
NS-304 単独投与（N=17[c]）	セレキシパグ	2.6894 (0.760, 5.932)	2.00 (1.0, 4.0)	8.37 (5.1, 17.1)	1.19 (0.7, 2.8)
	MRE-269	5.1902 (3.034, 13.125)	4.00 (2.0, 4.1)	29.78 (16.3, 61.2)	—[d]
ワルファリン併用投与（N=17）	セレキシパグ	2.5355 (1.133, 4.966)	2.00 (1.0, 4.0)	7.40 (2.9, 13.5)	1.10 (0.7, 2.2)
	MRE-269	4.6925 (2.390, 9.929)	4.00 (2.0, 4.0)	28.90 (15.7, 59.4)	—[d]

NS-304 単独投与：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与
ワルファリン併用投与：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与+ワルファリン 20 mg 単回投与
a：幾何平均値（最小値, 最大値）
b：中央値（最小値, 最大値）
c：セレキシパグの AUC_{τ} 及び $t_{1/2}$ は N=16
d：見かけの消失相の消失速度定数（λz）の算出に用いた期間が λz から算出される $t_{1/2}$ の 2 倍未満、もしくは、$AUC_{0-\infty}$に対する AUC_{0-t} の比が 80%未満であり、$t_{1/2}$ の信頼性が乏しいため記載しなかった。

［5.3.3.1-2 p.4311 Table 55、p.4312 Table 56 を改変］

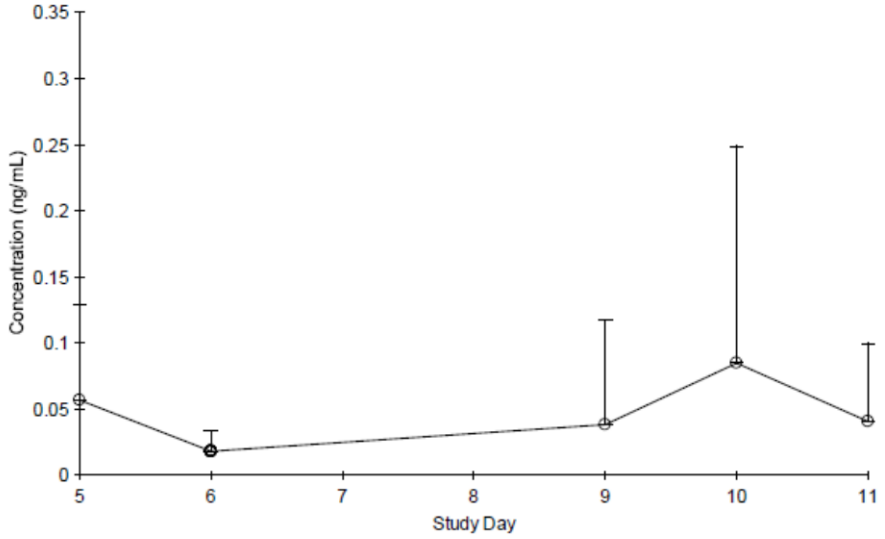
表 2.7.2.2.2.3-8 セレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC_{τ}の幾何平均値の比（ワルファリン併用投与/NS-304 単独投与）並びに 90%信頼区間（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

	パラメータ	幾何平均値の比（併用投与/単独投与）	90%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}（ng/mL）	0.94	0.77	1.16
	AUC_{τ}（ng·hr/mL）	0.93	0.86	1.01
MRE-269	C_{max}（ng/mL）	0.90	0.83	0.99
	AUC_{τ}（ng·hr/mL）	0.97	0.92	1.03

単独投与：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与
併用投与：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与+ワルファリン 20 mg 単回投与

［5.3.3.1-2 p.4212 Table 14 及び Table 15 を改変］

セレキシパグ



MRE-269

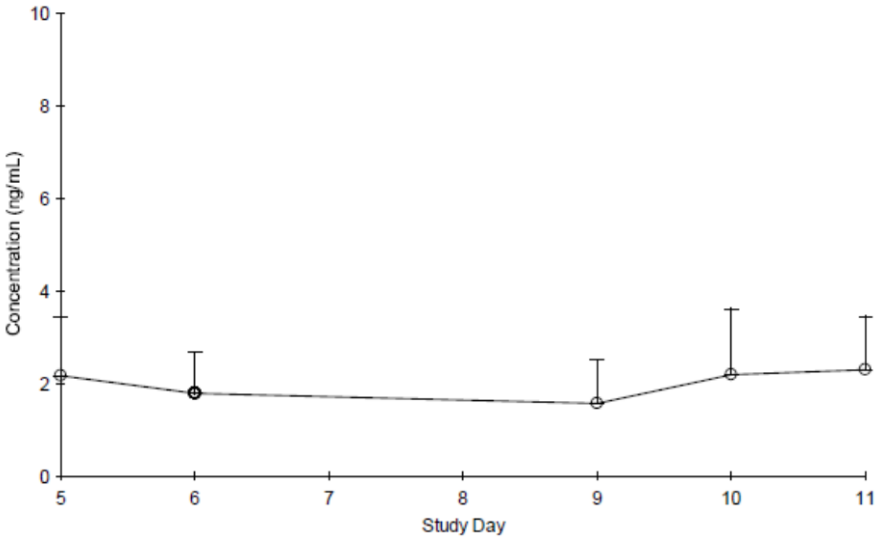


図 2.7.2.2.2.3-5 ワルファリン投与前（Day 5、6）及び投与後（Day 9、10、11）における セレキシパグ及びMRE-269 のトラフ血漿中濃度推移（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

Day 5～7、9～11：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与
Day 8：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与+ワルファリン 20 mg 単回投与
平均値+標準偏差（N=17）

［5.3.3.1-2 p.4266 Figure 23 及び Figure 24 を引用］

3） NS-304 併用投与におけるプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）への影響

PT の国際標準比（INR）、APTT 及び PT の薬力学パラメータにおいて、ワルファリン単独投与後と NS-304 併用投与後で明らかな差は認められなかった（表 2.7.2.2.2.3-9）。

また、INR の最大値（INR_{max}）、INR の最大値到達時間（INR t_{max}）及び投与後 0～144 時間までの INR－時間曲線下面積（INR $AUC_{0\text{-}144hr}$）の対数変換値を用いた分散分析により検討した結果、ワルファリン単独投与後に対する NS-304 併用投与後の INR_{max} 及び INR $AUC_{0\text{-}144hr}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、NS-304 とワルファリンの薬物相互作用なしと定義した範囲内（0.80～1.25）であった（表 2.7.2.2.2.3-10）。

INR t_{max} の解析可能例数はワルファリン単独投与後が 19 例、NS-304 併用投与後が 17 例で、NS-304 併用投与後の解析から脱落した 2 例は、単独投与先行群及び併用投与先行群の各 1 例であった。また、残差は正規分布していなかったため、INR t_{max} について補足的にノンパラメトリック解析を行った結果、ワルファリン単独投与後に対する NS-304 併用投与後の INR t_{max} の中央値比及び平均値比は 1.00 及び 0.90 であり、ワルファリン単独投与後と NS-304 併用投与後で明らかな差はなかった（表 2.7.2.2.2.3-11）。

表 2.7.2.2.2.3-9 ワルファリン単独投与後及びNS-304 併用投与後におけるINR、APTT及びPTの薬力学パラメータ（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

パラメータ	ワルファリン単独投与 (N=19)	NS-304 併用投与 (N=17)
INR_{max} [a]	1.11 (1.0, 2.0)	1.06 (1.0, 1.2)
INR t_{max} (hr) [b]	11.93 (0.0, 12.0)	11.93 (0.0, 12.0)
INR $AUC_{0–144hr}$ [a,c]	171.35 (145.6, 231.0)	167.09 (143.2, 208.4)
$APTT_{max}$ (s) [a]	29.7 (25, 40)	29.0 (25, 33)
APTT $AUC_{0–144hr}$ (hr·s) [a,c]	4256.93 (3824.3, 4791.4)	4315.79 (3875.8, 4833.9)
PT $AUC_{0–144hr}$ (hr·s) [a,c]	1816.80 (1546.5, 2449.7)	1770.63 (1520.4, 2191.4)

ワルファリン単独投与：ワルファリン 20 mg 単回投与
NS-304 併用投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与
$APTT_{max}$：APTT の最大値
APTT $AUC_{0–144hr}$：投与後 0～144 時間までの APTT－時間曲線下面積
PT $AUC_{0–144hr}$：投与後 0～144 時間までの PT－時間曲線下面積
a：幾何平均値（最小値, 最大値）
b：中央値（最小値, 最大値）
c：ワルファリン単独投与は N=18、NS-304 併用投与は N=16

［5.3.3.1-2 p.4313 Table 57 を引用］

表 2.7.2.2.2.3-10 INR_{max}、INR t_{max}及びINR $AUC_{0\text{-}144hr}$の幾何平均値の比（NS-304 併用投与/ワルファリン単独投与）並びに 90%信頼区間（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

パラメータ	幾何平均値の比 (併用投与/単独投与)	90%信頼区間	
		下限	上限
INR_{max}	0.96	0.90	1.03
INR t_{max}（hr）	0.87	0.77	0.99
INR $AUC_{0\text{-}144hr}$	0.98	0.96	1.00

単独投与：ワルファリン 20 mg 単回投与
併用投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与

［5.3.3.1-2 p.4214 Table 16 を引用］

表 2.7.2.2.2.3-11 ワルファリン単独投与後及びNS-304 併用投与後におけるINR t_{max}のノンパラメトリック解析の結果（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）

パラメータ	中央値比（併用投与/単独投与）	平均値比（併用投与/単独投与）	90%信頼区間	
			下限	上限
INR t_{max}（hr）	1.00	0.90	0.50	1.00

単独投与：ワルファリン 20 mg 単回投与
併用投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与

［5.3.3.1-2 p.4215 Table 17 を引用］

2.7.2.2.2.4 海外第I相：健康成人男性における用量漸増反復投与試験（試験番号AC-065-101）

（資料番号 5.3.3.1-3、評価資料）

外国人健康成人男性 16 例（NS-304 群 12 例、プラセボ 4 例）を対象に、NS-304 を 1 回 400 μg から 3 日ごとに 200 μg 漸増し（最高用量 1 回 1800 μg のみ 2.5 日間投与）、1 日 2 回食後に反復経口投与後の薬物動態及び薬力学を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験で検討した。

（1） 薬物動態

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.4-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.4-1 及び表 2.7.2.2.2.4-2 に示す。

セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} の中央値は、いずれの用量（投与 3 日目）においてもそれぞれ 2 時間及び 4 時間であった。最高用量 1800 μg（投与 3 日目）におけるセレキシパグ及び MRE-269 の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 1.4 時間及び 8.7 時間であった。MRE-269 の AUC_{τ} の幾何平均値は、セレキシパグの AUC_{τ} と比較して約 4 倍大きかった。

セレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度（C_{trough}）推移を図 2.7.2.2.2.4-2 に示す。いずれの用量においても、各用量漸増後の 1 日目に定常状態に達し、各用量の投与 3 日間で蓄積性は認められなかった。セレキシパグ及び MRE-269 のいずれにおいても、1～3 日目の朝のトラフ濃度が、3 日目の夕のトラフ濃度と比較して高い傾向を示し、各用量での投与 3 日目における朝及び夕のトラフ濃度は、セレキシパグが 0.038～0.257 ng/mL 及び 0.029～0.126 ng/mL で、MRE-269 が 1.632～7.026 ng/mL 及び 1.250～5.092 ng/mL であった。

MRE-269 は朝のトラフ濃度（各用量での投与 3 日目）が 1.632～7.026 ng/mL であり、用量の増加に伴って朝のトラフ濃度が増加したが、セレキシパグは朝のトラフ濃度（各用量での投与 3 日目）が 0.038～0.257 ng/mL であり、$t_{1/2}$ が短いため、用量の増加に伴う朝のトラフ濃度の明らかな増加はみられなかった。

セレキシパグ及び MRE-269 において、C_{max} 及び AUC_{τ} の用量比例性をパワーモデルを用いて解析した結果を表 2.7.2.2.2.4-3 に、各用量（投与 3 日目）における C_{max} 及び AUC_{τ} の用量補正した個体値並びに線形回帰の結果を図 2.7.2.2.2.4-3 に示す。セレキシパグの C_{max} 及び AUC_{τ} は用量比例性が認められた。MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} は、用量の増加に伴って用量比例性をわずかに下回る傾向が認められたが、パワーモデルを用いた解析でそれらの傾きの許容域の下限が 0.5、上限 2.0 の範囲内にあったことから、ほぼ線形と考えられた。

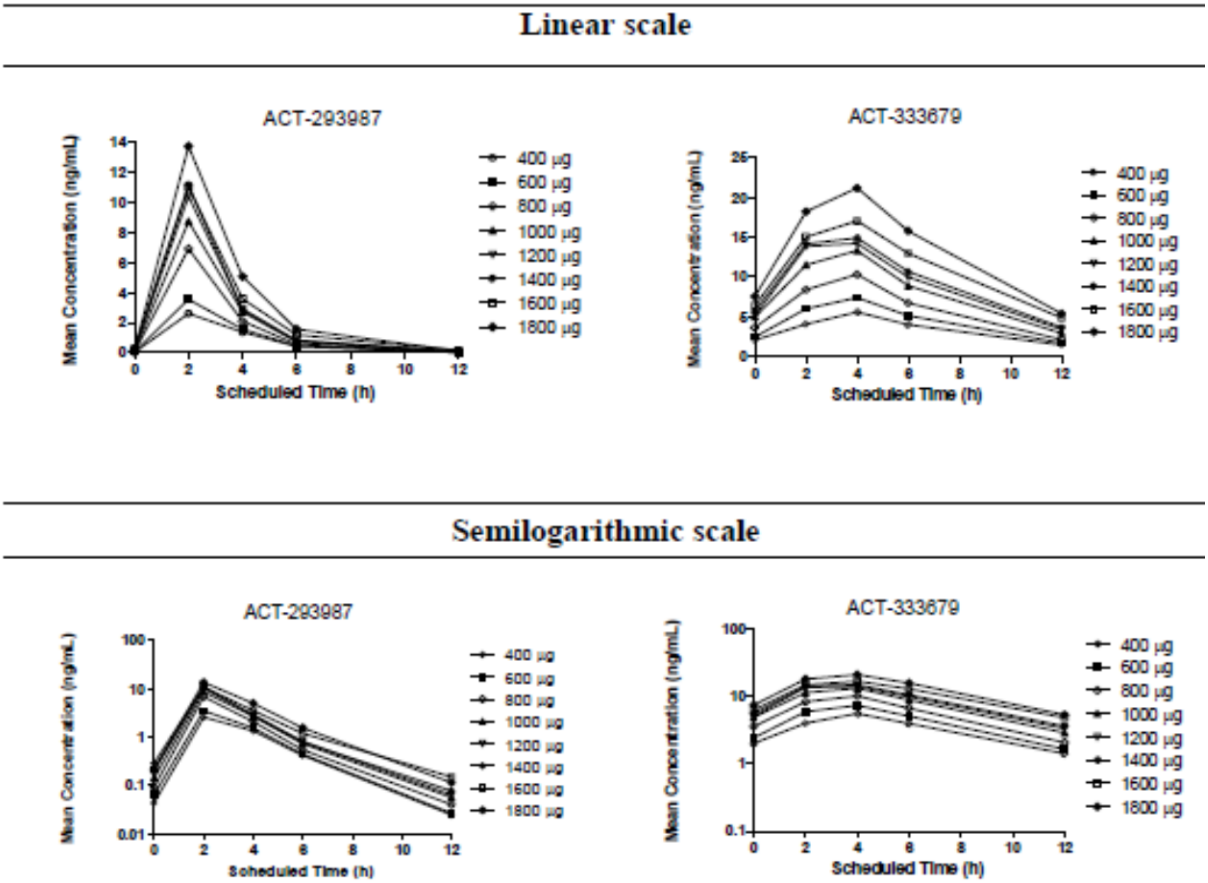


図 2.7.2.2.2.4-1 外国人健康成人男性にNS-304 を用量漸増反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（AC-065-101 試験）

左図：セレキシパグ、右図：MRE-269

各用量での投与 3 日目（平均値）

［5.3.3.1-3 p.89 Figure 3 を引用］

表 2.7.2.2.2.4-1 外国人健康成人男性にNS-304 を用量漸増反復投与後のセレキシパグの薬物動態パラメータ（AC-065-101 試験）

1 回投与量	C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b] (hr)	C_{trough}（朝）[a] (ng/mL)	C_{trough}（夕）[a] (ng/mL)	AUC_{τ}[a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$[a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$[a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
400 μg	2.732	2	0.038	0.029	8.75	－	－	－
N=12	(2.180, 3.425)	(2, 4)	(0.026, 0.057)	(0.020, 0.044)	(6.56, 11.66)	－	－	－
600 μg	3.352	2	0.053	0.029	10.93	－	－	－
N=11	(2.714, 4.141)	(2, 4)	(0.035, 0.080)	(0.018, 0.045)	(8.25, 14.47)	－	－	－
800 μg	6.212	2	0.075	0.033	18.37	－	－	－
N=10	(4.596, 8.397)	(2, 2)	(0.048, 0.116)	(0.021, 0.051)	(13.65, 24.71)	－	－	－
1000 μg	7.842	2	0.121	0.047	23.07	－	－	－
N=9	(5.722, 10.747)	(2, 2)	(0.081, 0.180)	(0.031, 0.072)	(16.31, 32.63)	－	－	－
1200 μg	9.273	2	0.173	0.052	27.44	－	－	－
N=9	(6.691, 12.851)	(2, 2)	(0.114, 0.262)	(0.033, 0.082)	(20.08, 37.49)	－	－	－
1400 μg	10.573	2	0.257	0.060	29.86	－	－	－
N=9	(8.454, 13.223)	(2, 2)	(0.181, 0.363)	(0.035, 0.103)	(23.57, 37.83)	－	－	－
1600 μg	10.114	2	0.163	0.126	32.32	－	－	－
N=9	(7.631, 13.404)	(2, 2)	(0.094, 0.282)	(0.082, 0.195)	(24.93, 41.89)	－	－	－
1800 μg	12.467	2	0.143	0.084	41.70	43.42	41.92	1.441
N=8	(8.992, 17.285)	(2, 2)	(0.086, 0.236)	(0.047, 0.151)	(31.80, 54.68)	(32.80, 57.48)	(31.91, 55.06)	(1.257, 1.652)

各用量での投与 3 日目
a：幾何平均値（95%信頼区間）
b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-3 p.90 Table 7 を引用］

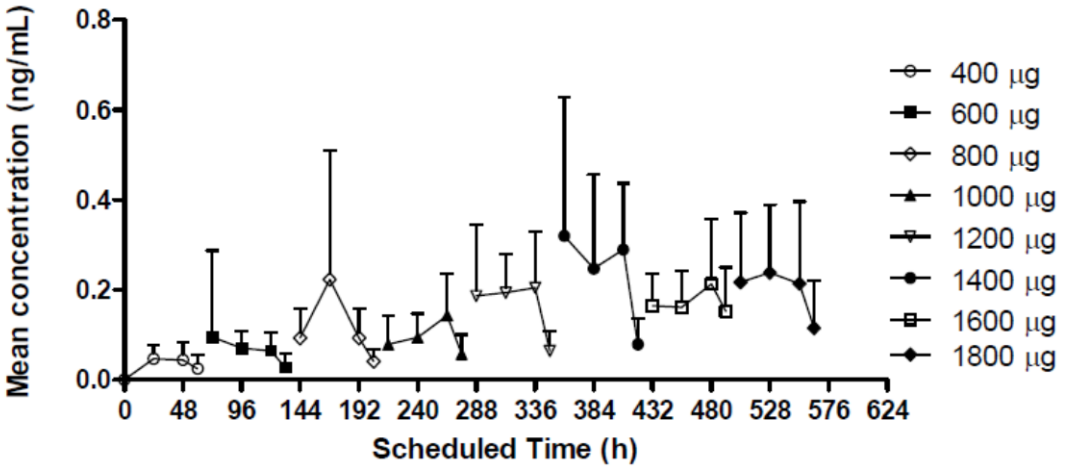
表 2.7.2.2.2.4-2 外国人健康成人男性にNS-304 を用量漸増反復投与後のMRE-269 の薬物動態パラメータ（AC-065-101 試験）

1 回投与量	C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b] (hr)	C_{trough}（朝）[a] (ng/mL)	C_{trough}（夕）[a] (ng/mL)	AUC_{τ}[a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$[a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$[a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
400 μg	5.252	4	1.632	1.250	38.44	－	－	－
N=12	(4.280, 6.443)	(2, 6)	(1.045, 2.548)	(0.931, 1.680)	(30.76, 48.04)	－	－	－
600 μg	7.338	4	2.172	1.471	51.21	－	－	－
N=11	(6.043, 8.910)	(2, 6)	(1.601, 2.947)	(1.080, 2.004)	(41.05, 63.89)	－	－	－
800 μg	10.323	4	3.162	1.873	69.57	－	－	－
N=10	(8.141, 13.090)	(2, 4)	(2.270, 4.404)	(1.372, 2.556)	(55.58, 87.08)	－	－	－
1000 μg	12.742	4	4.439	2.676	91.35	－	－	－
N=9	(9.780, 16.600)	(2, 4)	(3.242, 6.078)	(2.033, 3.523)	(69.79, 119.58)	－	－	－
1200 μg	14.607	4	4.776	3.148	103.30	－	－	－
N=9	(10.979, 19.433)	(2, 6)	(3.681, 6.197)	(2.437, 4.067)	(79.57, 134.11)	－	－	－
1400 μg	15.463	4	5.502	3.307	110.97	－	－	－
N=9	(12.375, 19.322)	(2, 4)	(4.534, 6.678)	(2.433, 4.496)	(88.58, 139.01)	－	－	－
1600 μg	16.398	4	5.783	4.570	127.74	－	－	－
N=9	(12.367, 21.743)	(2, 6)	(4.204, 7.957)	(3.617, 5.774)	(99.71, 163.65)	－	－	－
1800 μg	21.370	4	7.026	5.092	152.50	252.73	258.35	8.660
N=8	(16.305, 28.009)	(2, 4)	(5.143, 9.600)	(4.013, 6.461)	(113.68, 204.57)	(193.44, 330.18)	(198.09, 336.94)	(7.816, 9.594)

各用量での投与 3 日目
a：幾何平均値（95%信頼区間）
b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-3 p.91 Table 8 を引用］

セレキシパグ



MRE-269

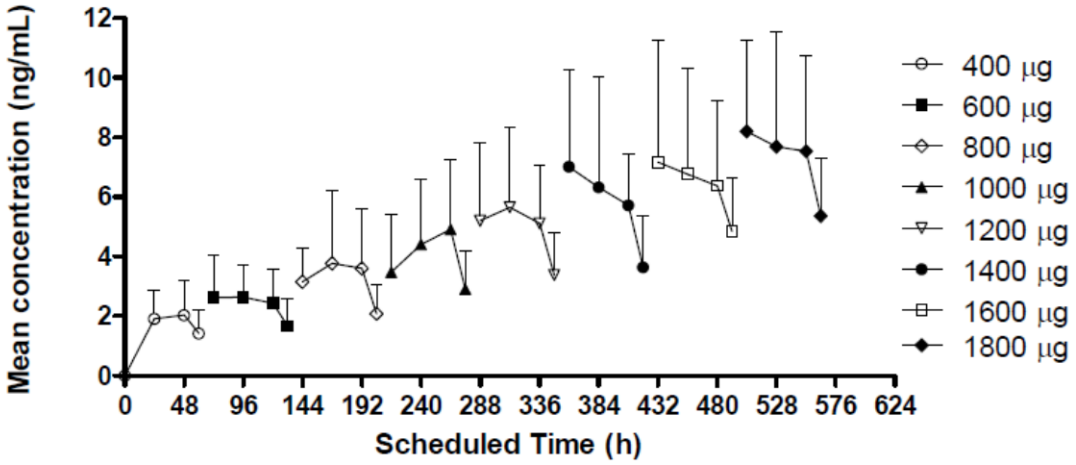


図 2.7.2.2.2.4-2 外国人健康成人男性にNS-304 を用量漸増反復投与後のセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度推移（AC-065-101 試験）

各点は各用量の投与 1 日目朝、2 日目朝、3 日目朝、3 日目夕のトラフ血漿中濃度（平均値+標準偏差）

［5.3.3.1-3 p.93 Figure 4 を引用］

表 2.7.2.2.2.4-3 セレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC_{τ}の用量比例性について パワーモデルを用いた解析結果（AC-065-101 試験）

				傾きの 90%信頼区間		傾きの許容域	
	パラメータ	切片	傾き	下限	上限	下限	上限
セレキシパグ	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	-4.5076	0.9729	0.8831	1.0628	0.5392	1.4608
	C_{max} (ng/mL)	-5.7581	1.0285	0.9299	1.1272	0.5392	1.4608
MRE-269	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	-1.8282	0.8195	0.7709	0.8681	0.5392	1.4608
	C_{max} (ng/mL)	-3.7088	0.8307	0.7623	0.8992	0.5392	1.4608

各用量での投与 3 日目

［5.3.3.1-3 p.95 Table 9 を引用］

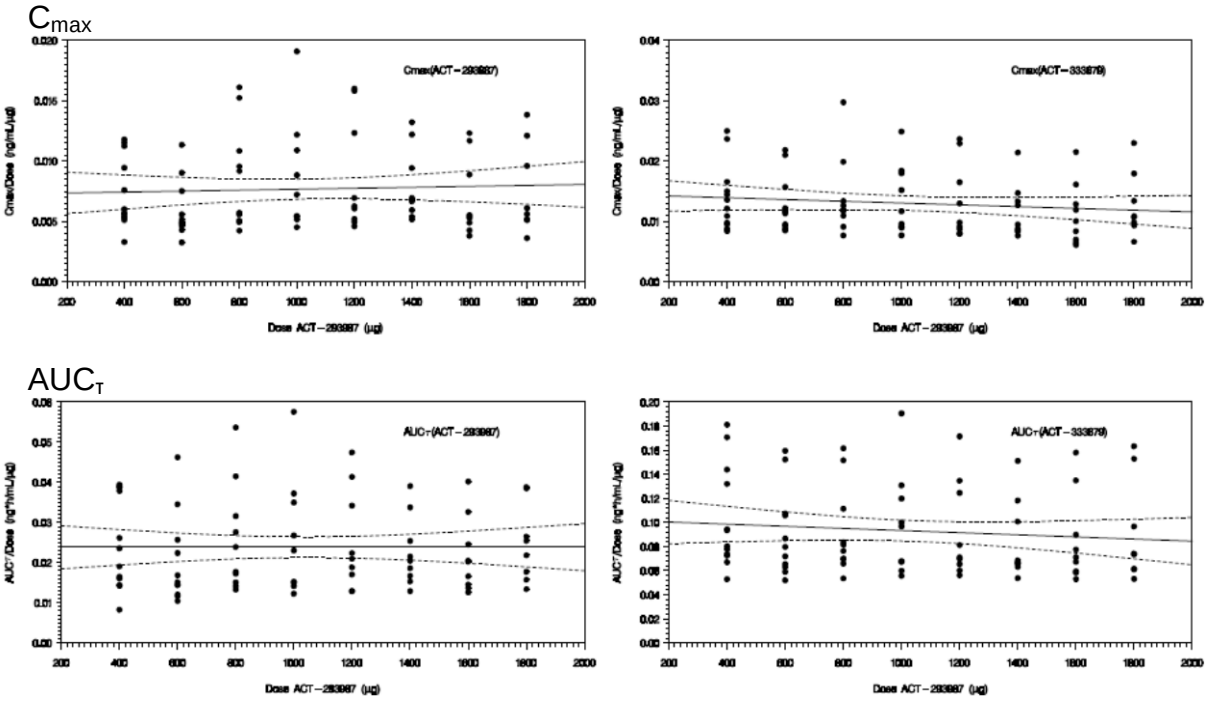


図 2.7.2.2.2.4-3 セレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC_Tの用量補正した個体値並びに線形回帰の結果（AC-065-101 試験）

左図：セレキシパグ、右図：MRE-269　　実線：回帰直線、点線：90%信頼区間の上限値及び下限値
各用量での投与 3 日目

［5.3.3.1-3 p.96 Figure 5 を引用］

（2） 薬力学

1） 血小板凝集能検査

プロスタサイクリンは血小板凝集の強力な阻害薬であることから、NS-304 の用量を漸増し（400、600、800、1000、1200、1400、1600、1800 μg）、1 日 2 回反復投与したときの血小板凝集能に対する影響をアデノシン二リン酸（ADP）誘発血小板凝集抑制率で評価した。

ADP 10 μmol/L で誘発した血小板凝集抑制率における薬力学パラメータ［血小板凝集抑制率の最大値（E_{max}）、血小板凝集抑制率のトラフ値（E_{trough}）、投与後 0～12 時間までの血小板凝集抑制率ー時間曲線下面積（$AUE_{0\text{-}12hr}$）及び血小板凝集抑制率の最大値到達時間（t_{max}）］を NS-304 の用量ごとに表 2.7.2.2.2.4-4 に示す。また、薬力学パラメータ（E_{trough}、E_{max} 及び $AUE_{0\text{-}12hr}$）と NS-304 の用量との関係を図 2.7.2.2.2.4-4 に示す。

E_{max}、E_{trough}、$AUE_{0\text{-}12hr}$ 及び t_{max} は顕著な変動を示し、NS-304 の用量間で一定の傾向は認められなかった。また、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と血小板凝集率との間に明らかな関係は認められなかった（図 2.7.2.2.2.4-5）。プラセボ群との明確な差も認められず、安全性評価における血液凝固パラメータ（ヘモグロビン、血小板数、皮膚の血腫及び他の出血傾向）の結果と同様に、NS-304 投与による血小板凝集能に対する影響は認められなかった。

表 2.7.2.2.2.4-4　血小板凝集能検査（ADP 10 μmol/L）における薬力学パラメータ（AC-065-101 試験）

		E_{max}（%）[a]		E_{trough}（%）[a]		t_{max}（hr）[b]		$AUE_{0\text{-}12hr}$（%·hr）[a]	
1 回投与量	N (NS-304 群/プラセボ群)	NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群
400 μg	11/4	29.73 (18.07, 41.39)	11.50 (-9.83, 32.83)	14.92 (1.25, 28.59)	-2.75 (-17.38, 11.88)	4.00 (0.00, 12.00)	2.00 (0.00, 12.00)	128.64 (-2.16, 259.43)	-21.00 (-309.3, 267.27)
600 μg	11/4	22.73 (14.32, 31.14)	21.00 (12.16, 29.84)	10.73 (0.11, 21.34)	12.50 (7.16, 17.84)	4.00 (0.00, 6.00)	9.00 (0.00, 12.00)	131.55 (20.17, 242.92)	81.00 (-73.85, 235.85)
800 μg	10/4	28.50 (18.35, 38.65)	21.75 (16.86, 26.64)	13.10 (3.87, 22.33)	12.25 (-6.13, 30.63)	2.00 (0.00, 6.00)	3.00 (0.00, 6.00)	172.70 (56.94, 288.46)	66.50 (-76.57, 209.57)
1000 μg	9/4	25.56 (12.79, 38.32)	12.25 (-5.31, 29.81)	17.00 (6.22, 27.78)	4.25 (-10.29, 18.79)	6.00 (0.00, 12.00)	4.00 (0.00, 12.00)	178.67 (43.61, 313.72)	61.75 (-93.64, 217.14)
1200 μg	9/4	22.89 (10.13, 35.64)	18.50 (7.87, 29.13)	14.22 (2.09, 26.35)	4.00 (-18.82, 26.82)	2.00 (0.00, 12.00)	9.00 (2.00, 12.00)	156.22 (1.23, 311.21)	77.50 (-53.55, 208.55)
1400 μg	9/3	24.11 (8.41;39.82)	18.33 (10.80, 25.87)	16.33 (3.00, 29.67)	2.33 (-8.18, 12.85)	4.00 (0.00, 12.00)	2.00 (2.00, 6.00)	156.00 (-26.14, 338.14)	98.33 (-63.06, 259.72)
1600 μg	9/3	27.44 (14.61, 40.28)	19.00 (5.28, 32.72)	10.78 (-2.39, 23.95)	10.67 (-0.50, 21.83)	12.00 (6.00, 12.00)	2.00 (0.00, 6.00)	145.44 (1.63, 289.26)	97.33 (-79.38, 274.04)
1800 μg	8/3	31.75 (16.14, 47.36)	27.00 (-9.30, 63.30)	3.00 (-8.04, 14.04)	-1.33 (-22.69, 20.03)	9.00 (2.00, 12.00)	4.00 (2.00, 6.00)	189.88 (40.62, 339.13)	171.00 (-104.2, 446.19)

各用量での投与 3 日目

a：平均値（95%信頼区間）

b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-3 p.1910 Table 15.2/5.2 revised を引用］

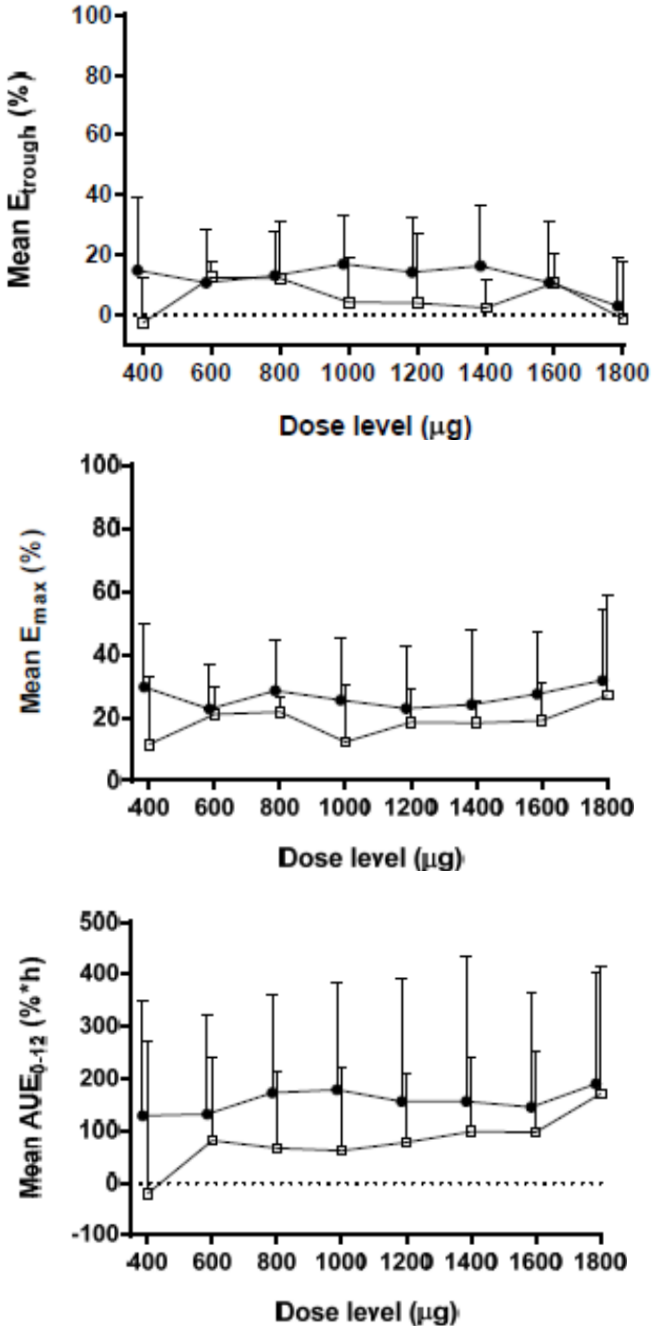


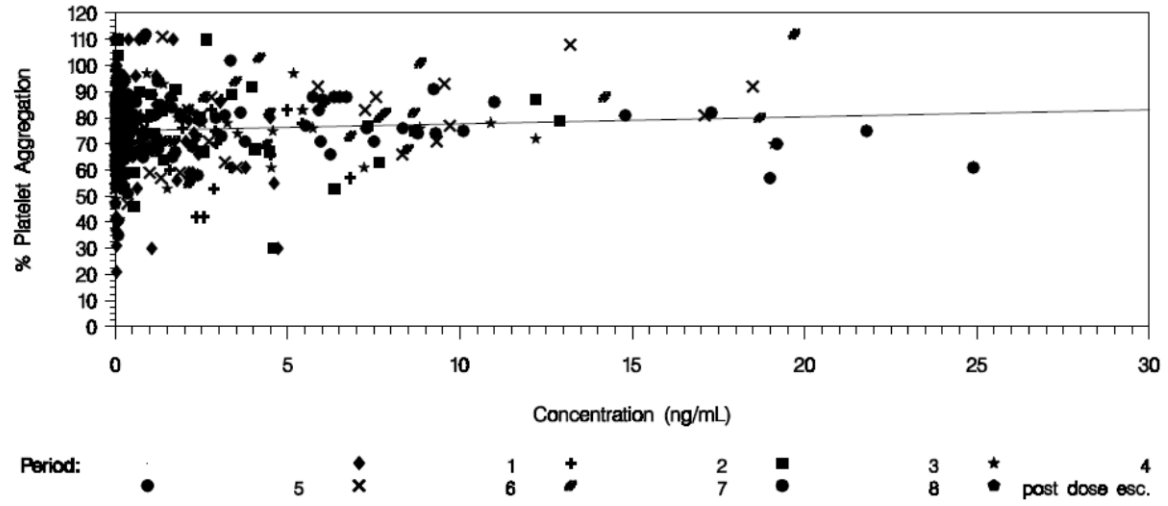
図 2.7.2.2.2.4-4 血小板凝集能検査（ADP 10 μmol/L）におけるベースライン補正した E_{trough}、E_{max}及びAUE_{0-12hr}とNS-304 の用量の関係（AC-065-101 試験）

●：NS-304 群、□：プラセボ群

各用量での投与 3 日目（平均値+標準偏差）

［5.3.3.1-3 p.1922 Figure 6 revised、p.1925 Figure 18、p.1927 Figure 21 を引用］

セレキシパグ



MRE-269

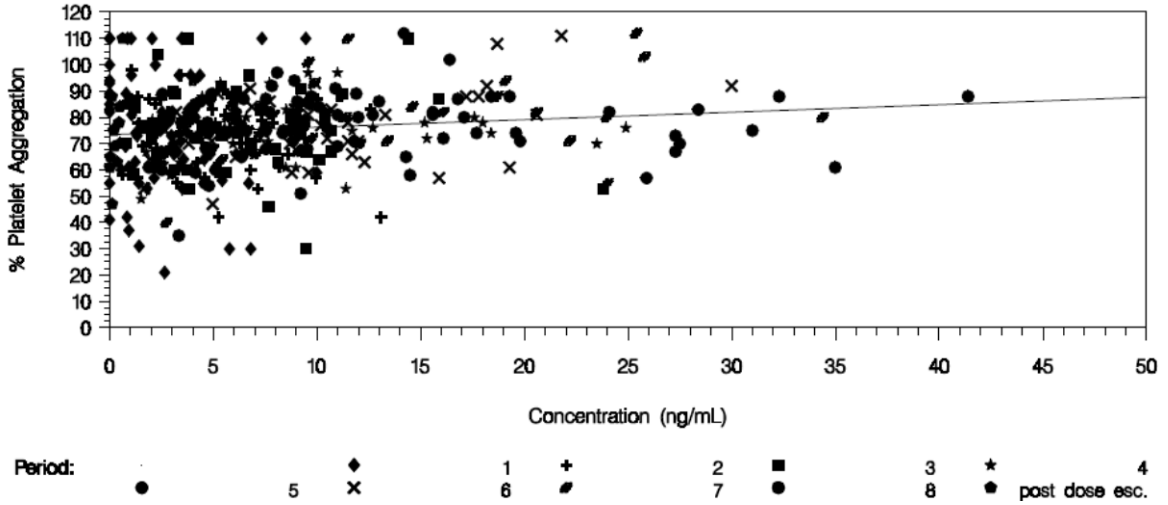


図 2.7.2.2.2.4-5 血小板凝集能検査（ADP 10 μmol/L）におけるセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度と血小板凝集率の関係（AC-065-101 試験）

実線：血小板凝集率の平均値

［5.3.3.1-3 p.1406 PD1 versus ACT-293987(10 μM ADP)、p.1432 PD1 versus ACT-333679(10 μM ADP) を引用］

2） 血管内皮機能マーカー、血漿中ヘモグロビン濃度、PT の INR 及び APTT

NS-304 投与による可溶性トロンボモジュリン、P-セレクチン、vWF、血漿中ヘモグロビン濃度、PT の INR 及び APTT への影響は認められなかった。

3） 骨代謝マーカー

プロスタサイクリンは骨代謝へ影響することが知られているが、臨床的意義は明確でないため、NS-304 の骨代謝への影響を検討することを目的として、NS-304 投与後の骨形成マーカー（オス

テオカルシン及び P1NP）及び骨吸収マーカー（N-テロペプチド及び C-テロペプチド）の血清中濃度への影響を検討した。

NS-304 800 μg、1400 μg 投与後（投与 3 日目の 4 時間後）におけるオステオカルシン、P1NP、N-テロペプチド及び C-テロペプチドのいずれの血清中濃度においても、NS-304 群とプラセボ群で差は認められなかった（図 2.7.2.2.2.4-6）。また、血清中濃度のベースラインからの変化量においても、NS-304 群とプラセボ群で差は認められなかった。

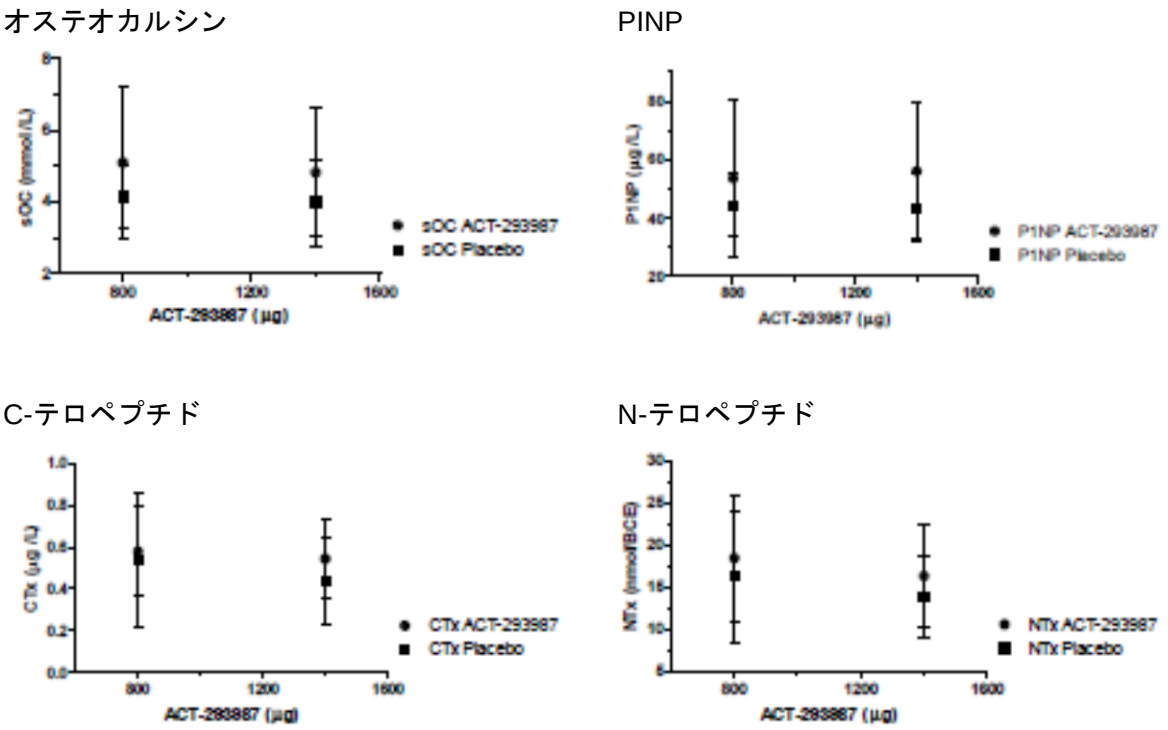


図 2.7.2.2.2.4-6　NS-304 800、1400 μg投与後（投与 3 日目の 4 時間後）における オステオカルシン、P1NP、C-テロペプチド及びN-テロペプチドの血清中濃度（AC-065-101 試験）

平均値±標準偏差

［5.3.3.1-3 p.107 Figure 14 及び Figure 15 を引用］

4）　甲状腺マーカー

NS-304 800 μg の投与 3 日目、NS-304 1400 μg の投与 3 日目及び試験終了時におけるトリヨードサイロニン（T_3）、サイロキシン（T_4）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）の血中濃度の要約統計量をベースライン時と比較した結果、NS-304 投与の影響は認められなかった（表 2.7.2.2.2.4-5）。また、臨床的に意義のある変動も認められなかった。

表 2.7.2.2.2.4-5 甲状腺機能検査値（T_3、T_4、TSH）の変化量（AC-065-101 試験）

			血中濃度						ベースラインからの変化量				
			N	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max
T_3 (nmol/L)	NS-304	スクリーニング時（ベースライン）	12	1.977	1.940	0.240	1.56	2.31	－	－	－	－	－
		Period 3 Day 3（800 µg）	10	1.711	1.680	0.186	1.36	2.05	-0.241	-0.285	0.2219	-0.51	0.15
		Period 6 Day 3（1400 µg）	9	1.814	1.800	0.188	1.46	2.08	-0.181	-0.170	0.1691	-0.40	0.11
		試験終了時	12	2.022	1.955	0.348	1.63	2.74	0.045	0.150	0.3380	-0.47	0.43
	プラセボ	スクリーニング時（ベースライン）	4	1.958	1.895	0.205	1.79	2.25	－	－	－	－	－
		Period 3 Day 3	4	1.733	1.730	0.165	1.56	1.91	-0.225	-0.225	0.1593	-0.42	-0.03
		Period 6 Day 3	3	1.873	1.970	0.185	1.66	1.99	-0.120	-0.130	0.1652	-0.28	0.05
		試験終了時	4	1.803	1.675	0.329	1.57	2.29	-0.155	-0.190	0.1389	-0.28	0.04
T_4 (nmol/L)	NS-304	スクリーニング時（ベースライン）	12	106.97	103.85	12.49	89.0	126.4	－	－	－	－	－
		Period 3 Day 3（800 µg）	10	108.36	102.55	21.18	86.4	161.3	0.90	0.00	13.691	-12.9	34.9
		Period 6 Day 3（1400 µg）	9	97.33	98.00	11.94	80.0	116.1	-10.74	-12.90	7.537	-20.6	2.6
		試験終了時	12	103.63	104.50	12.93	80.0	127.7	-3.33	-2.60	7.701	-15.5	9.0
	プラセボ	スクリーニング時（ベースライン）	4	110.28	107.70	12.75	98.0	127.7	－	－	－	－	－
		Period 3 Day 3	4	115.78	115.45	7.82	107.1	125.1	5.50	1.95	15.306	-9.0	27.1
		Period 6 Day 3	3	106.63	104.50	8.60	99.3	116.1	2.17	0.00	14.968	-11.6	18.1
		試験終了時	4	109.03	109.65	12.35	94.2	122.6	-1.25	5.20	24.268	-33.5	18.1
TSH (mU/L)	NS-304	スクリーニング時（ベースライン）	12	1.788	1.715	0.730	0.94	3.13	－	－	－	－	－
		Period 3 Day 3（800 µg）	10	1.691	1.695	0.561	0.71	2.42	0.121	0.155	0.4409	-0.71	0.75
		Period 6 Day 3（1400 µg）	9	1.533	1.370	0.763	0.48	3.14	0.012	0.040	0.6322	-0.94	0.96
		試験終了時	12	2.250	1.990	1.024	1.20	4.69	0.462	0.550	0.8774	-0.79	2.51
	プラセボ	スクリーニング時（ベースライン）	4	1.715	1.730	0.124	1.55	1.85	－	－	－	－	－
		Period 3 Day 3	4	1.883	2.010	0.380	1.35	2.16	0.168	0.215	0.4341	-0.37	0.61
		Period 6 Day 3	3	1.587	1.580	0.120	1.47	1.71	-0.127	-0.080	0.1266	-0.27	-0.03
		試験終了時	4	1.825	1.690	0.555	1.38	2.54	0.110	0.050	0.5352	-0.35	0.69

基準値範囲：T_3 1.20～3.10 nmol/L、T_4 65.8～182.0 nmol/L、TSH 0.27～4.20 mU/L

［5.3.3.1-3 p.356 Table 15.3/4.5 を引用］

2.7.2.2.2.5 海外第I相：健康成人男性における ^{14}C-セレキシパグ単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討（試験番号 186933）

（資料番号 5.3.3.1-4、評価資料）

外国人健康成人男性 6 例を対象に、^{14}C-セレキシパグ 400 μg（経口液剤 40 mL ; 1.66 MBq）を朝食の約 2 時間後に単回経口投与し、投与後 4 時間まで絶食した後の吸収、代謝及び排泄をオープンラベル試験で検討した。

^{14}C-セレキシパグ 400 μg を単回投与後の総放射能の血漿中及び全血中の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.5-1 に示す。

血漿中及び全血中のいずれにおいても、総放射能濃度の t_{max} の中央値（最小値～最大値）は投与後 2.5 時間（2.0～3.0 時間）であった。また、総放射能濃度の $t_{1/2}$ の平均値（最小値～最大値）は、血漿中が 5.8 時間（4.3～7.3 時間）、全血中が 4.8 時間（3.8～7.5 時間）で、それぞれ被験者間変動が認められたが、両者で明確な差はなかった。

総放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、血漿中が 73.2 ng eq·hr/mL で、全血中が 38.6 ng eq·hr/mL であり、全血中と比較して血漿中で 1.9 倍大きく、C_{max} でも同様の傾向がみられた。血液中で赤血球が占める体積（ヘマトクリット値）が約 44%であり、血漿中と全血中で総放射能濃度の t_{max} と $t_{1/2}$ が同様であることから、放射能が血球にはほとんど移行しないことが示唆された。

表 2.7.2.2.2.5-1 外国人健康成人男性に ^{14}C-セレキシパグ 400 μgを単回投与後の総放射能の血漿中及び全血中の薬物動態パラメータ（186933 試験）

血漿中					
	C_{max} (ng eq/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng eq·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
N	6	6	6	6	6
平均値	12.27	2.51	69.93	77.90	5.83
幾何平均値	11.74	-	64.57	73.17	-
中央値	12.44	2.50	69.10	76.20	5.79
標準偏差	3.82	0.56	29.63	29.76	1.27
変動係数（%）	34.7	-	46.8	40.6	-
最小値	6.79	2.00	36.55	44.83	4.27
最大値	17.65	3.02	112.5	122.5	7.26
全血中					
	C_{max} (ng eq/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng eq·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
N	6	6	6	6	6
平均値	7.04	2.51	36.44	40.98	4.76
幾何平均値	6.78	-	34.07	38.59	-
中央値	7.07	2.50	35.25	39.66	4.17
標準偏差	2.02	0.56	15.13	16.06	1.42
変動係数（%）	31.8	-	41.3	39.0	-
最小値	4.04	2.00	21.19	24.20	3.77
最大値	9.87	3.02	63.17	69.19	7.46

［5.3.3.1-4 p.60 Table 14.2.2.1、p.61 Table 14.2.2.2 を改変］

^{14}C-セレキシパグ 400 μg を単回投与後の総放射能の投与量に対する尿中及び糞中累積排泄率を表 2.7.2.2.2.5-2 に示す。

投与後 168 時間までの総放射能の投与量に対する尿中累積排泄率の平均値（最小値～最大値）は 11.9%（9.2%～15.4%）で、糞中累積排泄率の平均値（最小値～最大値）は 92.7%（90.5%～94.6%）であり、放射能は主に糞中から排泄された。また、放射能は投与後 96 時間までに尿中及び糞中からほとんど排泄され、総放射能の投与量に対する尿中及び糞中の合計の累積排泄率の平均値は 99.4%で、このうち尿中累積排泄率の平均値は 11.8%、糞中累積排泄率の平均値は 87.6%であった。

投与後 168 時間までの総放射能の投与量に対する尿中及び糞中の合計の累積排泄率の平均値（最小値～最大値）は 104.6%（102.2%～110.0%）であった。

セレキシパグの腎クリアランスの平均値（最小値～最大値）は 501 mL/hr（232～701 mL/hr）で、ヒトの腎血漿流速として報告されている 41630 mL/hr [1)]と比較して低いことから、腎からの総放射能の排泄は腎血漿流速によって制限されないことが示唆された。

表 2.7.2.2.2.5-2 外国人健康成人男性に ^{14}C-セレキシパグ 400 μgを単回投与後の総放射能の投与量に対する尿中及び糞中累積排泄率（186933 試験）

hr	尿中（%）	糞中（%）	合計（尿中+糞中）（%）
4	2.147 ± 0.791	－	2.147 ± 0.791
8	4.893 ± 1.263	－	4.893 ± 1.263
12	7.397 ± 2.202	－	7.397 ± 2.202
24	9.528 ± 2.119	3.068 ± 4.800	12.597 ± 5.175
48	11.097 ± 2.067	54.813 ± 31.696	65.910 ± 30.881
72	11.568 ± 2.099	79.112 ± 15.653	90.680 ± 15.786
96	11.755 ± 2.123	87.597 ± 9.181	99.352 ± 9.123
120	11.830 ± 2.146	90.775 ± 5.016	102.605 ± 5.059
144	11.870 ± 2.155	92.047 ± 2.832	103.917 ± 3.274
168	11.898 ± 2.169	92.737 ± 1.926	104.635 ± 2.770

平均値±標準偏差（N=6）

－：糞サンプルの回収は投与開始後 4、8、12 時間後は実施せず

［5.3.3.1-4 p.64 Table 14.2.3.2、p.66 Table 14.2.4.2、p.68 Table 14.2.5.2 を改変］

2.7.2.2.2.6 海外第I相：健康成人男性における早期探索的臨床試験（試験番号PS003）

（資料番号 5.3.3.1-5、参考資料）

外国人健康成人男性 5 例を対象に、セレキシパグ 100 μg（経口液剤）を絶食時に単回経口投与後の薬物動態をオープンラベル試験で検討した。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.6-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.6-1 に示す。

セレキシパグは速やかに吸収され、全ての被験者の t_{max} は 1 時間以内で、$t_{1/2}$ の平均値は 1.71 時間であった。MRE-269 の t_{max} は約 2 時間で、全ての被験者の血漿中において投与後 15 分には MRE-269 が検出されており、セレキシパグは投与後、極めて速やかに MRE-269 に代謝されることが示唆された。

MRE-269 の $t_{1/2}$（7.88 時間）がセレキシパグの $t_{1/2}$（1.71 時間）と比較して長いことを反映し、MRE-269 の $AUC_{0\text{-}48hr}$ はセレキシパグの $AUC_{0\text{-}48hr}$ の 2 倍以上であった。

1 例でセレキシパグの C_{max} が他の 4 例と比較して例外的に高く、投与後 30 分の血漿中セレキシパグ濃度が他の 4 例は 3.90 ng/mL、2.31 ng/mL、3.18 ng/mL、3.00 ng/mL であったのに対し、7.95 ng/mL と高かった。しかしながら、MRE-269 の C_{max} はセレキシパグの C_{max} に相応した高値を示さなかった。

投与後 16 時間の血漿中には、全ての被験者でセレキシパグは検出されなかったが、MRE-269 は検出され、投与後 48 時間においても 2 例で検出された。

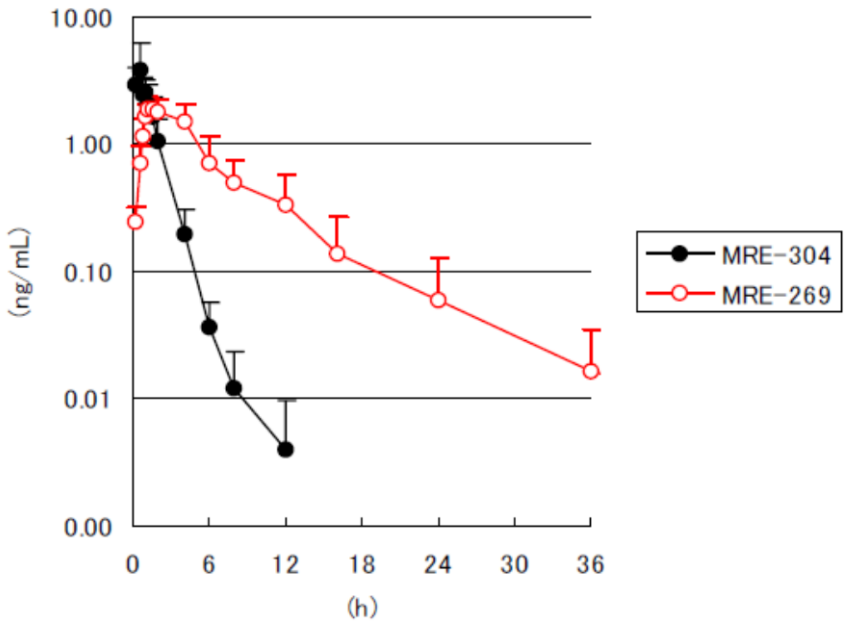


図 2.7.2.2.2.6-1 外国人健康成人男性にセレキシパグ 100 μgを絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（PS003 試験）

平均値（N=5）

［5.3.3.1-5 p.107 Figure 6 を引用］

表 2.7.2.2.2.6-1　外国人健康成人男性にセレキシパグ 100 μgを絶食時に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（PS003 試験）

パラメータ		セレキシパグ	MRE-269
C_{max}（ng/mL）	幾何平均値±標準偏差 （最小値，最大値）	4.07 ± 2.24 （2.31, 7.95）	2.04 ± 0.4 （1.44, 2.50）
$AUC_{0\text{-}48hr}$（ng·hr/mL）	幾何平均値±標準偏差 （最小値，最大値）	5.81 ± 2.09 （2.52, 8.17）	13.2 ± 5.72 （7.63, 22.80）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL）	幾何平均値±標準偏差 （最小値，最大値）	5.84 ± 2.1 （2.53, 8.21）	13.4 ± 5.72 （7.9, 23.1）
t_{max}（hr）	平均値±標準偏差 （最小値，最大値）	0.65 ± 0.34 （0.25, 1.00）	1.95 ± 1.19 （1.25, 4.00）
$t_{1/2}$（hr）	平均値±標準偏差 （最小値，最大値）	1.71 ± 1.1 （0.74, 3.09）	7.88 ± 3.33 （4.61, 13.40）

N=5

［5.3.3.1-5 p.23 Table 3 を引用］

2.7.2.2.2.7　海外第I相：肝障害患者における単回投与試験（試験番号AC-065-104）

（資料番号：5.3.3.3-1、評価資料）

外国人軽度肝障害患者（Child-Pugh score：5～6）8 例、中等度肝障害患者（Child-Pugh score：7～9）8 例、高度肝障害患者（Child-Pugh score：10～15）2 例及び健康成人 8 例を対象に、軽度肝障害患者、中等度肝障害患者及び健康成人には NS-304 400 μg を、高度肝障害患者には NS-304 200 μg を食後に単回経口投与後の薬物動態をオープンラベル試験で検討した。

肝障害患者及び健康成人に NS-304 を単回投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2.2.7-1 及び図 2.7.2.2.2.7-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.7-1 及び表 2.7.2.2.2.7-3 に、健康成人との比較を表 2.7.2.2.2.7-2 及び表 2.7.2.2.2.7-4 に示す。

健康成人では、セレキシパグ及び MRE-269 はそれぞれ投与 1 及び 4 時間後に C_{max} に達し、その後セレキシパグは速やかに、MRE-269 は緩やかに減少し、$t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 1.1 時間及び 12.6 時間であった。

軽度肝障害患者は健康成人と比較して、セレキシパグの $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値は 5.3 ng·hr/mL に対して 10.9 ng·hr/mL と 2 倍増加したが、MRE-269 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値はそれぞれ 25.3 ng·hr/mL 及び 29.6 ng·hr/mL と同程度であった。また、軽度肝障害患者及び健康成人の $t_{1/2}$ の幾何平均値はセレキシパグで 1.6 時間及び 1.1 時間、MRE-269 で 6.5 時間及び 12.6 時間であった。

中等度肝障害患者の血漿中セレキシパグ濃度は健康成人と比較して著しく上昇した。中等度肝障害患者及び健康成人の t_{max} の中央値は 2.0 時間及び 1.0 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 2.2 時間及び 1.1 時間であり、セレキシパグの $AUC_{0\text{-}\infty}$ は、健康成人と比較して 4 倍以上に増加した。また、MRE-269 の中等度肝障害患者及び健康成人の t_{max} の中央値は 6.0 時間及び 4.0 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 15.9 時間及び 12.6 時間であり、MRE-269 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ は、健康成人と比較して 2 倍以上増加した。

高度肝障害患者の 2 例は、他の群よりも NS-304 投与量が 1/2 であることを考慮すると中等度肝障害患者の血漿中濃度と同様の傾向を示すと考えられた。

健康成人の投与 3 時間後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型分率（Cu/C）は、それぞれ 0.56%及び 0.64%であり、軽度肝障害患者はそれぞれ 0.55%及び 0.63%と同等であった。健康成人に比べ、中等度肝障害患者ではそれぞれ 0.73%及び 0.86%と約 30%程度増加し、高度肝障害患者ではそれぞれ 1.00%及び 1.30%と 2 倍近くに増加した。

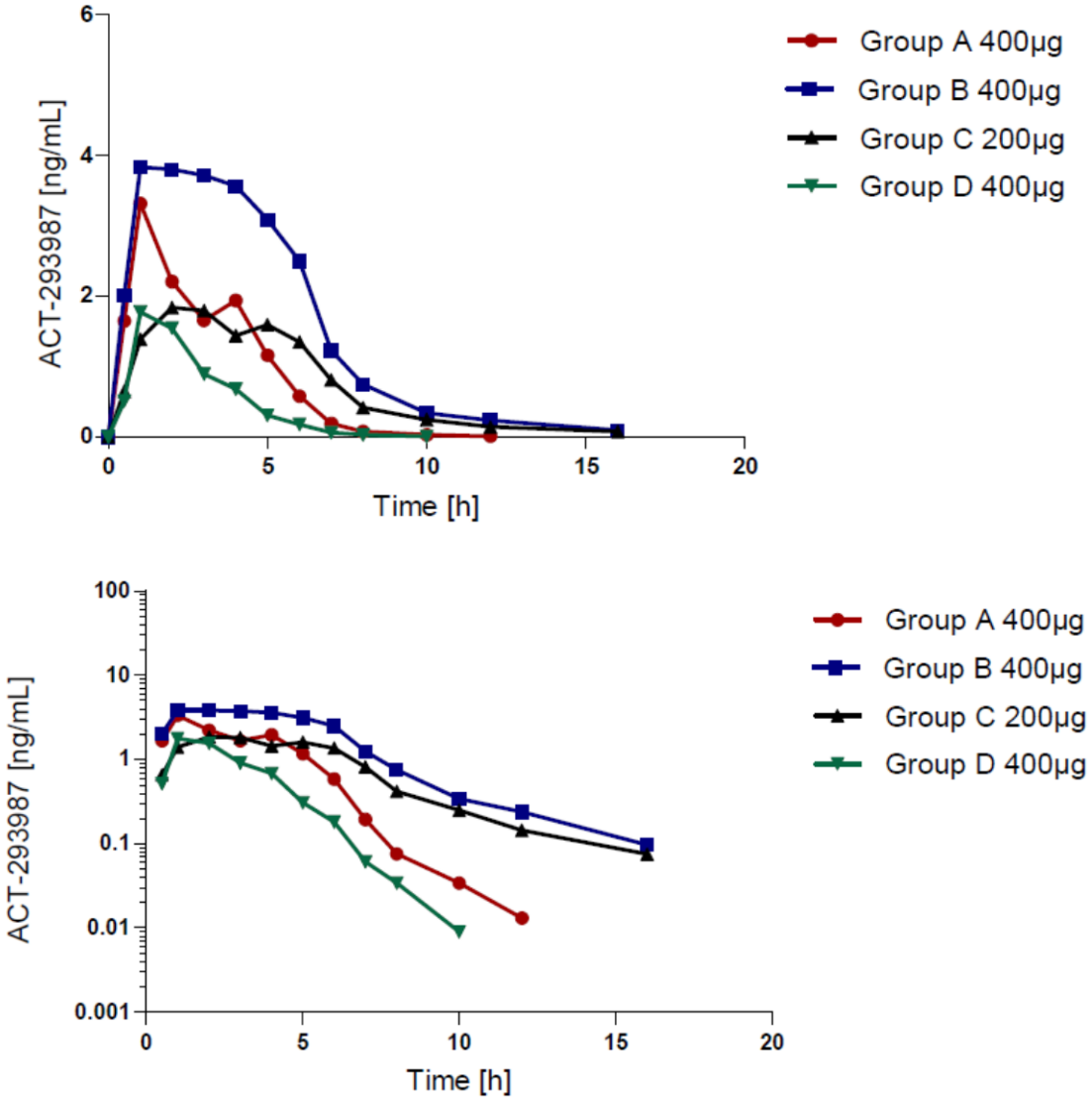


図 2.7.2.2.2.7-1 肝障害患者及び健康成人にNS-304 を単回投与後のセレキシパグの血漿中濃度推移（AC-065-104 試験）

上図：普通目盛、下図：片対数目盛
平均値
Group A（軽度肝障害患者 8 例）、Group B（中等度肝障害患者 8 例）及び Group D（健康成人 8 例）には NS-304 400 μg、Group C（高度肝障害患者 2 例）には NS-304 200 μg を単回投与

［5.3.3.3-1 p.70 Figure 4 を引用］

表 2.7.2.2.2.7-1 肝障害患者及び健康成人にNS-304 を単回投与後のセレキシパグの薬物動態パラメータ（AC-065-104 試験）

パラメータ		Group A 軽度肝障害患者	Group B 中等度肝障害患者	Group C 高度肝障害患者	Group D 健康成人
C_{max}	N	8	8	2	8
(ng/mL)	幾何平均値	3.873	5.363	2.204	1.919
	95%信頼区間	2.829～5.302	3.914～7.349	NA	1.525～2.415
$t_{1/2}$	N	8	8	1	8
(hr)	幾何平均値	1.621	2.191	-	1.066
	95%信頼区間	1.256～2.092	1.591～3.019	-	0.789～1.442
AUC_{0-t}	N	8	8	2	8
(ng·hr/mL)	幾何平均値	10.863	23.319	11.457	5.229
	95%信頼区間	8.601～13.719	16.905～32.168	NA	4.439～6.159
$AUC_{0-\infty}$	N	8	8	1	8
(ng·hr/mL)	幾何平均値	10.917	23.457	-	5.255
	95%信頼区間	8.637～13.798	16.992～32.381	-	4.467～6.182
C_u/C	N	8	8	2	8
(%)	幾何平均値	0.546	0.731	1.004	0.563
	95%信頼区間	0.462～0.645	0.526～1.015	NA	0.426～0.743
t_{max}	N	8	8	2	8
(hr)	中央値	1.000	2.000	2.000	1.000
	最小値～最大値	1.00～4.00	1.00～6.00	1.00～3.00	1.00～2.00

NA：評価不能、-：1 例のみのため算出不能
Group A、B 及び D には NS-304 400 μg、Group C には NS-304 200 μg を単回投与

［5.3.3.3-1 p.71 Table 9 を引用］

表 2.7.2.2.2.7-2 肝障害患者と健康成人におけるセレキシパグの薬物動態パラメータの比較（AC-065-104 試験）

	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	C_u/C (%)	t_{max} (hr)
	N 幾何平均値比 90%信頼区間	N 幾何平均値比 90%信頼区間	N 幾何平均値比 90%信頼区間	N 幾何平均値比 90%信頼区間	N 幾何平均値比 90%信頼区間	N 中央値の差 90%信頼区間
A vs D	16 2.0178 1.5101～2.6961	16 1.5198 1.1325～2.0396	16 2.0773 1.6798～2.5689	16 2.0774 1.6800～2.5690	16 0.9701 0.7618～1.2353	16 0.00 -1.00～0.00
B vs D	16 2.7943 2.0900～3.7358	16 2.0549 1.4808～2.8517	16 4.4594 3.4081～5.8350	16 4.4638 3.4112～5.8412	16 1.2990 0.9427～1.7900	16 0.50 0.00～3.00
C vs D	10 2.2969 1.5684～3.3638	9 1.3409 0.6496～2.7682	10 4.3819 2.9777～6.4483	9 3.0105 2.0370～4.4494	10 1.7848 1.1285～2.8227	10 0.50 NA

NA：評価不能
Group A、B 及び D には NS-304 400 μg、Group C には NS-304 200 μg を単回投与
$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の C vs D 比較では、Group C の算出可能な 1 例のデータを用いて、幾何平均値比及び 90%信頼区間を算出した。
C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ の C vs D 比較は、投与量で補正した値を用いて、幾何平均値比及び 90%信頼区間を算出した。

［5.3.3.3-1 p.72 Table 10 を引用］

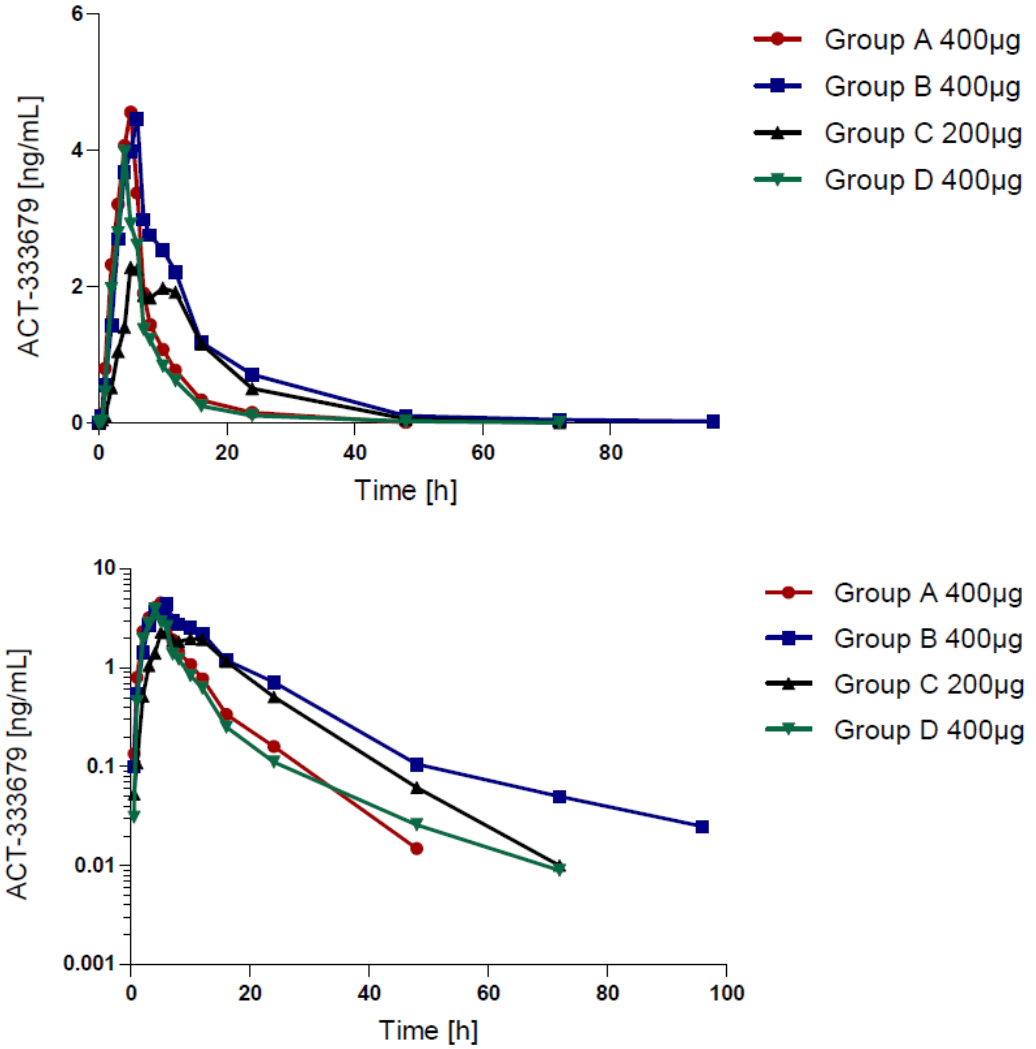


図 2.7.2.2.2.7-2 肝障害患者及び健康成人にNS-304 を単回投与後のMRE-269 の血漿中濃度推移（AC-065-104 試験）

上図：普通目盛、下図：片対数目盛
平均値
Group A（軽度肝障害患者 8 例）、Group B（中等度肝障害患者 8 例）及び Group D（健康成人 8 例）には NS-304 400 µg 、Group C（高度肝障害患者 2 例）には NS-304 200 µg を単回投与

［5.3.3.3-1 p.75 Figure 5 を引用］

表 2.7.2.2.2.7-3 肝障害患者及び健康成人にNS-304 を単回投与後のMRE-269 の薬物動態パラメータ（AC-065-104 試験）

パラメータ		Group A 軽度肝障害患者	Group B 中等度肝障害患者	Group C 高度肝障害患者	Group D 健康成人
C_{max}	N	8	8	2	8
(ng/mL)	幾何平均値	4.531	5.260	2.345	3.839
	95%信頼区間	3.087～6.651	4.621～5.988	NA	2.951～4.995
$t_{1/2}$	N	8	8	2	8
(hr)	幾何平均値	6.477	15.927	7.277	12.596
	95%信頼区間	4.852～8.646	10.131～25.040	NA	9.078～17.476
AUC_{0-t}	N	8	8	2	8
(ng·hr/mL)	幾何平均値	29.236	55.429	36.692	24.960
	95%信頼区間	20.203～42.310	42.341～72.563	NA	21.611～28.829
$AUC_{0-\infty}$	N	8	8	2	8
(ng·hr/mL)	幾何平均値	29.620	56.107	36.879	25.330
	95%信頼区間	20.602～42.585	42.820～73.516	NA	21.929～29.258
C_u/C	N	8	8	2	8
(%)	幾何平均値	0.629	0.861	1.295	0.643
	95%信頼区間	0.541～0.731	0.629～1.178	NA	0.494～0.837
t_{max}	N	8	8	2	8
(hr)	中央値	5.000	6.000	5.500	4.000
	最小値～最大値	3.00～6.00	4.00～7.00	5.00～6.00	4.00～6.00

NA：評価不能
Group A、B 及び D には NS-304 400 μg、Group C には NS-304 200 μg を単回投与

［5.3.3.3-1 p.74 Table 11 を引用］

表 2.7.2.2.2.7-4 肝障害患者と健康成人におけるMRE-269 の薬物動態パラメータの比較（AC-065-104 試験）

	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	C_u/C (%)	t_{max} (hr)
	N	N	N	N	N	N
	幾何平均値比	幾何平均値比	幾何平均値比	幾何平均値比	幾何平均値比	中央値の差
	90%信頼区間	90%信頼区間	90%信頼区間	90%信頼区間	90%信頼区間	90%信頼区間
A vs D	16	16	16	16	16	16
	1.1802	0.5142	1.1713	1.1694	0.9776	1.00
	0.8345～1.6692	0.3714～0.7119	0.8717～1.5740	0.8741～1.5643	0.7797～1.2257	0.00～1.00
B vs D	16	16	16	16	16	16
	1.3701	1.2645	2.2207	2.2150	1.3381	2.00
	1.1013～1.7046	0.8342～1.9169	1.7688～2.7880	1.7632～2.7827	0.9858～1.8161	1.00～2.00
C vs D	10	10	10	10	10	10
	1.2219	0.5777	2.9400	2.9119	2.0125	1.00
	0.7825～1.9078	0.3305～1.0100	2.0239～4.2708	2.0045～4.2300	1.2910～3.1375	NA

NA：評価不能
Group A、B 及び D には NS-304 400 μg、Group C には NS-304 200 μg を単回投与
C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の C vs D 比較は、投与量で補正した値を用いて、幾何平均値比及び 90%信頼区間を算出した。

［5.3.3.3-1 p.76 Table 12 を引用］

2.7.2.2.2.8 海外第I相：腎障害患者における単回投与試験（試験番号AC-065-105）

（資料番号 5.3.3.3-2、評価資料）

外国人高度腎障害患者（Modification of Diet in Renal Disease 計算式を用いて推定された糸球体濾過率：15～29 mL/min/1.73m^2）及び健康成人（90～141 mL/min/1.73m^2）の各 8 例を対象に、NS-304 400 μg を食後に単回経口投与後の薬物動態を、オープンラベル、並行群間比較試験で検討した。

セレキシパグの血漿中濃度は、健康成人（Group B）と比較して高度腎障害患者（Group A）で高かった（図 2.7.2.2.2.8-1）。t_{max} の中央値は、高度腎障害患者で 2.0 時間、健康成人で 1.5 時間であり、両 Group 共にセレキシパグの吸収は速やかであった（表 2.7.2.2.2.8-1）。$t_{1/2}$ の幾何平均値（95%信頼区間）は、高度腎障害患者で 1.0 時間（0.7～1.5）、健康成人で 1.4 時間（0.8～2.2）であった。セレキシパグの C_{max}、$AUC_{0\text{-}12hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値は、健康成人と比較し高度腎障害患者で 1.7 倍であった（表 2.7.2.2.2.8-2）。t_{max} の中央値（Hodges-Lehmann）は、高度腎障害患者の方が 0.5 時間遅延した。

MRE-269 の血漿中濃度は、健康成人（Group B）と比較して高度腎障害患者（Group A）で高かった（図 2.7.2.2.2.8-2）。t_{max} の中央値は高度腎障害患者で 4.0 時間、健康成人で 4.5 時間であった（表 2.7.2.2.2.8-3）。$t_{1/2}$ の幾何平均値（95%信頼区間）は、高度腎障害患者で 13.4 時間（7.1～25.4）、健康成人で 8.3 時間（7.0～9.9）であった。セレキシパグと同様に、C_{max}、$AUC_{0\text{-}12hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値は、健康成人と比較し高度腎障害患者で高かった（C_{max} は約 1.4 倍、AUC は約 1.6 倍）（表 2.7.2.2.2.8-4）。しかしながら、t_{max} の中央値（Hodges-Lehmann）は、セレキシパグと異なり Group 間で違いは認められなかった。

セレキシパグ及び MRE-269 の非結合型濃度及び総濃度は、NS-304 投与 3 時間後の血漿サンプルを用いて測定された。セレキシパグ及び MRE-269 の非結合型濃度が最大となるよう、それぞれの t_{max} 付近（投与 3 時間後）を選択した。セレキシパグ及び MRE-269 の非結合型濃度が検出されたのは、健康成人（各々2 及び 7 例）よりも高度腎障害患者（各々5 及び 8 例）で多かった。NS-304 投与 3 時間後のセレキシパグの非結合型分率の幾何平均値（95%信頼区間）は、健康成人で 0.17%（0.00～13.87）、高度腎障害患者で 0.12%（0.04～0.43）であった。この時点での MRE-269 の非結合型分率の幾何平均値は、高度腎障害患者［0.17%（0.11～0.29）］と健康成人［0.17%（0.12～0.23）］で同様であった。

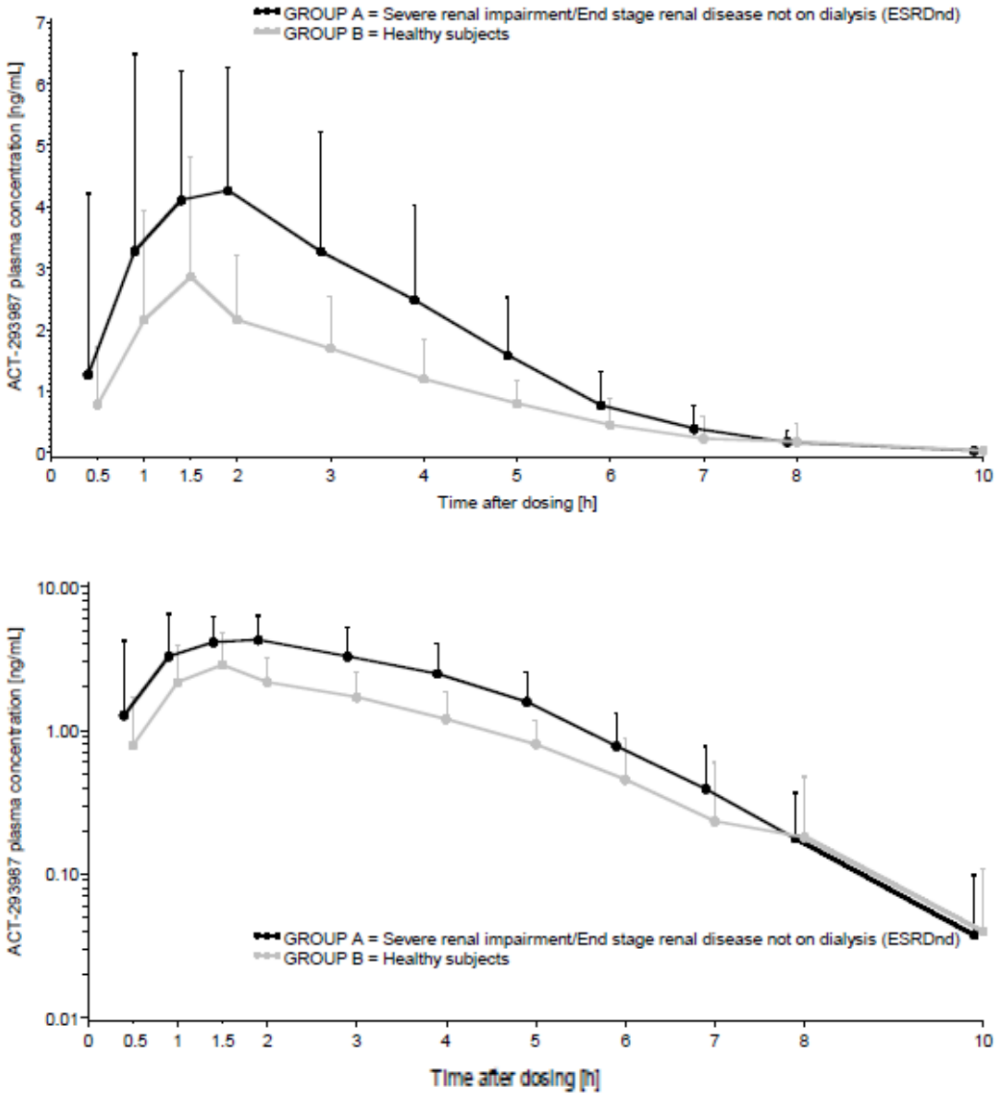


図 2.7.2.2.2.8-1　健康成人及び高度腎障害患者にNS-304 400 μgを単回投与後 10 時間におけるセレキシパグの血漿中濃度推移（AC-065-105 試験）

上図：線形目盛、下図：片対数目盛
Group A：高度腎障害患者、Group B：健康成人
平均値+標準偏差（N=8）

［5.3.3.3-2 p.61 Figure 3 を引用］

表 2.7.2.2.2.8-1 健康成人及び高度腎障害患者におけるNS-304 400 μgを単回投与後のセレキシパグの薬物動態パラメータ（AC-065-105 試験）

パラメータ（単位）		Group A（高度腎障害患者）	Group B（健康成人）
C_{max}（ng/mL）	N/欠測	8/0	8/0
	幾何平均値	5.350	3.072
	95%信頼区間	3.867～7.401	2.107～4.481
$t_{1/2}$（hr）	N/欠測 [a]	7/1	6/2
	幾何平均値	1.032	1.363
	95%信頼区間	0.708～1.505	0.839～2.216
$AUC_{0\text{-}12hr}$（ng·hr/mL）	N/欠測	8/0	8/0
	幾何平均値	15.649	8.960
	95%信頼区間	11.876～20.621	7.057～11.378
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL）	N/欠測 [a]	7/1	6/2
	幾何平均値	17.057	9.864
	95%信頼区間	13.446～21.636	7.361～13.216
CL/F（L/hr）	N/欠測 [a]	7/1	6/2
	幾何平均値	23.451	40.562
	95%信頼区間	18.486～29.749	30.273～54.348
Cu/C（%）	N/欠測 [b]	5/3	2/6
	幾何平均値	0.124	0.170
	95%信頼区間	0.036～0.425	0.002～13.873
t_{max}（hr）	N/欠測	8/0	8/0
	中央値	2.000	1.500
	最小値～最大値	1.00～5.00	0.50～6.00

CL/F：見かけの全身クリアランス
a：薬物動態パラメータの計算結果が信頼できない場合も欠測として取り扱った
b：非結合型濃度が定量限界（2 pg/mL）未満の場合も欠測として取り扱った

［5.3.3.3-2 p.62 Table 6 を引用］

表 2.7.2.2.2.8-2 健康成人及び高度腎障害患者におけるセレキシパグの幾何平均値の比又は中央値の差（AC-065-105 試験）

パラメータ（単位）		Group A（高度腎障害患者）vs Group B（健康成人）
C_{max}（ng/mL）	N (Group A) /N (Group B)	8/8
	幾何平均値の比	1.7412
	90%信頼区間	1.2018～2.5227
$t_{1/2}$（hr）	N (Group A) /N (Group B) [a]	7/6
	幾何平均値の比	0.7571
	90%信頼区間	0.4909～1.1677
$AUC_{0\text{-}12hr}$（ng·hr/mL）	N (Group A) /N (Group B)	8/8
	幾何平均値の比	1.7465
	90%信頼区間	1.3308～2.2920
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL）	N (Group A) /N (Group B) [a]	7/6
	幾何平均値の比	1.7292
	90%信頼区間	1.3240～2.2585
CL/F（L/hr）	N (Group A) /N (Group B) [a]	7/6
	幾何平均値の比	0.5781
	90%信頼区間	0.4427～0.7551
Cu/C（%）	N (Group A)/N (Group B) [b]	5/2
	幾何平均値の比	0.7319
	90%信頼区間	0.1572～3.4074
t_{max}（hr）	N (Group A) /N (Group B)	8/8
	中央値の差	0.50
	90%信頼区間	-0.50～1.00

a：薬物動態パラメータの計算結果が信頼できない場合も欠測として取り扱った
b：非結合型濃度が定量限界（2 pg/mL）未満の場合も欠測として取り扱った

［5.3.3.3-2 p.63 Table 7 を引用］

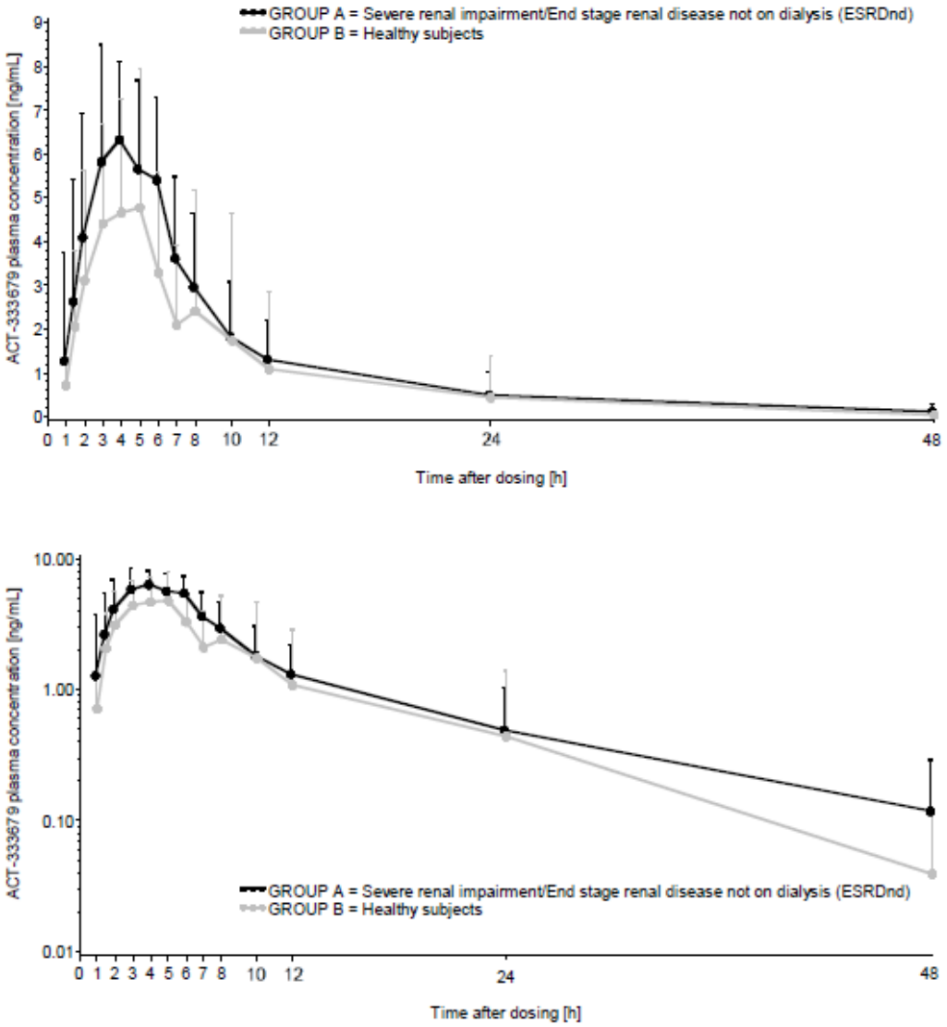


図 2.7.2.2.2.8-2 健康成人及び高度腎障害患者にNS-304 400 μgを単回投与後 48 時間におけるMRE-269 の血漿中濃度推移（AC-065-105 試験）

上図：線形目盛、下図：片対数目盛

平均値+標準偏差（N=8）

［5.3.3.3-2 p.65 Figure 4 を引用］

表 2.7.2.2.2.8-3 健康成人及び高度腎障害患者におけるNS-304 400 μgを単回投与後のMRE-269の薬物動態パラメータ（AC-065-105 試験）

パラメータ（単位）		Group A（高度腎障害患者）	Group B（健康成人）
C_{max}（ng/mL）	N/欠測	8/0	8/0
	幾何平均値	7.312	5.116
	95%信頼区間	6.123～8.731	3.173～8.248
$t_{1/2}$（hr）	N/欠測 [a]	4/4	5/3
	幾何平均値	13.438	8.338
	95%信頼区間	7.097～25.442	7.014～9.912
$AUC_{0\text{-}12hr}$（ng·hr/mL）	N/欠測	8/0	8/0
	幾何平均値	39.603	25.255
	95%信頼区間	30.331～51.708	14.396～44.302
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL）	N/欠測 [a]	4/4	5/3
	幾何平均値	70.589	43.734
	95%信頼区間	29.261～170.286	14.590～131.092
Cu/C（%）	N/欠測 [b]	8/0	7/1
	幾何平均値	0.173	0.169
	95%信頼区間	0.105～0.286	0.122～0.233
t_{max}（hr）	N/欠測	8/0	8/0
	中央値	4.000	4.500
	最小値～最大値	1.50～6.00	2.00～8.00

a：薬物動態パラメータの計算結果が信頼できない場合も欠測として取り扱った
b：非結合型濃度が定量限界（2 pg/mL）未満の場合も欠測として取り扱った

［5.3.3.3-2 p.66 Table 8 を引用］

表 2.7.2.2.2.8-4 健康成人及び高度腎障害患者におけるMRE-269 の幾何平均値の比又は中央値の差（AC-065-105 試験）

パラメータ（単位）		Group A（高度腎障害患者）vs Group B（健康成人）
C_{max}（ng/mL）	N (Group A) /N (Group B)	8/8
	幾何平均値の比	1.4292
	90%信頼区間	0.9779～2.0888
$t_{1/2}$（hr）	N (Group A) /N (Group B) [a]	4/5
	幾何平均値の比	1.6116
	90%信頼区間	1.1248～2.3090
$AUC_{0\text{-}12hr}$（ng·hr/mL）	N (Group A) /N (Group B)	8/8
	幾何平均値の比	1.5681
	90%信頼区間	0.9866～2.4925
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL）	N (Group A) /N (Group B) [a]	4/5
	幾何平均値の比	1.6140
	90%信頼区間	0.6142～4.2415
Cu/C（%）	N (Group A) /N (Group B) [b]	8/7
	幾何平均値の比	1.0249
	90%信頼区間	0.6485～1.6199
t_{max}（hr）	N (Group A) /N (Group B)	8/8
	中央値の差	0.00
	90%信頼区間	-1.00～1.00

a：薬物動態パラメータの計算結果が信頼できない場合も欠測として取り扱った
b：非結合型濃度が定量限界（2 pg/mL）未満の場合も欠測として取り扱った

［5.3.3.3-2 p.67 Table 9 を引用］

2.7.2.2.2.9 海外第I相：健康成人男性におけるロピナビル・リトナビル配合錠との併用試験（試験番号AC-065-109）

（資料番号 5.3.3.4-1、評価資料）

外国人健康成人男性 20 例を対象（Treatment A/B、B/A で各 10 例）に、NS-304 単回投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に及ぼすロピナビル・リトナビル配合錠併用投与による影響を、ランダム化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー試験で検討した。Treatment A（NS-304 単独投与、Day 1～4）の Day 1 及び Treatment B（ロピナビル・リトナビル配合錠併用投与、Day 1～13）の Day 10 の朝（絶食時）に、NS-304 400 μg を各々単回経口投与した。Treatment B の Day 1～12 には、ロピナビル・リトナビル配合錠 1 回 400 mg/100 mg を 1 日 2 回反復経口投与した。

NS-304 単独投与とロピナビル・リトナビル配合錠併用投与のセレキシパグの血漿中濃度推移は類似していたが、セレキシパグの血漿中濃度は、NS-304 単独よりもロピナビル・リトナビル配合錠併用の方が高かった（図 2.7.2.2.2.9-1、図 2.7.2.2.2.9-2 及び表 2.7.2.2.2.9-1）。NS-304 単独投与と比較してロピナビル・リトナビル配合錠併用投与では、セレキシパグの t_{max} は同様［中央値の差（90%信頼区間）：0.00（0.00～1.00）］であったが、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は約 2 倍［幾何平均値の比（90%信頼区間）：2.23（1.86～2.69）及び 2.07（1.67～2.58）］に増加した。セレキシパグの $t_{1/2}$ はロピナビル・リトナビル配合錠併用により 1.47 倍［幾何平均値の比（90%信頼区間）：1.47（1.17～1.84）］延長した（表 2.7.2.2.2.9-2）。

NS-304 単独投与及びロピナビル・リトナビル配合錠併用投与での MRE-269 の血漿中濃度推移は類似していた（図 2.7.2.2.2.9-3、図 2.7.2.2.2.9-4 及び表 2.7.2.2.2.9-1）。NS-304 単独投与と比較してロピナビル・リトナビル配合錠併用投与では、MRE-269 の t_{max}［中央値の差（90%信頼区間）：0.00（0.00～0.00）］及び $AUC_{0-\infty}$［幾何平均値の比（90%信頼区間）：1.08（0.91～1.28）］は同様であったが、C_{max} は約 1.3 倍［幾何平均値の比（90%信頼区間）：1.33（1.12～1.58）］であった。また、MRE-269 の $t_{1/2}$ はロピナビル・リトナビル配合錠併用により 35%短縮［幾何平均値の比（90%信頼区間）：0.65（0.54～0.78）］した（表 2.7.2.2.2.9-2）。

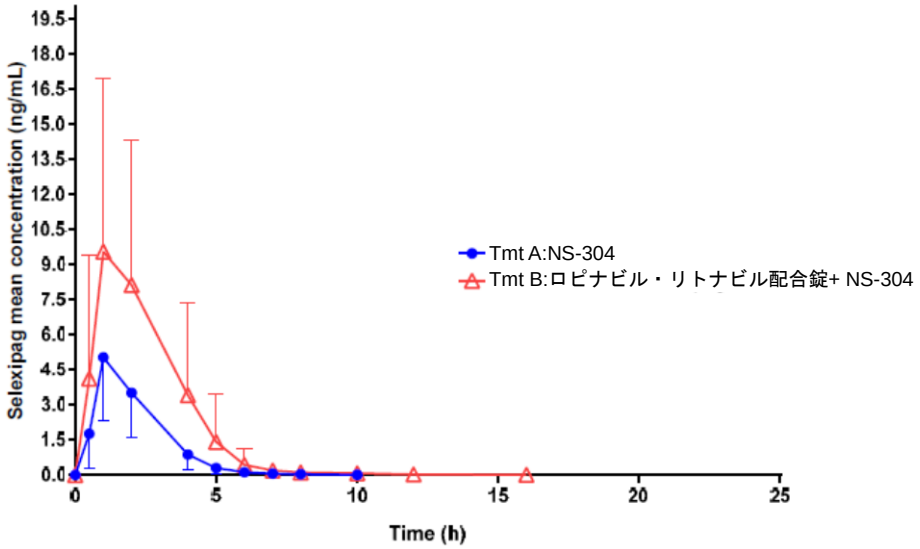


図 2.7.2.2.2.9-1 NS-304 単独投与又はロピナビル・リトナビル配合錠併用投与における セレキシパグ血漿中濃度の推移（AC-065-109 試験）

普通目盛、平均値±標準偏差（N=20）
Tmt A：NS-304 400 μg、Tmt B：ロピナビル・リトナビル配合錠 400/100 mg（1 日 2 回）+ NS-304 400 μg

［5.3.3.4-1 p.53 Figure 2 を引用］

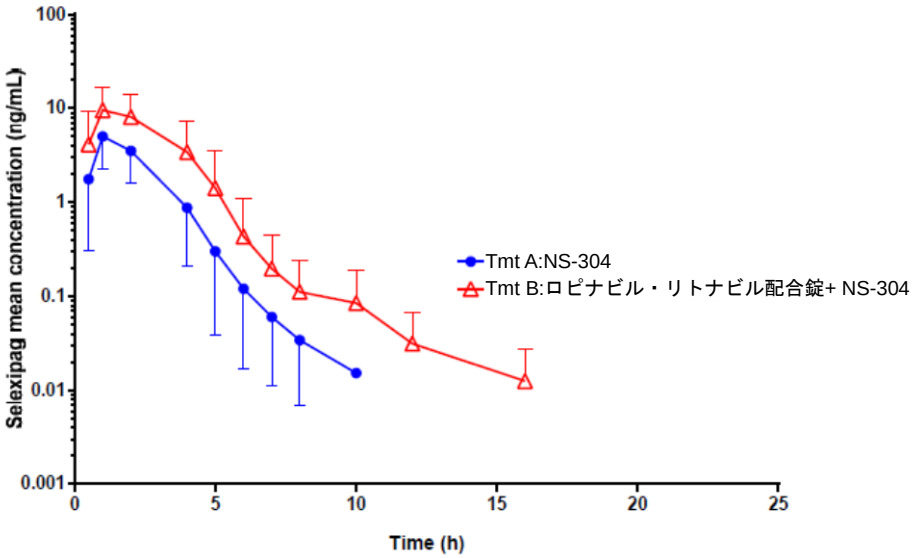


図 2.7.2.2.2.9-2 NS-304 単独投与又はロピナビル・リトナビル配合錠併用投与における セレキシパグ血漿中濃度の推移（AC-065-109 試験）

片対数目盛、平均値±標準偏差（N=20）
Tmt A：NS-304 400 μg、Tmt B：ロピナビル・リトナビル配合錠 400/100 mg（1 日 2 回）+ NS-304 400 μg

［5.3.3.4-1 p.54 Figure 2 を引用］

表 2.7.2.2.2.9-1 NS-304 単独投与又はロピナビル・リトナビル配合錠併用投与における セレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（AC-065-109 試験）

パラメータ			Treatment A	Treatment B
セレキシパグ	C_{max}（ng/mL）	N	20	20
		幾何平均値	4.709	9.749
		95%信頼区間	3.707～5.982	7.231～13.146
	$t_{1/2}$（hr）	N	20	20
		幾何平均値	1.593	2.338
		95%信頼区間	1.209～2.098	1.696～3.224
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	N	20	20
		幾何平均値	10.623	23.811
		95%信頼区間	8.521～13.243	17.643～32.135
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	N	20	20
		幾何平均値	10.682	23.871
		95%信頼区間	8.573～13.310	17.689～32.213
	t_{max}（hr）	N	20	20
		中央値	1.000	1.000
		最小値～最大値	1.00～2.00	0.50～5.00
MRE-269	C_{max}（ng/mL）	N	20	20
		幾何平均値	5.605	7.448
		95%信頼区間	4.810～6.532	5.965～9.300
	$t_{1/2}$（hr）	N	20	20
		幾何平均値	9.795	6.347
		95%信頼区間	7.807～12.290	5.197～7.752
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	N	20	20
		幾何平均値	30.667	33.131
		95%信頼区間	25.389～37.042	25.626～42.834
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	N	20	20
		幾何平均値	31.010	33.349
		95%信頼区間	25.686～37.437	25.817～43.079
	t_{max}（hr）	N	20	20
		中央値	2.000	2.000
		最小値～最大値	2.00～4.00	1.00～5.00

Treatment A：NS-304 400 μg、Treatment B：NS-304 400 μg+ロピナビル・リトナビル配合錠 400/100 mg

［5.3.3.4-1 p.55 Table 9、p.1144 Table B を改変］

表 2.7.2.2.2.9-2 NS-304 単独投与又はロピナビル・リトナビル配合錠併用投与における 薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び中央値の差（AC-065-109 試験）

パラメータ		セレキシパグ	MRE-269
C_{max}	N	20	20
	幾何平均値の比　B/A	2.0704	1.3288
	90%信頼区間	1.6632～2.5773	1.1209～ 1.5753
$t_{1/2}$	N	20	20
	幾何平均値の比　B/A	1.4682	0.6480
	90%信頼区間	1.1730～1.8375	0.5417～0.7752
AUC_{0-t}	N	20	20
	幾何平均値の比　B/A	2.2415	1.0803
	90%信頼区間	1.8620～2.6982	0.9123～1.2794
$AUC_{0-\infty}$	N	20	20
	幾何平均値の比　B/A	2.2346	1.0754
	90%信頼区間	1.8561～2.6904	0.9073～1.2748
t_{max}	N	20	20
	中央値の差　B-A	0.00	0.00
	90%信頼区間	0.00～1.00	0.00～0.00

Treatment A：NS-304 400 μg、Treatment B：NS-304 400 μg+ロピナビル・リトナビル配合錠 400/100 mg

［5.3.3.4-1 p.56 Table 10、p.1145 Table C を改変］

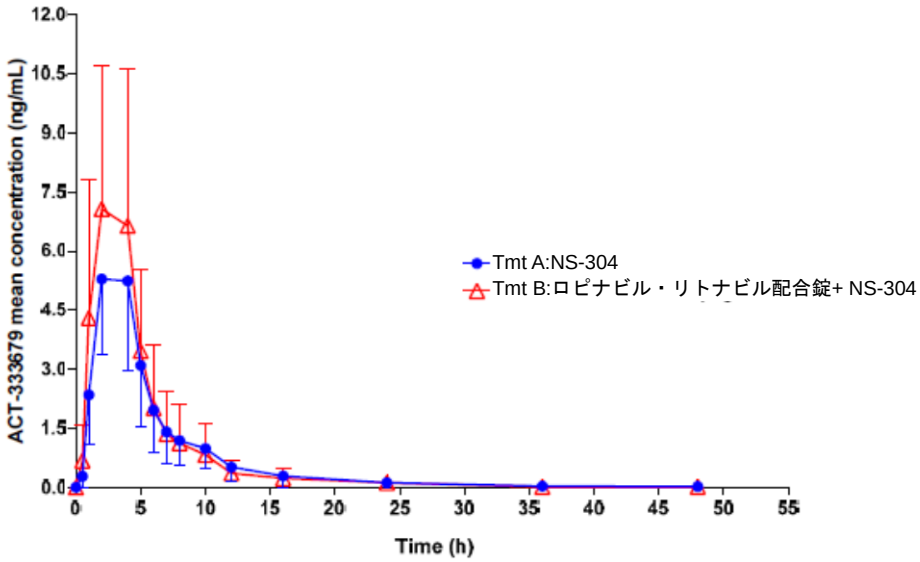


図 2.7.2.2.2.9-3 NS-304 単独投与又はロピナビル・リトナビル配合錠併用投与における MRE-269 の血漿中濃度推移（AC-065-109 試験）

普通目盛、平均値±標準偏差（N=20）

Tmt A：NS-304 400 μg、Tmt B：ロピナビル・リトナビル配合錠 400/100 mg（1 日 2 回）+ NS-304 400 μg

［5.3.3.4-1 p.58 Figure 3 を引用］

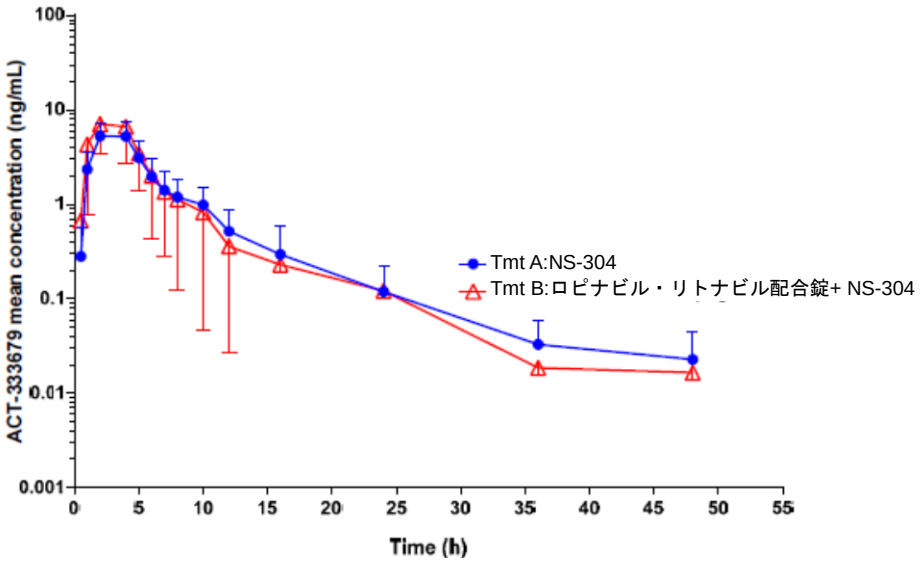


図 2.7.2.2.2.9-4 NS-304 単独投与又ロピナビル・リトナビル配合錠併用投与における MRE-269 の血漿中濃度推移（AC-065-109 試験）

片対数目盛、平均値±標準偏差（N=20）

Tmt A：NS-304 400 μg、Tmt B：ロピナビル・リトナビル配合錠 400/100 mg（1 日 2 回）+ NS-304 400 μg

［5.3.3.4-1 p.59 Figure 3 を引用］

2.7.2.2.2.10 海外第I相：健康成人男性における光安全性試験（試験番号AC-065-102）

（資料番号 5.3.4.1-1、評価資料）

外国人健康成人男性（Fitzpatrick skin type が II 及び III）52 例を対象に、NS-304 を 1 回 400 μg から 800 μg 又は 1200 μg まで漸増し（3 日ごとに 200 μg ずつ漸増）、1 日 2 回食後に反復経口投与後の光安全性及び薬物動態を、ランダム化、プラセボ及び陽性（シプロフロキサシン）対照、二重盲検（NS-304）、評価者盲検（全治療薬）、並行群間比較試験で検討した。Group A の 12 例は NS-304 を 1 回 800 μg まで漸増投与し、Group B の 16 例は NS-304 を 1 回 1200 μg まで漸増投与し、Group C の 12 例はプラセボを投与し、Group D の 12 例はシプロフロキサシン 1 回 500 mg を投与した。治験薬は Day 1 から投与し、Period 1～4（Day 1～12）は各々3 日間、Period 5（Day 13～17）は 5 日間投与し、紫外線 UV-A（320～400 nm）及び UV-B（290～320 nm）は、Day -3 及び Period 5 Day 3 の投与 4 時間後に照射した。

（1） 光安全性

紅斑スコアが 0.5（UV-A）及び 1.0（UV-B）となる最小照射量を MED とし、投与開始前の UV 照射後の最小照射量（ベースライン MED）と、投与期（投与 15～17 日目の投与 4 時間後）の UV 照射後の最小照射量（投与期 MED）を測定した。投与期照射でいずれの照射箇所でも皮膚反応を示さなかった場合は最大照射量を投与期 MED とし、5 箇所全てで反応を示した場合は、最小照射量を投与期 MED として補完した。このベースライン MED／投与期 MED を光毒性指数（PI）とし、UV-A 及び UV-B に対する PI 値を表 2.7.2.2.2.10-1 及び表 2.7.2.2.2.10-2 に示す。

UV-A 及び UV-B に対する PI 値は、NS-304 のいずれの用量群もプラセボ群及びシプロフロキサシン群と有意な差は認められなかった（P>0.05、Wilcoxon test）。

フルオロキノロン PI 指数分類に基づくと、プラセボ群及び NS-304 800 μg 群の UV-A 平均 PI 値 1.32 及び 1.34 は光毒性の可能性なし、NS-304 1200 μg 群及びシプロフロキサシン群の UV-A 平均 PI 値 1.64 及び 1.44 は軽度な光毒性の可能性ありに該当した。しかし、投与期 UV-A 照射を受けた 47 例中 21 例では照射により皮膚反応が認められず、保守的な補完方法により最大照射量を投与期 MED としているため、平均 PI 値が光毒性ありの判定側にシフトしていることが考えられた。UV-A に光過敏反応を示した被験者（UV-A PI 値>1.66）は、4 例（NS-304 800 μg 群 1 例、NS-304 1200 μg 群 2 例、シプロフロキサシン群 1 例）であり、NS-304 1200 μg 群の 1 例は UV-A PI 値 4.4 を示した（図 2.7.2.2.2.10-1）。

また、UV-B PI 平均値は 2.19～2.47 であり、PI 指数分類に基づくと、いずれの群も軽度な光毒性の可能性ありに該当した。UV-B PI 値の被験者間変動は、いずれの群でも大きく、変動係数（CV）は 54.99%～62.68%であった。UV-B に光過敏反応を示した被験者（UV-B PI 値>1.66）は 23 例認められたが、光過敏反応を示した被験者数に群間で差は認められなかった（図 2.7.2.2.2.10-2）。

陽性対照のシプロフロキサシン群では軽度な光毒性が認められたが、反応は明確ではなかった。その原因としては、UV 照射のタイミング（投与 4 時間後）とシプロフロキサシンの血漿中濃度の t_{max}（2 時間）が合っていないこと、照射に用いたデバイスがシプロフロキサシンの最大吸収波長である UV-A2（320-340 nm）に最適化されていなかったことなどが考えられた。

表 2.7.2.2.2.10-1 UV-Aに対するPI値（AC-065-102 試験）

UV-type		Group A NS-304 800 μg	Group B NS-304 1200 μg	Group C プラセボ	Group D シプロフロキサシン
UV-A	N	12	12	11	12
	Mean	1.343	1.644	1.321	1.436
	SD	0.226	0.948	0.139	0.266
	CV(%)	16.842	57.683	10.558	18.504
	P-Value（A vs C）	0.871			
	P-Value（A vs D）	0.370			
	P-Value（B vs C）		0.871		
	P-Value（B vs D）		0.604		
	P-Value（C vs D）			0.404	

P-Value ；Wilcoxon test による群間比較

［5.3.4.1-1 p.82 Table 16 及び Table 17 を改変］

表 2.7.2.2.2.10-2 UV-Bに対するPI値（AC-065-102 試験）

UV-type		Group A NS-304 800 μg	Group B NS-304 1200 μg	Group C プラセボ	Group D シプロフロキサシン
UV-B	N	12	12	11	12
	Mean	2.472	2.408	2.341	2.192
	SD	1.370	1.387	1.287	1.374
	CV(%)	55.444	57.592	54.990	62.679
	P-Value（A vs C）	0.916			
	P-Value（A vs D）	0.369			
	P-Value（B vs C）		0.638		
	P-Value（B vs D）		0.539		
	P-Value（C vs D）			0.192	

P-Value ；Wilcoxon test による群間比較

［5.3.4.1-1 p.84 Table 18 及び Table 19 を改変］

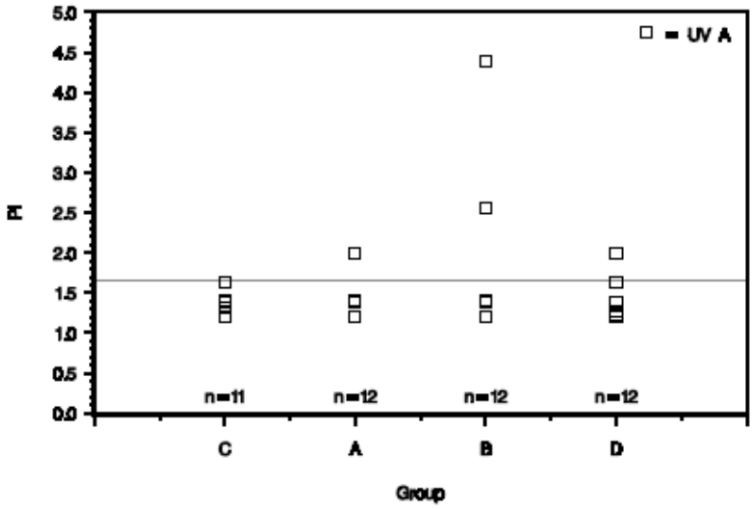


図 2.7.2.2.2.10-1 UV-Aに対する被験者ごとのPI値（AC-065-102 試験）

Group（C：プラセボ群、A：NS-304 800 μg 群、B：NS-304 1200 μg 群、D：シプロフロキサシン群）

［5.3.4.1-1 p.83 Figure 3 を引用］

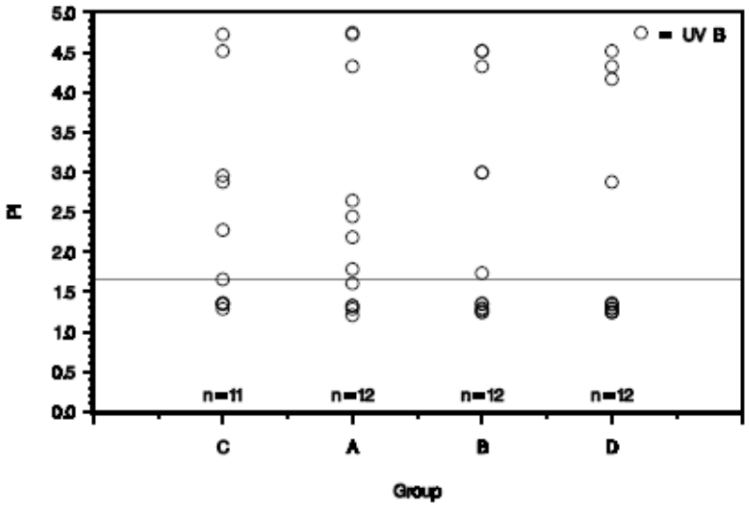


図 2.7.2.2.2.10-2 UV-Bに対する被験者ごとのPI値（AC-065-102 試験）
Group（C：プラセボ群、A：NS-304 800 μg 群、B：NS-304 1200 μg 群、D：シプロフロキサシン群）

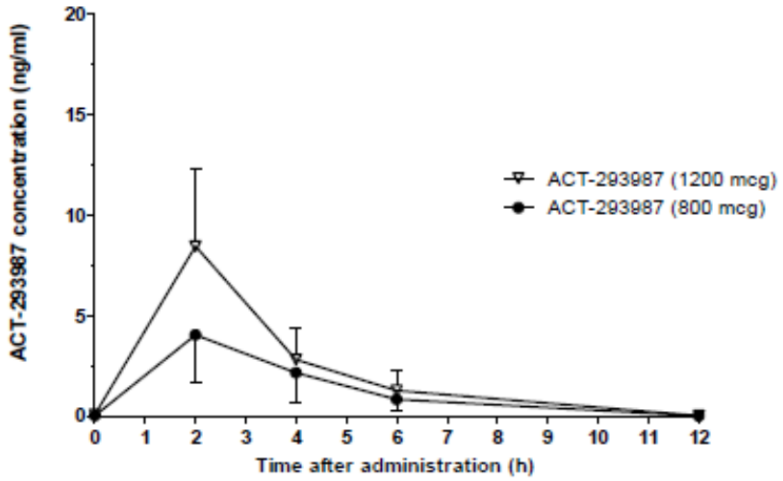
［5.3.4.1-1 p.85 Figure 4 を引用］

（2） 薬物動態

NS-304 1 回 800 μg 又は 1200 μg を 1 日 2 回反復投与後（Period 5 Day 3）のセレキシパグ及び MRE-269 血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.10-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.10-3 に示す。

セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} は、それぞれ 2 時間及び 4 時間であった。C_{max} 及び AUC_{τ} は、NS-304 800 μg 群と比較して 1200 μg 群で約 1.7 倍高かった。

セレキシパグ



MRE-269

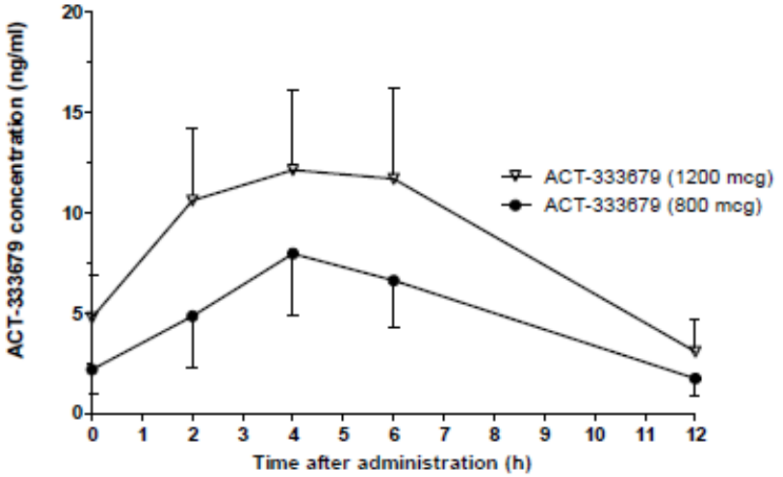


図 2.7.2.2.2.10-3 外国人健康成人男性にNS-304 1 回 800 μg又は 1200 μgを 1 日 2 回反復投与後（Period 5 Day 3）のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（AC-065-102 試験）
平均値及び標準偏差（N=12）

［5.3.4.1-1 p.87 Figure 5 を引用］

表 2.7.2.2.2.10-3 外国人健康成人男性にNS-304 1 回 800 μg又は 1200 μgを 1 日 2 回反復投与後（Period 5 Day 3）のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（AC-065-102 試験）

	Group	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 （95%信頼区間）	t_{max} (hr) 中央値 （最小値～最大値）	AUC_{τ} (ng·hr/mL) 幾何平均値 （95%信頼区間）
セレキシパグ	A（800 μg）	4.32 (3.22～5.81)	2.00 (2.00～6.00)	14.81 (11.34～19.34)
	B（1200 μg）	7.85 (6.14～10.03)	2.00 (2.00～2.00)	25.92 (20.17～33.31)
MRE-269	A（800 μg）	7.81 (6.25～9.75)	4.00 (4.00～6.00)	56.03 (43.99～71.36)
	B（1200 μg）	12.77 (10.70～15.25)	4.00 (2.00～6.00)	100.93 (81.48～125.02)

［5.3.4.1-1 p.88 Table 20 を改変］

（3） 薬力学

血漿中サブスタンス P 濃度は被験者間、来院間で大きく変動し、血漿中サブスタンス P 濃度及びベースライン値からの変化量に Group 間での違いは認められなかった（図 2.7.2.2.2.10-4）。

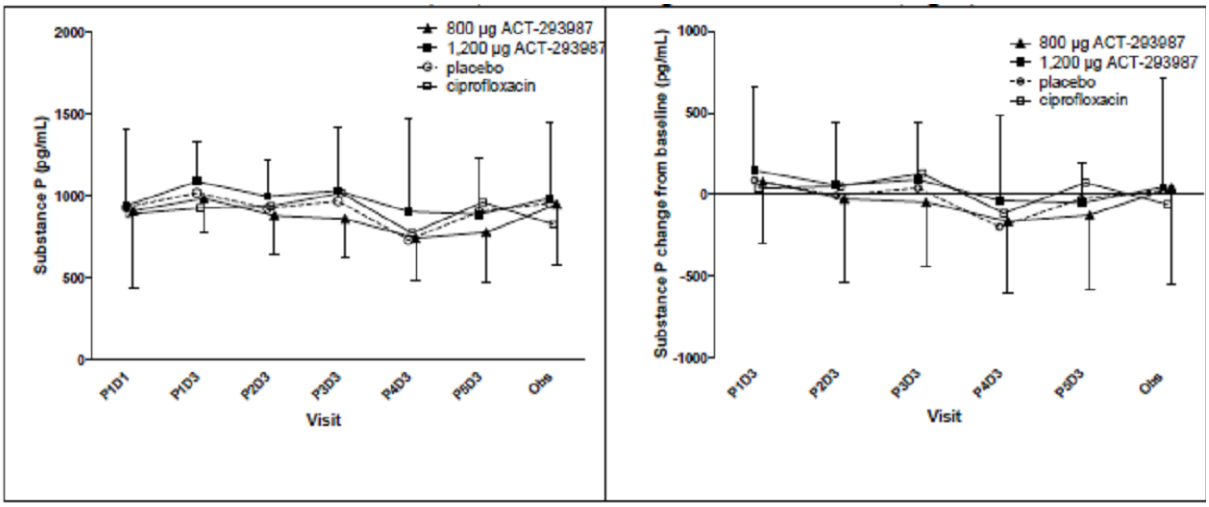


図 2.7.2.2.2.10-4 血漿中サブスタンスP濃度の推移（左図）及びベースラインからの変化量の推移（右図）（AC-065-102 試験）

ACT-293987：NS-304
平均値及び標準偏差
NS-304 群及びシプロフロキサシン群（N=12）、プラセボ群（N=11）

［5.3.4.1-1 p.90 Figure 7 を引用］

2.7.2.2.2.11 海外第I相：健康成人におけるQT/QTc評価試験（試験番号AC-065-106）

（資料番号 5.3.4.1-2、評価資料）

外国人健康成人 159 例［Treatment A（NS-304）91 例、Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）：68 例（モキシフロキサシン先行群及びプラセボ先行群で各 34 例）］を対象に、NS-304 を 1 日 2 回食後に反復経口投与後の補正 QT（QTc）間隔に及ぼす影響及び薬物動態を、ランダム化、プラセボ及び陽性（モキシフロキサシン）対照、二重盲検、並行群間比較（NS-304 及びモキシフロキサシン/プラセボ）、2 群 2 期クロスオーバー（モキシフロキサシン及びプラセボ）試験で検討した。NS-304 800 μg（又はプラセボ）の投与 3 日目（Day 11）、NS-304 1600 μg（又はプラセボ）の投与 3 日目（Day 23）、並びにモキシフロキサシン 400 mg（又はプラセボ）の単回投与時（Day 2 又は Day 24）の各測定時点のデータを用いて評価した。

（1） 薬力学（心臓力学）

NS-304 800 μg の投与 3 日目（Day 11）及び 1600 μg の投与 3 日目（Day 23）における被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcI 間隔）の平均値の経時変化、並びにモキシフロキサシン 400 mg の単回投与時（Day 2 又は Day 24）の ΔΔQTcI 間隔の平均値の経時変化を図 2.7.2.2.2.11-1 及び表 2.7.2.2.2.11-1 に示す。

NS-304 を投与した際の ΔΔQTcI 間隔（平均値）は、800 μg（Day 11）の投与 0.5 時間後に最高値 1.4 ms（90%信頼区間の上限値：3.9 ms）を、また、1600 μg（Day 23）の投与 2 時間後に最高値 -0.7 ms（90%信頼区間の上限値：2.1 ms）を示し、ΔΔQTcI 間隔（平均値）の 90%信頼区間の上限値は 10 ms を超えなかった。Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔も QTcI 間隔と同様の結果であった。したがって、NS-304 は QTc 間隔延長に関して陰性であると判断された。

また、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と ΔΔQTcI 間隔との関係を検討するために、線形混合効果モデルを用いて、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} の幾何平均値に対するそれぞれの ΔΔQTcI 間隔の平均値及び 95%信頼区間を推定した（図 2.7.2.2.2.11-2、図 2.7.2.2.2.11-3、表 2.7.2.2.2.11-2）。セレキシパグでは傾きが 0.0520 ms per ng/mL（P=0.3259）及び切片は-1.72 ms（P=0.0083）で、MRE-269 では傾きが-0.0374 ms per ng/mL（P=0.3410）及び切片は-1.22 ms（P=0.0720）であり、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度に依存した ΔΔQTcI 間隔の変化は認められなかった。

モキシフロキサシン 400 mg の投与 3 時間後に ΔΔQTcI 間隔は最高値 7.5 ms（90%信頼区間：4.8～10.2）を示したが、90%信頼区間の下限値が 5.0 ms を超えなかった。この原因として、健康成人にモキシフロキサシン 400 mg を投与した際の C_{max} は約 2900 ng/mL との報告[2)]があるが、本試験で得られたモキシフロキサシンの C_{max}（幾何平均値）は 1987 ng/mL で、血漿中濃度が予測より低かったことが考えられた。そこで、本試験における C_{max} を 2900 ng/mL として ΔΔQTcI 間隔の平均値及び 90%信頼区間の下限値を推定したところ、それぞれ 13.1 ms 及び 9.3 ms であり、90%信頼区間の下限値は 5.0 ms を超えていた。また、本試験におけるモキシフロキサシンの血漿中濃度（C_{max} の幾何平均値）と ΔΔQTcI 間隔との関係を線形混合効果モデルを用いて検討したところ、傾きは 0.0050 ms per ng/mL であり、既報[2)]における数値以上で、統計学的にも有意であった（P<0.0001）。したがって、本試験は分析感度を有すると判断した。

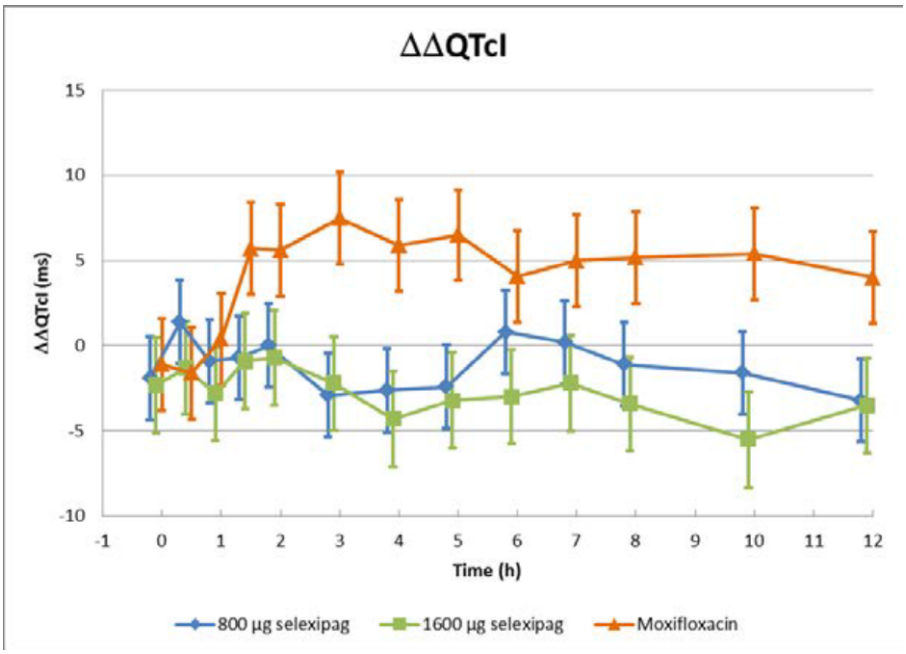


図 2.7.2.2.2.11-1 NS-304 1 回 800 及び 1600 µgを 1 日 2 回反復投与後、並びにモキシフロキサシン 400 mg単回投与後のΔΔQTcI間隔の経時変化（AC-065-106 試験）

平均値± 90%信頼区間
NS-304 800 µg（N=84）：Day 11
NS-304 1600 µg（N=58）：Day 23
モキシフロキサシン（N=66）：Day 2 又は 24

［5.3.4.1-2 p.78 Figure 9 を引用］

表 2.7.2.2.2.11-1 NS-304 1 回 800 及び 1600 µgを 1 日 2 回反復投与後、並びにモキシフロキサシン 400 mg単回投与後のΔΔQTcI間隔の経時変化（AC-065-106 試験）

時間（hr）	NS-304 800 µg（N=84）（ms）		NS-304 1600 µg（N=58）（ms）		モキシフロキサシン（N=66）（ms）	
	Mean ± SE	90%CI	Mean ± SE	90%CI	Mean ± SE	90%CI
0	-1.9 ± 1.5	-4.3～0.6	-2.3 ± 1.7	-5.1～0.5	-1.1 ± 1.6	-3.8～1.6
0.5	1.4 ± 1.5	-1.0～3.9	-1.3 ± 1.7	-4.0～1.5	-1.6 ± 1.6	-4.3～1.1
1	-0.9 ± 1.5	-3.4～1.5	-2.8 ± 1.7	-5.6～-0.1	0.4 ± 1.6	-2.3～3.1
1.5	-0.7 ± 1.5	-3.1～1.8	-0.9 ± 1.7	-3.7～1.9	5.7 ± 1.6	3.0～8.4
2	0.0 ± 1.5	-2.4～2.5	-0.7 ± 1.7	-3.5～2.1	5.6 ± 1.6	2.9～8.3
3	-2.9 ± 1.5	-5.3～-0.4	-2.2 ± 1.7	-4.9～0.6	7.5 ± 1.6	4.8～10.2
4	-2.6 ± 1.5	-5.0～-0.1	-4.3 ± 1.7	-7.1～-1.5	5.9 ± 1.6	3.2～8.6
5	-2.4 ± 1.5	-4.8～0.1	-3.2 ± 1.7	-6.0～-0.4	6.5 ± 1.6	3.9～9.2
6	0.8 ± 1.5	-1.7～3.2	-3.0 ± 1.7	-5.8～-0.3	4.1 ± 1.7	1.4～6.8
7	0.2 ± 1.5	-2.2～2.7	-2.2 ± 1.7	-5.0～0.6	5.0 ± 1.6	2.3～7.7
8	-1.1 ± 1.5	-3.6～1.3	-3.4 ± 1.7	-6.1～-0.6	5.2 ± 1.6	2.5～7.9
10	-1.6 ± 1.5	-4.0～0.9	-5.5 ± 1.7	-8.3～-2.7	5.4 ± 1.6	2.7～8.1
12	-3.2 ± 1.5	-5.6～-0.7	-3.5 ± 1.7	-6.3～-0.7	4.0 ± 1.6	1.3～6.7

NS-304 800 µg：Day 11、NS-304 1600 µg：Day 23、モキシフロキサシン：Day 2 又は 24

［5.3.4.1-2 p.171 Table 15.3.4B を引用］

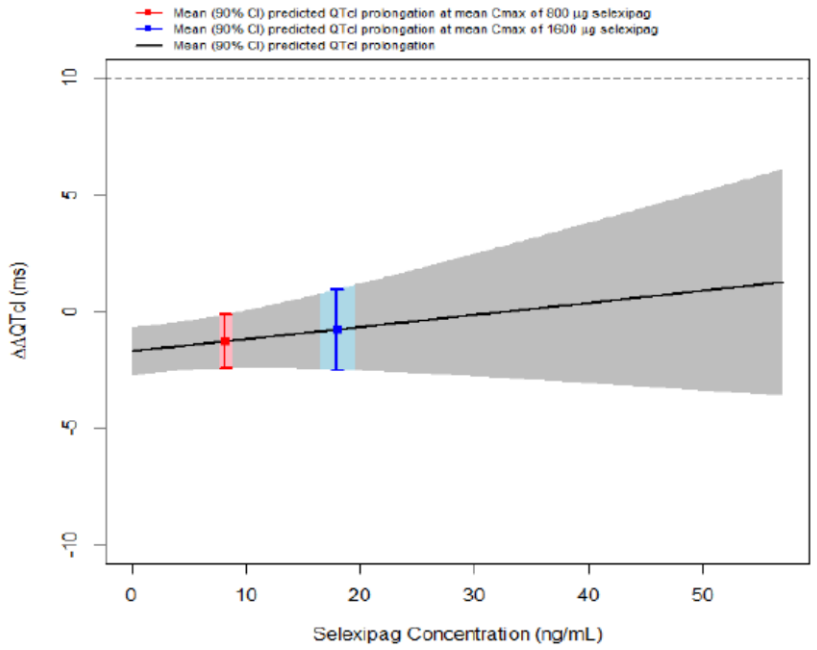


図 2.7.2.2.2.11-2 NS-304 1 回 800 及び 1600 µgを 1 日 2 回反復投与後のセレキシパグの血漿中濃度（C_{max}の幾何平均値）に対するΔΔQTcI間隔の推定平均値（AC-065-106 試験）

黒色の実線及び灰色部分：ΔΔQTcI 間隔の平均値及び 90%信頼区間

ピンク色部分及び水色部分：C_{max} の 90%信頼区間における ΔΔQTcI 間隔の 90%信頼区間

［5.3.4.1-2 p.88 Figure 18 を引用］

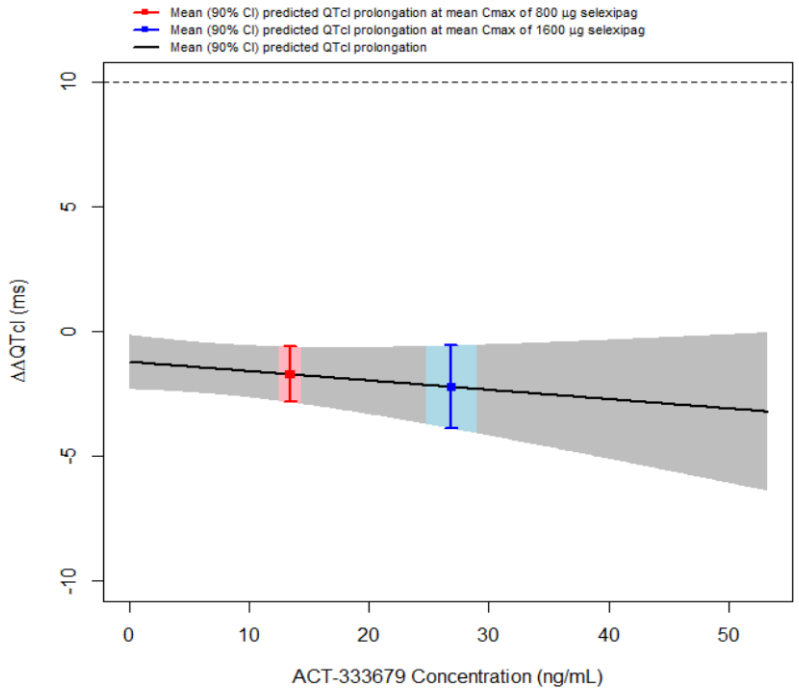


図 2.7.2.2.2.11-3 NS-304 1 回 800 及び 1600 µgを 1 日 2 回反復投与後のMRE-269 の血漿中濃度（C_{max}の幾何平均値）に対するΔΔQTcI間隔の推定平均値（AC-065-106 試験）

黒色の実線及び灰色部分：ΔΔQTcI 間隔の平均値及び 90%信頼区間

ピンク色部分及び水色部分：C_{max} の 90%信頼区間における ΔΔQTcI 間隔の 90%信頼区間

［5.3.4.1-2 p.90 Figure 19 を引用］

表 2.7.2.2.2.11-2 セレキシパグ、MRE-269 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度（C_{max}の幾何平均値）に対するΔΔQTcI間隔の推定平均値（AC-065-106 試験）

	1 回投与量	C_{max} の幾何平均値（ng/mL）（90%信頼区間）	ΔΔQTcI 間隔の推定平均値（ms）（90%信頼区間）
セレキシパグ	800 µg	8.20（7.57～8.89）	−1.29（−2.47～−0.11）
	1600 µg	17.98（16.32～19.82）	−0.78（−2.54～0.97）
MRE-269	800 µg	13.44（12.45～14.51）	−1.72（−2.85～−0.59）
	1600 µg	26.86（24.71～29.19）	−2.22（−3.90～−0.54）
モキシフロキサシン	400 mg	1978（1863～2101）	8.50（5.61～11.39）

［5.3.4.1-2 p.87 Table 17、p.89 Table 19、p.91 Table 21 を改変］

QTcI 間隔の絶対値及び QTcI 間隔のベースラインからの変化量についてカテゴリカル解析を行った結果、NS-304 群で 480 ms を超える QTcI 間隔及び 30 ms を超える QTcI 間隔のベースラインからの増加は認められなかった（2.7.6.11.4.1（2）項参照）。

NS-304 群では心拍数（HR）のベースラインからの変化量（ΔHR）がプラセボ群と比較して増加する傾向が認められた。また、プラセボで補正した ΔHR（ΔΔHR）の平均値は、投与 1.5～3 時間後で、NS-304 800 µg 群では 6.6～7.3 bpm、NS-304 1600 µg 群では 8.5～10.0 bpm であった（2.7.6.11.4.3 項参照）。

投与期間中に認められた T 波の形態変化（二相性、平坦、陰性）は少なく、群間で明確な差は認められなかった（2.7.6.11.4.4 項参照）。

（2） 薬物動態

投与期間中（Day 5～23）のセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度（平均値）推移を図 2.7.2.2.2.11-4 に示す。また、Day 11（NS-304 800 µg の投与 3 日目）及び Day 23（NS-304 1600 µg の投与 3 日目）におけるセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.11-3 に示す。

セレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度（投与前）が低いことから、NS-304 投与による蓄積性はほとんどないことが示された。また、セレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度推移から、Day 11（NS-304 800 µg の投与 3 日目）及び Day 23（NS-304 1600 µg の投与 3 日目）にはほぼ定常状態に達していることが示された。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度は、Day 11 及び Day 23 のいずれにおいても、それぞれ投与 2 時間後及び 4 時間後に最高値に達した。Day 11 と比較して Day 23 では投与量の 2 倍の増加に伴い、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} も約 2 倍増加した。Day 11 及び Day 23 のセレキシパグの曝露量（AUC_{τ}）と比較して、MRE-269 の曝露量は約 3.1～3.5 倍高かった。

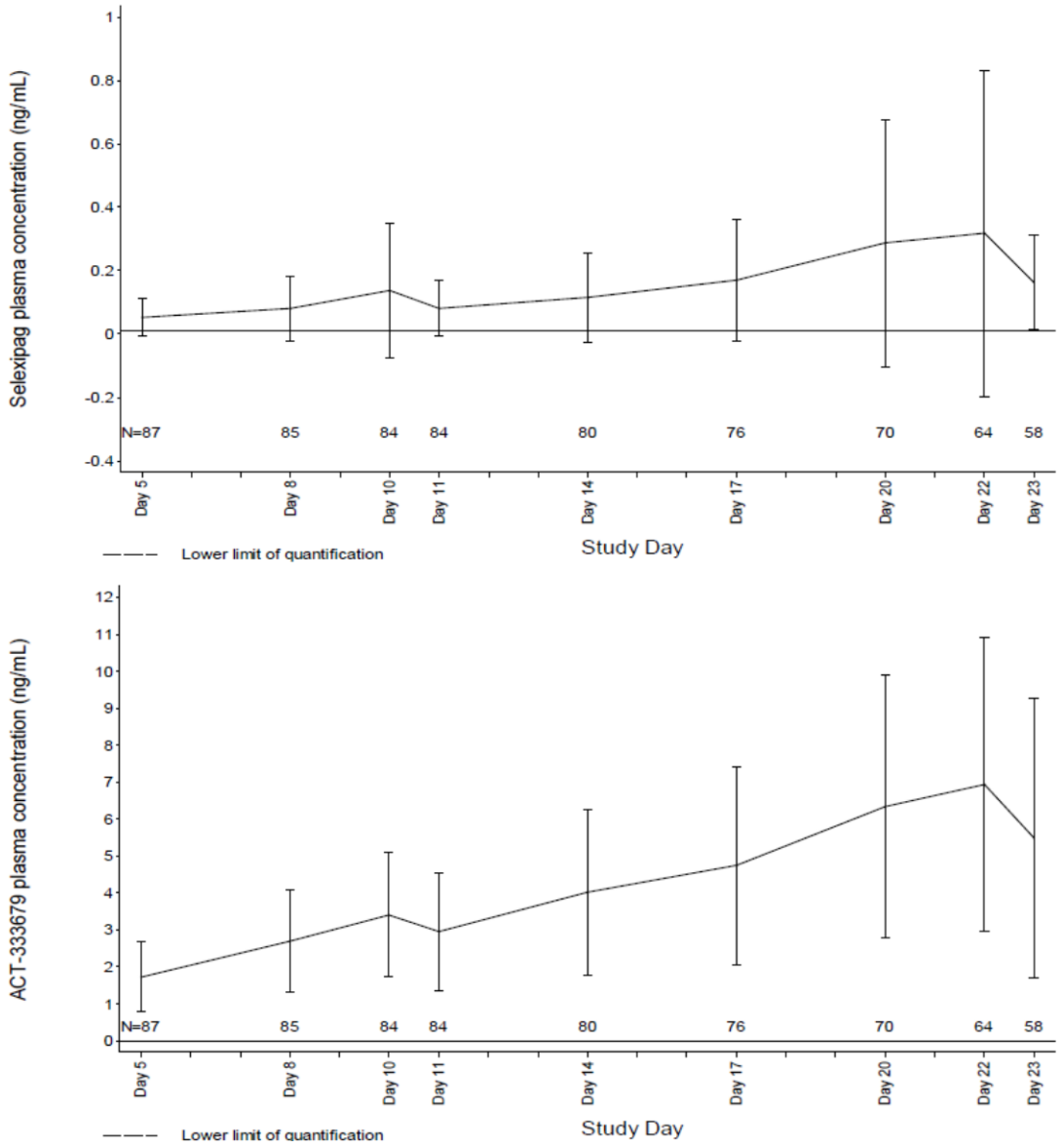


図 2.7.2.2.2.11-4 反復投与期間中（Day 5～23）におけるセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中トラフ濃度推移（AC-065-106 試験）

上図：セレキシパグ、下図：MRE-269
平均値±標準偏差
Day 5：400 μg、Day 6～8：600 μg、Day 9～11：800 μg、Day 12～14：1000 μg、Day 15～17：1200 μg、Day 18～20：1400 μg、Day 21～23：1600 μg

［5.3.4.1-2 p.96 Figure 21 を引用］

表 2.7.2.2.2.11-3 Day 11（NS-304 800 μgの投与 3 日目）及びDay 23（NS-304 1600 μgの投与 3 日目）のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（AC-065-106 試験）

	Day	N	t_{max}（hr） 中央値 （範囲）	C_{max}（ng/mL） 幾何平均値 （95%CI）	AUC_{τ}（ng·hr/mL） 幾何平均値 （95%CI）
セレキシパグ	11	84	2.00（0.500～4.00）	8.20（7.45～9.03）	20.1（18.3～22.1）
	23	58	2.00（0.500～4.00）	18.0（16.0～20.2）	44.0（39.7～48.8）
MRE-269	11	84	4.00（1.50～6.00）	13.4（12.3～14.7）	69.3（63.3～76.0）
	23	58	4.00（2.00～5.00）	26.9（24.3～29.7）	138（124～154）

［5.3.4.1-2 p.97 Table 22 及び Table 23 を改変］

Day 11（NS-304 800 µg の投与 3 日目）及び Day 23（NS-304 1600 µg の投与 3 日目）における性別のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.2.2.2.11-5 及び図 2.7.2.2.2.11-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.11-4 に示す。

Day 23（NS-304 1600 µg の投与 3 日目）において、男性と比較して女性では、セレキシパグの C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ 1.14 倍及び 1.21 倍高く、MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ 1.28 倍及び 1.32 倍高かった。セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度及び曝露量は、男性と比較して女性で高い傾向が認められ、Day 11（NS-304 800 µg の投与 3 日目）も同様であった。

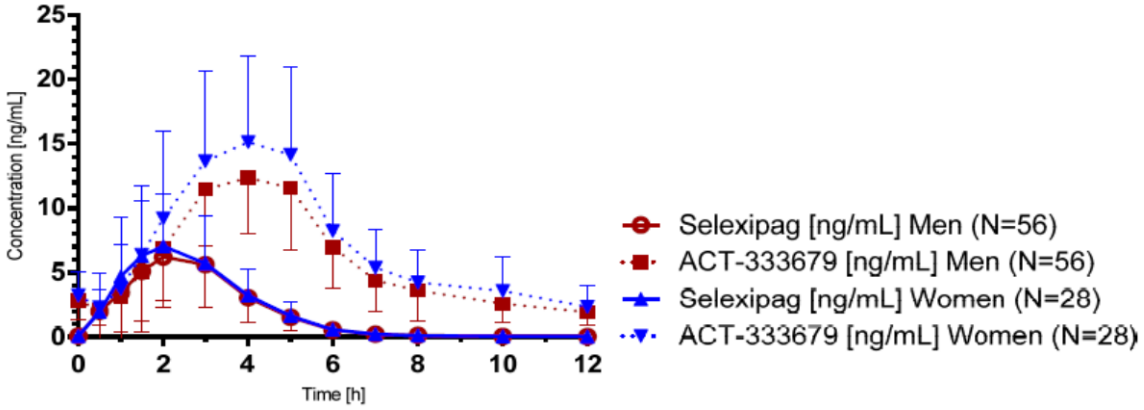


図 2.7.2.2.2.11-5 Day 11（NS-304 800 µgの投与 3 日目）における性別のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移（AC-065-106 試験）

ACT-333679：MRE-269
平均値±標準偏差

［5.3.4.1-2 p.100 Figure 26 を引用］

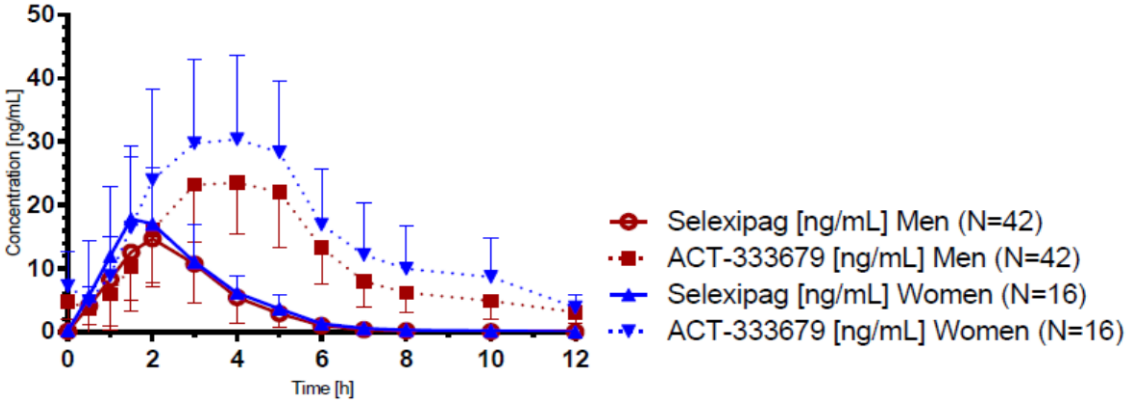


図 2.7.2.2.2.11-6 Day 23（NS-304 1600 µgの投与 3 日目）における性別のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移（AC-065-106 試験）

ACT-333679：MRE-269
平均値±標準偏差

［5.3.4.1-2 p.100 Figure 27 を引用］

表 2.7.2.2.2.11-4 Day 11（NS-304 800 μgの投与 3 日目）及びDay 23（NS-304 1600 μgの投与 3 日目）における性別のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（AC-065-106 試験）

		セレキシパグ			MRE-269		
		C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (95%信頼区間)	t_{max} (hr) 中央値 (範囲)	AUC_{τ} (ng·hr/mL) 幾何平均値 (95%信頼区間)	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (95%信頼区間)	t_{max} (hr) 中央値 (範囲)	AUC_{τ} (ng·hr/mL) 幾何平均値 (95%信頼区間)
NS-304 800 μg（Day 11）	男性 (N=56)	8.1 (7.2～9.1)	2.0 (0.5～4.0)	19.5 (17.4～22.0)	12.7 (11.4～14.1)	4.0 (1.5～6.0)	65.5 (59.1～72.6)
	女性 (N=28)	8.5 (7.1～10.0)	2.0 (0.5～4.0)	21.4 (18.1～25.4)	15.2 (12.7～18.1)	4.0 (2.0～5.0)	77.6 (64.5～93.4)
NS-304 1600 μg（Day 23）	男性 (N=42)	17.3 (15.2～19.8)	2.0 (0.5～4.0)	41.8 (37.2～47.0)	25.1 (22.5～28)	4.0 (2.0～5.0)	127.8 (114.4～142.8)
	女性 (N=16)	19.8 (15.4～25.5)	1.5 (0.5～3.0)	50.4 (40.3～63.1)	32.1 (26.0～39.7)	4.0 (2.0～5.0)	168.4 (128.2～221.3)

［5.3.4.1-2 p.101 Table 25、p.9875 Table 37 を改変］

2.7.2.2.3 薬物動態及び薬力学のデータを収集した第II相及び第III相試験の要約

2.7.2.2.3.1 国内第II相：PAH患者を対象としたオープンラベル試験（試験番号AC-065A201）

（資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

日本人 PAH 患者 37 例を対象に、NS-304 の用量を 1 回 200 μg から最大 1600 μg まで漸増し、患者ごとの維持用量（1 回 200～1600 μg）を 1 日 2 回食後に反復経口投与したときの薬物動態をオープンラベル試験で検討した。用量調節期［Day 1～Week 12（± 1 week）］では NS-304 の用量を漸増し、用量維持期［Week 12（± 1 week）～Week 16（± 1 week）］及び長期投与期［Week 16（± 1 week）～Week 192（± 1 week）］では患者ごとの維持用量を投与した。

NS-304 200 μg を単回投与後（Day 1）又は NS-304 200～1600 μg を反復投与後（Week 16）のセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.1-1 に示す。

NS-304 200 μg を単回投与したとき、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} はそれぞれ 2.8 時間及び 3.6 時間であった。

NS-304 200～1600 μg を 1 日 2 回反復投与したとき、Week 16 でのセレキシパグの t_{max} は 2.5～4.0 時間、MRE-269 の t_{max} は 1.9～4.0 時間であった。セレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 2.60～54.0 ng·hr/mL 及び 14.3～136 ng·hr/mL であった。

セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は用量の増加に伴って増加した。用量比例性についてパワーモデルで解析した結果、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ のいずれも傾きの 95%信頼区間は 1 を含むこと、さらに、直線回帰分析でも、いずれも切片の 95%信頼区間は 0 を含んでいることから、用量比例性が確認された（表 2.7.2.2.3.1-2 及び表 2.7.2.2.3.1-3）。

表 2.7.2.2.3.1-1 日本人PAH患者にNS-304 200 μg単回投与後（Day 1）及び 1 回 200～1600 μg 反復投与後（Week 16）のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（AC-065A201 試験）

		1 回投与量 (μg)	N	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	C_{trough} (ng/mL)
セレキシパグ	単回	200	37	2.82 ± 0.63	2.52 ± 2.74	7.57 ± 7.98 [a]	—
	反復	200	1	2.50	1.12	2.60	0
		400	2	2.50	3.33	7.91	0.0557
		600	5	2.80 ± 0.67	4.73 ± 6.28	16.0 ± 13.3 [b]	0.101 ± 0.172
		800	6	3.00 ± 0.77	8.84 ± 5.03	33.7 ± 24.6 [c]	0.0908 ± 0.1208
		1000	6	3.58 ± 1.39	6.67 ± 3.44	27.3 ± 13.4	1.33 ± 2.56
		1200	3	2.50 ± 0.00	12.5 ± 5.8	44.1 [d]	0.0803 [d]
		1400	2	4.00	10.3	37.7	0.139
		1600	7	3.00 ± 1.32	16.9 ± 6.8	54.0 ± 21.3	0.164 ± 0.219
MRE-269	単回	200	37	3.55 ± 1.37	2.81 ± 1.29	11.6 ± 4.9 [e]	—
	反復	200	1	4.00	3.17	14.3	0.371
		400	2	2.50	11.7	37.7	1.39
		600	5	3.20 ± 1.57	8.15 ± 5.59	35.5 ± 22.5	1.98 ± 1.99
		800	7	3.36 ± 2.44	13.8 ± 9.0	59.3 ± 43.2 [f]	2.69 ± 3.37 [f]
		1000	6	1.92 ± 1.59	12.7 ± 6.1	65.8 ± 40.7	6.55 ± 8.97
		1200	3	4.00 ± 0.00	19.7 ± 10.6	86.8 ± 40.8	2.38 ± 1.20
		1400	2	4.00	21.7	111	5.95
		1600	7	3.71 ± 2.02	28.8 ± 14.8	136 ± 73	5.25 ± 3.90

平均値±標準偏差、－：算出不可
a：N=36、b：N=4、c：N=5、d：N=2、e：N=36、f：N=6

［5.3.5.2-1 p.123 表 25 を引用］

表 2.7.2.2.3.1-2 日本人PAH患者にNS-304 を反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の C_{max}及びAUC_{0-t}におけるパワーモデルによる用量比例性の解析結果（AC-065A201 試験）

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	1.32408	0.76229	1.88588
	AUC_{0-t}	1.34191	0.86528	1.81854
MRE-269	C_{max}	1.04282	0.35695	1.72869
	AUC_{0-t}	1.15389	0.43837	1.86940

［5.3.5.2-1 p.369 表 108 を引用］

表 2.7.2.2.3.1-3 日本人PAH患者にNS-304 を反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の C_{max}及びAUC_{0-t}における直線回帰分析による用量比例性の解析結果（AC-065A201 試験）

	パラメータ	切片	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	-1.55539	-6.60667	3.4959
	AUC_{0-t}	-2.74105	-20.53559	15.05348
MRE-269	C_{max}	-1.13070	-9.86502	7.60363
	AUC_{0-t}	-14.67737	-57.99429	28.63954

［5.3.5.2-1 p.369 表 109 を引用］

2.7.2.2.3.2 海外第II相：PAH患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験番号 NS-304/-02）

（資料番号 5.3.5.1-1、評価資料）

外国人 PAH 患者 43 例（NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例）を対象に、NS-304 1 回 200 μg から最大 800 μg まで 200 μg ずつ漸増し、Day 35 までに決定した患者ごとの維持用量（1 回 200～800 μg）を 1 日 2 回食後に反復経口投与後の薬物動態を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験で検討した。

NS-304 を投与した 33 例のうち、Week 5（患者ごとの維持用量決定）時点の薬物動態は 21 例（男性 4 例、女性 17 例）が解析可能で、Week 17（主要評価）時点の薬物動態は 19 例（男性 4 例、女性 15 例）が解析可能であった。

NS-304 1 回 200、400、600、800 μg を 1 日 2 回反復投与後の Week 5 及び Week 17 時点におけるセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.2-1 に示す。

Week 5 及び Week 17 時点のセレキシパグの t_{max} の中央値は 2.5 時間であり、MRE-269 の t_{max} の中央値は 2.5～4 時間であった。Week 5 及び Week 17 時点の MRE-269 の $AUC_{0\text{-}8hr}$ の幾何平均値は、600 及び 800 μg 群ではセレキシパグの $AUC_{0\text{-}8hr}$ より約 3～4 倍高く、400 μg 群では 6～7 倍高く、200 μg 群では 7～8 倍高かった。400 μg 群の 4 例から算出した MRE-269 の $AUC_{0\text{-}8hr}$ は高く、これは主として 1 例（被験者番号 3/3）に起因し、この患者の Week 5 及び Week 17 時点の MRE-269 の $AUC_{0\text{-}8hr}$ はセレキシパグの $AUC_{0\text{-}8hr}$ のそれぞれ 13 倍及び 9 倍であった。この 1 例を除いた残りの 3 例の解析では、Week 5 及び Week 17 時点の MRE-269 の $AUC_{0\text{-}8hr}$ の平均値はセレキシパグの $AUC_{0\text{-}8hr}$ の約 5 倍であった。200 μg 群は解析可能症例数が少なく比較できなかった（Week 5 時点 2 例、Week 17 時点 1 例）。

400、600 及び 800 μg 群の Week 5 及び Week 17 時点の両時点におけるセレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0\text{-}8hr}$ の平均値は、用量群内及び群間で同様の範囲の値であった（ただし、600 μg 群の Week 5 時点のセレキシパグの $AUC_{0\text{-}8hr}$ の平均値は除く。600 μg 群の Week 5 の値は 400 及び 800 μg 群より約 3 倍高かった）。200 μg 群のセレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0\text{-}8hr}$ は、400 μg 群の 1/3 以下であった。

表 2.7.2.2.3.2-1　外国人PAH患者にNS-304 1 回 200、400、600、800 μgを 1 日 2 回反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ（NS-304/-02 試験）

1 回投与量	Week	N	セレキシパグ			MRE-269		
			C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	$AUC_{0\text{-}8hr}$ [a] (ng·hr/mL)	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	$AUC_{0\text{-}8hr}$ [a] (ng·hr/mL)
200 μg	5	2	0.72 (0.043, 12.0)	2.5 (2.5-2.5)	2.3 (0.11, 47.4)	3.4 (0.094, 120)	3.2 (2.5-4.0)	17.9 (1.2, 257)
	17	1	0.84 (NA, NA)	2.5 (2.5-2.5)	2.4 (NA, NA)	3.3 (NA, NA)	2.5 (2.5-2.5)	16.5 (NA, NA)
400 μg	5	4	3.1 (1.9, 5.0)	2.5 (2.5-2.5)	8.4 (4.9, 14.4)	11.9 (4.7, 30.1)	2.5 (2.5-4.0)	56.8 (17.0, 189)
	17	4	3.5 (1.1, 11.8)	2.5 (2.5-2.5)	9.0 (2.6, 32.0)	11.6 (2.7, 50.6)	2.5 (2.5-4.0)	51.5 (9.1, 290)
600 μg	5	7	9.9 (5.1, 19.2)	2.5 (2.5-2.5)	29.5 (15.4, 56.4)	15.4 (9.8, 24.2)	4.0 (2.5-6.0)	69.8 (44.8, 109)
	17	7	4.0 (1.4, 11.6)	2.5 (2.5-2.5)	11.3 (4.1, 31.1)	9.8 (6.2, 15.3)	2.5 (2.5-4.0)	45.8 (30.5, 68.8)
800 μg	5	8	4.3 (2.3, 8.0)	2.5 (2.5-2.5)	10.8 (5.6, 21.0)	11.5 (8.7, 15.2)	2.5 (2.5-2.5)	46.1 (32.1, 66.2)
	17	7	4.9 (1.8, 13.4)	2.5 (2.5-2.9)	12.3 (4.5, 33.9)	12.8 (8.6, 19.0)	2.5 (2.5-4.0)	50.6 (33.1, 77.2)

NA =評価不能
a：幾何平均値（95%信頼区間）
b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.5.1-1 p.92 Table 13 を引用］

2.7.2.2.3.3　海外第III相：PAH患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験番号 AC-065A302）

（資料番号 5.3.5.1-2、評価資料）

外国人 PAH 患者 1156 例（NS-304 群 574 例、プラセボ群 582 例）を対象に、NS-304 を 1 回 200 μg から 1 週間に 200 μg ずつ漸増し、Week 12 までに決定した患者ごとの維持用量（1 回 200～1600 μg）を 1 日 2 回食後に反復経口投与したときの薬物動態を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験により検討した。

Visit 4（Week 16）、Visit 5（Month 6）及び Visit 6（Month 12）におけるセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度を表 2.7.2.2.3.3-1 に示す。用量の増加に伴って、セレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度は上昇することが認められた。Week 16 のセレキシパグのトラフ血漿中濃度（平均値）は、200 μg 1 日 2 回投与による 0.0 ng/mL（95%信頼区間：0.0～0.1）～1600 μg 1 日 2 回投与による 0.7 ng/mL（95%信頼区間：0.1～1.2）であった。Week 16 の MRE-269 のトラフ血漿中濃度（平均値）は NS-304 の用量の増加に伴って上昇し、200 μg 1 日 2 回投与による 1.4 ng/mL（95%信頼区間：0.9～1.8）～1600 μg 1 日 2 回投与による 8.4 ng/mL（95%信頼区間：6.8～10.0）であった。Visit 4（Week 16）、Visit 5（Month 6）、Visit 6（Month 12）の間で、トラフ血漿中濃度において変化が認められなかったことから、用量維持期間中は定常状態であったことが示唆された。

表 2.7.2.2.3.3-1 セレキシパグ及びMRE-269 のトラフ血漿中濃度（AC-065A302 試験）

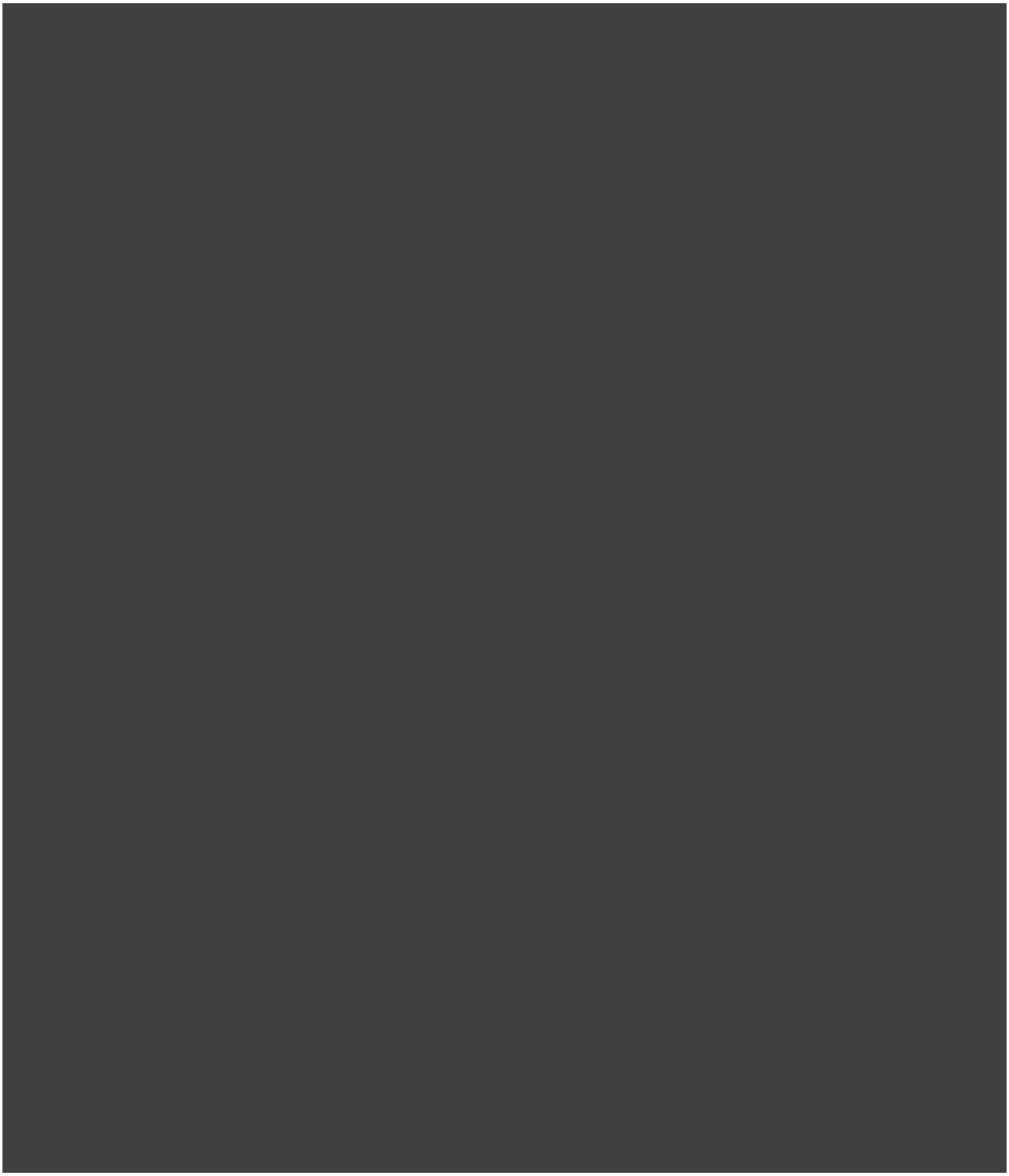
Visit 4（Week 16）									
	1 回投与量 [a]	200 μg	400 μg	600 μg	800 μg	1000 μg	1200 μg	1400 μg	1600 μg
セレキシパグ	N	32	48	50	62	33	37	46	149
	平均値	0.0	0.1	0.2	0.2	0.2	0.5	0.4	0.7
	95%信頼区間	0.0～0.1	0.0～0.1	0.0～0.4	0.1～0.3	0.1～0.4	0.2～0.8	0.1～0.8	0.1～1.2
MRE-269	N	32	48	50	62	33	38	46	151
	平均値	1.4	2.4	3.4	4.2	5.8	6.8	8.0	8.4
	95%信頼区間	0.9～1.8	1.4～3.4	2.5～4.2	3.3～5.0	4.4～7.2	5.0～8.6	5.5～10.4	6.8～10.0
Visit 5（Month 6）									
	1 回投与量 [a]	200 μg	400 μg	600 μg	800 μg	1000 μg	1200 μg	1400 μg	1600 μg
セレキシパグ	N	28	42	52	63	27	33	39	138
	平均値	0.2	0.1	0.4	0.3	2.0	0.8	0.5	0.6
	95%信頼区間	0.0～0.4	0.0～0.3	0.1～0.8	0.1～0.5	-0.6～4.7	0.3～1.2	-0.2～1.2	0.0～1.2
MRE-269	N	29	42	52	63	27	35	39	139
	平均値	1.7	2.3	3.4	4.0	6.1	7.7	8.1	7.8
	95%信頼区間	0.3～3.1	1.7～3.0	2.5～4.3	3.1～4.9	3.0～9.2	5.5～9.8	5.1～11.0	6.3～9.2
Visit 6（Month 12）									
	1 回投与量 [a]	200 μg	400 μg	600 μg	800 μg	1000 μg	1200 μg	1400 μg	1600 μg
セレキシパグ	N	26	38	40	48	21	25	29	109
	平均値	0.2	0.1	0.2	0.4	0.1	2.1	2.4	0.4
	95%信頼区間	-0.1～0.4	0.0～0.2	0.0～0.4	0.0～0.8	0.0～0.2	-0.3～4.5	-1.6～6.5	0.2～0.7
MRE-269	N	26	38	40	48	21	25	29	110
	平均値	1.3	2.5	2.7	3.6	4.6	6.0	9.3	7.1
	95%信頼区間	0.7～2.0	1.3～3.6	1.8～3.7	2.7～4.6	2.1～7.0	3.9～8.0	4.7～13.9	5.8～8.5

a：検体採取前日の最終投与量

［5.3.5.1-2 p.871 Table 15-169 を引用］

2.7.2.2.3.4 国内第II相：CTEPH患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験番号AC-065B201）

（資料番号 5.3.5.4-1、参考資料）





2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態特性

2.7.2.3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄

（1） 吸収

海外第 I 相試験（AC-065-110）において、セレキシパグ 200 μg の単回静脈内投与に対する NS-304 400 μg の単回経口投与のセレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティは 49.4%であった。

（2） 分布

海外第 I 相試験（AC-065-110）において、セレキシパグ 200 μg を単回静脈内投与したとき、セレキシパグの定常状態での分布容積の幾何平均値は 11.73 L であった。

In vitro タンパク結合試験において、セレキシパグ及び MRE-269 のヒト血清タンパク結合率は 98%以上、ヒト血漿タンパク結合率は 99%以上であり、高い結合率を示した。また、セレキシパグ及び MRE-269 はヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖タンパクに対して高い親和性を示した。

海外第 I 相試験（AC-065-104）において、投与 3 時間後での健康成人のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型分率は、それぞれ 0.56%及び 0.64%であり、軽度肝障害患者はそれぞれ 0.55%及び 0.63%と同等であった。健康成人と比較して、中等度肝障害患者ではそれぞれ 0.73%及び 0.86%と約 30%程度増加し、高度肝障害患者は 2 例のみであったが、それぞれ 1.00%及び 1.30%と 2 倍近くに増加した。しかしながら、肝抽出率が高く治療域が狭い薬剤を静脈内投与した場合を除き、タンパク結合はその薬物動態に影響しないことが示されており [3)]、中等度及び高度肝障害患者におけるセレキシパグ及び MRE-269 のタンパク結合率の低下は臨床的意義のあるものではないと考えられた。また、海外第 I 相試験（AC-065-105）において、投与 3 時間後での健康成人のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型分率はいずれも 0.17%であり、高度腎障害患者はそれぞれ 0.12%及び 0.17%と同等であった。

In vitro 血球移行試験において、セレキシパグ及び MRE-269 のヒト血液/血漿比はそれぞれ 0.56～0.58 及び 0.58～0.59 であった。また、海外第 I 相試験（186933）において、総放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$は、全血中と比較して血漿中で 1.9 倍大きく、C_{max} でも同様の傾向がみられた。血液中で赤血球が占める体積（ヘマトクリット値）が約 44%であり、血漿中と全血中で総放射能濃度の t_{max} と $t_{1/2}$ が同様であったことから、放射能が血球にはほとんど移行しないことが示唆された。以上より、セレキシパグ及び MRE-269 の血球移行性は低いと考えられた。

（3） 代謝

セレキシパグは主に CES1 による MRE-269 への加水分解に続き、肝の UGT により MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体である MRE-6001（P11）へと代謝される。この代謝に関与するヒト UGT 分子種は主として UGT1A3、次いで UGT2B7 及び UGT1A1 であると考えられた。また、セレキシパグ及び MRE-269 の複数の酸化的代謝物が存在することが明らかとなり、この代謝には主として CYP2C8 及び CYP3A4 が関与し、一部の代謝には CYP1A2 も関与すると考えられた。

セレキシパグをヒトに経口投与した後の血漿からは 9 種の代謝物が検出された。セレキシパグ、MRE-269 及びその他の代謝物の $AUC_{0\text{-}last}$ の合計値を総曝露量（100%）とした場合、総曝露量の

10%を超えたのはセレキシパグと活性代謝物である MRE-269 のみであり、MRE-6001（P11）を含む他の代謝物の曝露量はいずれも総曝露量の 3%に満たなかった。MRE-6001（P11）はヒト血清タンパクとの共有結合性及びアシル基転移反応が確認されたが、MRE-6001（P11）の血漿中曝露量が小さいこと及びセレキシパグの臨床用量が低いことを考慮すると、共有結合による特異体質性毒性を生じる可能性は極めて低いと考えられた。

（4） 排泄

海外第 I 相試験（AC-065-110）において、セレキシパグ 200 μg を単回静脈内投与したとき、セレキシパグの全身クリアランスの幾何平均値は 17.93 L/hr であった。

海外第 I 相試験（186933）において、健康成人に ^{14}C-セレキシパグ 400 μg を単回投与したとき、投与後 168 時間までの総放射能の投与量に対する尿中累積排泄率は約 12%で、糞中累積排泄率は約 93%であり、放射能は主に糞中から排泄された。また、投与 168 時間までの総放射能の尿中及び糞中の合計の累積排泄率は約 105%であった。

排泄された尿からセレキシパグ及び MRE-269 は検出されなかった。糞からもセレキシパグは検出されなかったが、MRE-269 は検出され、その存在比率は 9.4%～23.0%であり、MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体が分解して生成したと考えられた。MRE-269 以外に 12 種類以上の代謝物が確認され、高速液体クロマトグラフィーにおける保持時間から、MRE-269 の水酸化体、N-脱アルキル体、並びにそれらがさらに代謝された化学構造と推定された。糞中の主要代謝物であるピーク 9 及びピーク 4 の代謝物は、それぞれ MRE-6300（P10）及び MRE-6302（P18）であり（図 2.7.2.3.1.1-1）、その存在比は MRE-6300 が 28.2%～30.7%、MRE-6302 が 15.1%～25.9%であった（5.3.2.2-7、5.3.2.2-8 参照）。

また、国内第 I 相試験（NS304/P1/01）の単回（200、400、600 μg）及び反復（1 回 200、400、400/600 μg を 1 日 2 回）投与において、尿中でセレキシパグは検出されず、代謝物（MRE-269 及び MRE-6001）の尿中排泄率は 0.17%～0.30%で極めて低かった。

以上より、本剤を経口投与したときの主な排泄経路は糞中であると考えられた。

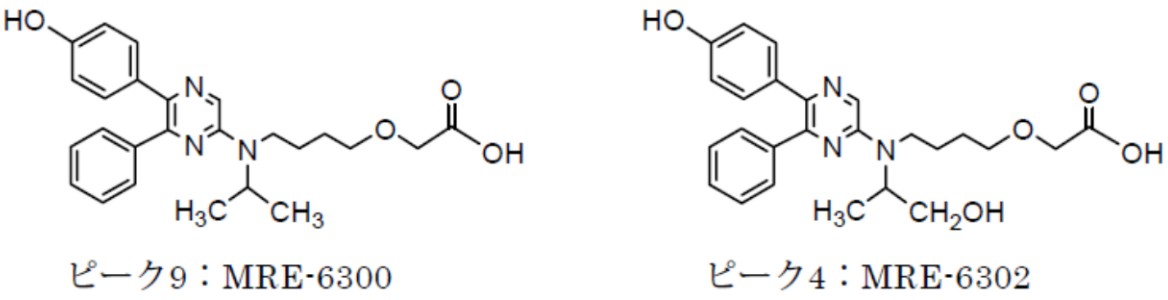


図 2.7.2.3.1.1-1 ヒト糞中の主要代謝物MRE-6300 及びMRE-6302 の化学構造式

2.7.2.3.1.2 健康成人での薬物動態

（1） 健康成人での単回経口投与時の薬物動態

日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）及び外国人健康成人（QGUY/2006/NS-304/-01 試験の Part A）の NS-304 単回経口投与時（絶食時）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.1.2-1 に示す。NS-304 の単回経口投与後、セレキシパグは速やかに吸収され、t_{max} は約 1 時間であった。また、活性代謝物 MRE-269 への代謝も速やかであり、MRE-269 の t_{max} は約 2～3 時間であった。セレキシパグ及び MRE-269 のいずれも、用量の増加に比例して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は増加した。MRE-269 の $t_{1/2}$ がセレキシパグの $t_{1/2}$ と比較して長いことを反映し、MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$ はセレキシパグの $AUC_{0-\infty}$ の 2 倍以上であった。

表 2.7.2.3.1.2-1 日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）及び外国人健康成人（QGUY/2006/NS-304/-01 のPart A）における NS-304 単回経口投与後（絶食時）の薬物動態パラメータ

	投与量 (μg)	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng·hr/mL)
日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）					
セレキシパグ	200	7.14 ± 3.53	1.00 (1.00, 1.50)	0.917 ± 0.156	15.5 ± 8.7
	400	11.5 ± 3.1	1.00 (1.00, 1.00)	1.52 ± 0.65	20.5 ± 5.5
	600	17.3 ± 4.7	1.00 (1.00, 1.50)	2.36 ± 0.99	38.9 ± 12.3
MRE-269	200	9.05 ± 5.23	3.00 (2.50, 3.00)	8.68 ± 1.11	54.1 ± 27.7
	400	11.2 ± 2.7	3.25 (2.00, 4.00)	6.44 ± 1.48	70.6 ± 18.1
	600	17.1 ± 3.8	3.00 (2.50, 4.00)	6.18 ± 1.92	124 ± 50
外国人健康成人（QGUY/2006/NS-304/-01 試験の Part A）					
	投与量 (μg)	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng·hr/mL)
セレキシパグ	100	2.2835 ± 0.6997	1.26 (1.0, 1.5)	0.71 ± 0.08	4.85 ± 1.83
	200	3.7870 ± 2.1615	1.00 (1.0, 1.5)	0.81 ± 0.11	7.40 ± 3.84
	400	6.4985 ± 2.9903	1.00 (1.0, 1.5)	1.06 ± 0.42	13.23 ± 5.49
	600	11.5626 ± 3.1109	1.00 (1.0, 2.0)	1.98 ± 0.67	23.45 ± 3.17
	800	11.6418 ± 1.8002	1.00 (0.5, 1.5)	2.48 ± 0.78	25.67 ± 6.59
MRE-269	100	2.0209 ± 0.3889	2.50 (2.0, 4.0)	9.97 ± 1.75	12.80 ± 2.40
	200	4.1843 ± 0.8632	2.75 (2.0, 4.0)	12.65 ± 1.56	26.86 ± 5.90
	400	8.8867 ± 4.0204	2.25 (2.0, 4.0)	9.88 ± 1.23	60.76 ± 36.02
	600	12.6567 ± 2.4604	2.50 (2.0, 4.0)	9.40 ± 1.09	81.71 ± 24.56
	800	14.6280 ± 2.9842	2.25 (1.5, 4.0)	10.89 ± 2.40	96.58 ± 28.30

N=6
a：平均値±標準偏差
b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-1 p.76 表 11.4.1-1、p.3506 表 2-1、p.3507 表 2-2、p.3510 表 2-5、5.3.3.1-2 p.4267 Table 30、p.4271 Table 32 を改変］

（2） 健康成人での反復経口投与時の薬物動態

国内第 I 相試験（NS304/P1/01）において、NS-304 1 回 200、400、400/600 μg を 1 日 2 回反復投与したとき、200 μg 群及び 400 μg 群における Day 1 と反復投与最終日（Day 10）のセレキシパグの血漿中濃度推移は類似していた。一方、MRE-269 は 200 μg 群及び 400 μg 群では反復投与 3 日目（Day 5）に、400/600 μg 群では反復投与 5 日目（Day 7）に定常状態に達したと推察された。また、海外第 I 相試験（AC-065-101 及び AC-065-106）において、NS-304 1 回 400～1800 μg（AC-065-106 試験では 1 回 800 及び 1600 μg）を 1 日 2 回反復投与したとき、いずれの用量においても各用量漸増後の 3 日間以内に定常状態に達していると推察された。

海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）において、NS-304 1 回 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回反復投与したとき、セレキシパグ及び MRE-269 の累積係数（Day 1 の $AUC_{0\text{-}12hr}$ に対する Day 8 の AUC_{τ} の幾何平均値の比）は、セレキシパグが 0.79～0.92、MRE-269 が 1.02～1.27 であり、いずれも蓄積性は認められなかった。また、海外第 I 相試験（AC-065-101）において、NS-304 を用量漸増し（1 回 400～1800 μg）1 日 2 回反復投与したとき、トラフ血漿中濃度推移より、いずれの用量においても各用量の投与 3 日間で蓄積性は認められなかった。

以上より、NS-304 1 回 200～1800 μg の 1 日 2 回反復投与において、セレキシパグ及び MRE-269 はいずれも投与後速やかに定常状態に達し、蓄積性はないと考えられた。

2.7.2.3.1.3 PAH患者での薬物動態

（1） PAH 患者での反復経口投与時の薬物動態

国内第 II 相試験（AC-065A201）において、日本人 PAH 患者に NS-304 1 回 200～1600 μg を 1 日 2 回反復経口投与後（Week 16）では、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} は、それぞれ 2.5～4.0 時間及び 1.9～4.0 時間であった。また、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、用量に比例して増加した。

海外第 II 相試験（NS-304/-02）において、外国人 PAH 患者に NS-304 1 回 200～800 μg を 1 日 2 回反復投与後（Week 5 及び Week 17）では、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} はそれぞれ 2.5 時間及び 2.5～4 時間であった。200～800 μg 群における MRE-269 の $AUC_{0\text{-}8hr}$ は、セレキシパグの $AUC_{0\text{-}8hr}$ と比較して約 3～8 倍高かった。また、200～800 μg 群におけるセレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0\text{-}8hr}$ は、各用量群の症例数が少なく被験者間変動も大きかったことから、明確な用量比例性が確認できなかった。

海外第 III 相試験（AC-065A302）において、用量の増加（1 回 200～1600 μg）に伴ってセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度は上昇することが認められた。また、Visit 4（Week 16）、Visit 5（Month 6）、Visit 6（Month 12）の間で、トラフ血漿中濃度において変化が認められなかったことから、用量維持期間中は定常状態であったことが示された。

（2） 健康成人と PAH 患者での薬物動態の比較

日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）及び日本人 PAH 患者（AC-065A201 試験）に、NS-304 1 回 200、400、600 μg を 1 日 2 回反復投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC を表 2.7.2.3.1.3-1 に示す。また、外国人健康成人（AC-065-106 試験）及び外国人 PAH 患者（NS-304/-02 試験）に、NS-304 1 回 800 μg を 1 日 2 回反復投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC を表 2.7.2.3.1.3-2 に示す。症例数が少ない日本人の 200 μg 群及び 400 μg 群を除き、日本人の 600 μg 群及び外国人の 800 μg 群では、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC が、健康成人に比べて PAH 患者で低い傾向が認められたが、日本人及び外国人のいずれにおいても、健康成人と PAH 患者で採血ポイントが異なること、また、PAH 患者で被験者間変動が大きいことから、健康成人と PAH 患者での薬物動態を比較して評価することは困難であった。

外国人健康成人（AC-065-106 試験）と外国人 PAH 患者（AC-065A302 試験）の薬物動態を母集団薬物動態解析（2.7.2.3.6 項参照）において比較するため、最終モデルで有意な共変量であることが確認された被験者背景（性別、体重、ベースライン時の総ビリルビン及び PAH 治療薬の併用）を比較したところ、健康成人と PAH 患者の母集団では性別比と PAH 治療薬の併用において異なった（表 2.7.2.3.1.3-3）。そのため、典型的な成人男性（体重 80 kg、ベースライン時の総ビリルビン 13 μmol/L、PAH 治療薬併用なし）に、NS-304 1 回 1600 μg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションし、健康成人と PAH 患者の薬物動態（$C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）を比較した（表 2.7.2.3.1.3-4）。その結果、健康成人と比較して PAH 患者では MRE-269 の $C_{trough,ss}$ の推定値が高い傾向を認めたものの、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の推定値はセレキシパグ及び MRE-269 のいずれも、健康成人と PAH 患者で大きな差は認められなかった。また、セレキシパグと MRE-269 の $AUC_{\tau,ss}$ の比（セレキシパグ/MRE-269）は健康成人で 1/3.6、PAH 患者で 1/3.3 であった。

したがって、健康成人と PAH 患者の間で、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に大きな差はないと考えられる。

表 2.7.2.3.1.3-1 日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）及び日本人PAH患者（AC-065A201 試験）におけるNS-304 反復投与時のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC

	1 回投与量[a]（μg）	日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）[b]			日本人 PAH 患者（AC-065A201 試験）[c]		
		N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)
セレキシパグ	200	6	2.98 ± 0.85	6.53 ± 2.36	1	1.12	2.60
	400	6	8.71 ± 0.79	17.5 ± 3.5	2	3.33（2.28、4.37）	7.91（6.21、9.61）
	600	6	10.7 ± 3.0	24.8 ± 3.7	5	4.73 ± 6.28	16.0 ± 13.3[d]
MRE-269	200	6	4.24 ± 0.81	22.8 ± 5.8	1	3.17	14.3
	400	6	10.2 ± 1.6	60.5 ± 8.0	2	11.7（5.13、18.2）	37.7（20.2、55.2）
	600	6	12.4 ± 2.0	69.7 ± 12.3	5	8.15 ± 5.59	35.5 ± 22.5

平均値±標準偏差、（ ）は各患者の値

a：1 日 2 回反復投与

b：200、400 μg は反復投与最終日（Day 10）、600 μg は反復投与最終日（Day 12）の値で、採血ポイントは投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、16、24、36、48 時間

c：いずれの用量も Week 16 の値で、採血ポイントは投与前、投与後 2.5、4、6、8 時間

d：N=4

［5.3.3.1-1 p.84 表 11.4.1-8、5.3.5.2-1 p.123 表 25、p.3351 表 2.1-2、p.3354 表 2.2-2 を改変］

表 2.7.2.3.1.3-2 外国人健康成人（AC-065-106 試験）及び外国人PAH患者（NS-304/-02 試験）におけるNS-304 反復投与時のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC

	1 回投与量[a]（μg）	外国人健康成人（AC-065-106 試験）[b]			外国人 PAH 患者（NS-304/-02 試験）[c]		
		N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng·hr/mL)
セレキシパグ	800	84	8.98 ± 3.85	22.0 ± 9.17	7	7.9 ± 8.4	20.1 ± 21.2
MRE-269	800	84	14.6 ± 5.96	75.7 ± 33.6	7	13.9 ± 6.3	55.5 ± 27.4

平均値±標準偏差

a：1 日 2 回反復投与

b：Day 11 の値で、採血ポイントは投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12 時間

c：Week 17 の値で、採血ポイントは投与前、投与後 2.5、4、6、8、12 時間

［5.3.4.1-2 p.263 Table 35、p.270 Table 36、5.3.5.1-1 p.282 Table 50、p.283 Table 51 を改変］

表 2.7.2.3.1.3-3 外国人健康成人（AC-065-106 試験）及び外国人PAH患者（AC-065A302 試験）の被験者背景[a]

	外国人健康成人（AC-065-106 試験）	外国人 PAH 患者（AC-065A302 試験）
性別比（男性：女性）	2：1	1：4
体重（平均値）	80 kg	72 kg
ベースライン時の総ビリルビン（平均値）	13 μmol/L	13 μmol/L
PAH 治療薬の併用	併用なし	大部分の患者がエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）及び/又はホスホジエステラーゼ（PDE）-5 阻害薬を併用

a：最終モデルで有意な共変量であることが確認された被験者背景のみ

［5.3.3.5-2 p.71 Table 21 を引用］

表 2.7.2.3.1.3-4 外国人健康成人（AC-065-106 試験）及び外国人PAH患者（AC-065A302 試験）のセレキシパグ及びMRE-269 の$C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$及び$AUC_{\tau,ss}$の推定値（母集団薬物動態解析）

	$C_{trough,ss}$（ng/mL）		$C_{max,ss}$（ng/mL）		$AUC_{\tau,ss}$（ng·hr/mL）	
	セレキシパグ	MRE-269	セレキシパグ	MRE-269	セレキシパグ	MRE-269
外国人健康成人（AC-065-106 試験 [a]）	0.17	4.5	15.7	22.5	42.4	153
外国人 PAH 患者（AC-065A302 試験 [a]）	0.18	8.5	21.5	29.1	55.6	183
比（PAH 患者/健康成人）	1.1	1.9	1.3	1.3	1.3	1.2

a : 典型的な成人男性（体重 80 kg、ベースライン時の総ビリルビン 13 μmol/L、PAH 治療薬併用なし）に、NS-304 1 回 1600 μg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした。

［5.3.3.5-2 p.73 Table 22 を引用］

2.7.2.3.1.4 薬物動態の用量比例性

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（NS304/P1/01）で、NS-304 単回投与（200、400、600 μg）及び反復投与（1 回 200、400、400/600 μg を 1 日 2 回投与）のいずれにおいても、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC は、ほぼ用量に比例して増加することが示された。また、海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）で、NS-304 単回投与（100、200、400、600、800 μg）及び反復投与（1 回 200、400、400/600 μg を 1 日 2 回投与）のいずれにおいても、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC は、ほぼ用量に比例して増加することが示された。さらに、海外第 I 相試験（AC-065-101）において、NS-304 を用量漸増し（1 回 400～1800 μg）1 日 2 回反復投与したとき、セレキシパグの C_{max} 及び AUC_{τ} は用量に比例して増加したが、MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} は、用量の増加に伴って用量比例性をわずかに下回る傾向が認められた。しかしながら、パワーモデルを用いた解析でそれらの傾きの許容域が定義した範囲内にあったため、ほぼ線形と考えられた。

PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201）においても、NS-304 1 回 200～1600 μg を 1 日 2 回反復投与したとき、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、用量に比例して増加することが示された。また、海外第 III 相試験（AC-065A302）においても、各用量における用量補正後のセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度は用量比例性を示した（図 2.7.2.3.1.4-1）。

以上より、NS-304 100～1800 μg の用量範囲において、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC は用量比例性を示すと考えられた。

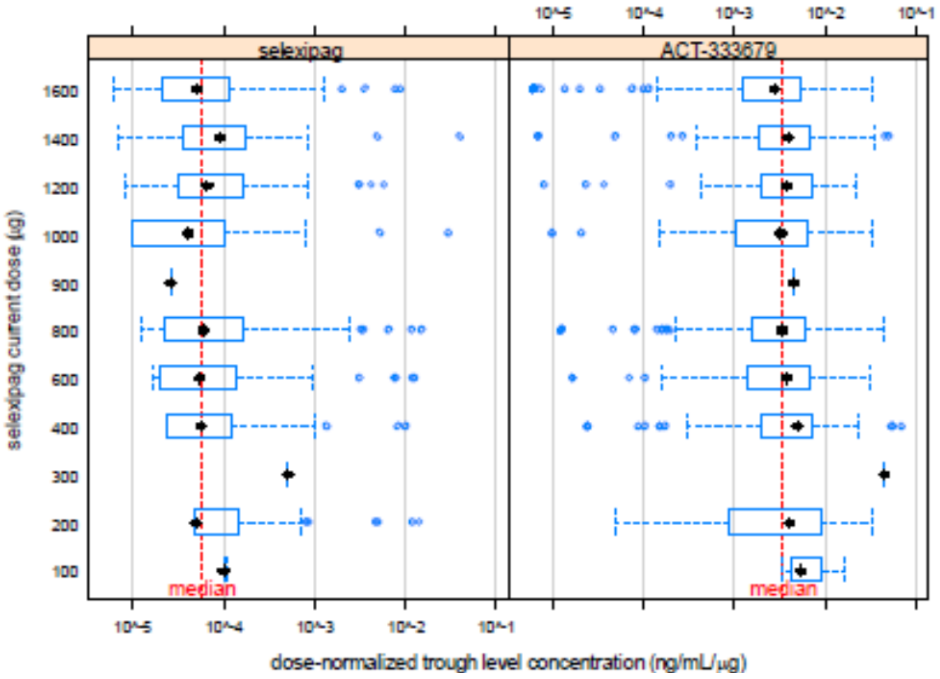


図 2.7.2.3.1.4-1　各用量における用量補正後のセレキシパグ及びMRE-269 のトラフ血漿中濃度（AC-065A302 試験）

箱ひげ図：箱はデータの25～75%の範囲を示し、ひげは約95%の範囲を示す。外れ値は個々に示し、黒点は各用量での中央値、赤線は全用量での中央値を示す。用量は変更可としたので、測定時点の用量である。100、300、900 µg の投与例はごく少数であり、AC065A302-3111-24443（Visit 5）、AC065A302-4002-20001（Visit 2、5）、AC065A302-4002-20005（Visit 3）、AC065A302-6803-22612（Visit 2）で投与された。

［5.3.3.5-2 p.31 Figure 5 を引用］

2.7.2.3.1.5　薬物動態パラメータの経時的変化

海外第 III 相試験（AC-065A302）において、各用量の定常状態におけるセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度は来院回数に依存せず、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態は投与後 12 ヵ月までは時間依存性がないことが示された（図 2.7.2.3.1.5-1）。

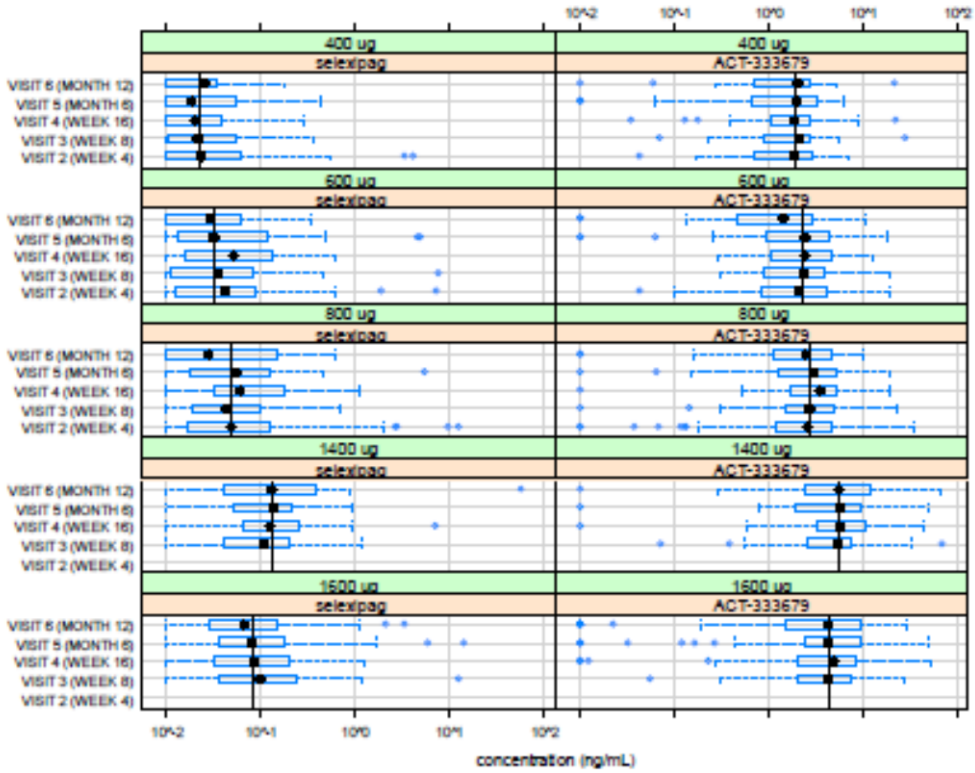


図 2.7.2.3.1.5-1 来院別及び用量別のセレキシパグ及びMRE-269 のトラフ血漿中濃度（AC-065A302 試験）

片対数目盛、黒色の縦線：全来院の中央値

［5.3.3.5-2 p.34 Figure 9 を引用］

2.7.2.3.1.6 日内変動の影響

海外第 I 相試験（AC-065-101）において、NS-304 の用量（1 回 400～1800 μg）を漸増し（3 日間ごとに用量を 200 μg 漸増、1800 μg のみ 2.5 日間投与）、1 日 2 回食後に反復投与したとき、セレキシパグ及び MRE-269 のいずれにおいても、各用量の 1～3 日目の朝のトラフ濃度が、3 日目の夕のトラフ濃度と比較して高い傾向を示した。この夕のトラフ濃度が低い原因として、夜に比べて日中では循環血流量が増加し代謝が亢進するため、セレキシパグ及び MRE-269 のクリアランスに影響したと考えられた。

2.7.2.3.2 内因性要因

2.7.2.3.2.1 疾患重症度

海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、ベースライン時の New York heart association（NYHA）/ world health organization（WHO）機能分類クラスは、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態において有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.6.2（1）項参照）。

2.7.2.3.2.2 性別

海外第 I 相試験（AC-065-106）において、NS-304 1 回 1600 μg を 1 日 2 回反復投与したとき、男性と比較して女性では、セレキシパグの C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ 1.14 倍及び 1.21 倍高く、MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ 1.28 倍及び 1.32 倍高かったが、いずれも顕著な差ではなく、体重との相関に基づくものと考えられた（2.7.2.3.2.3 項参照）。

また、海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、性別は MRE-269 の消失速度定数に有意な共変量であった（2.7.2.3.6.2（1）項参照）。しかしながら、典型的な患者（体重 70 kg、ベースライン時の総ビリルビン 10 μmol/L、PAH 治療薬併用なし）に、NS-304 1 回 1600 μg 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした結果、MRE-269 の $AUC_{\tau,ss}$ の推定値は、女性と比較して男性では 13%低く、性差は小さかった（図 2.7.2.3.2.2-1）。

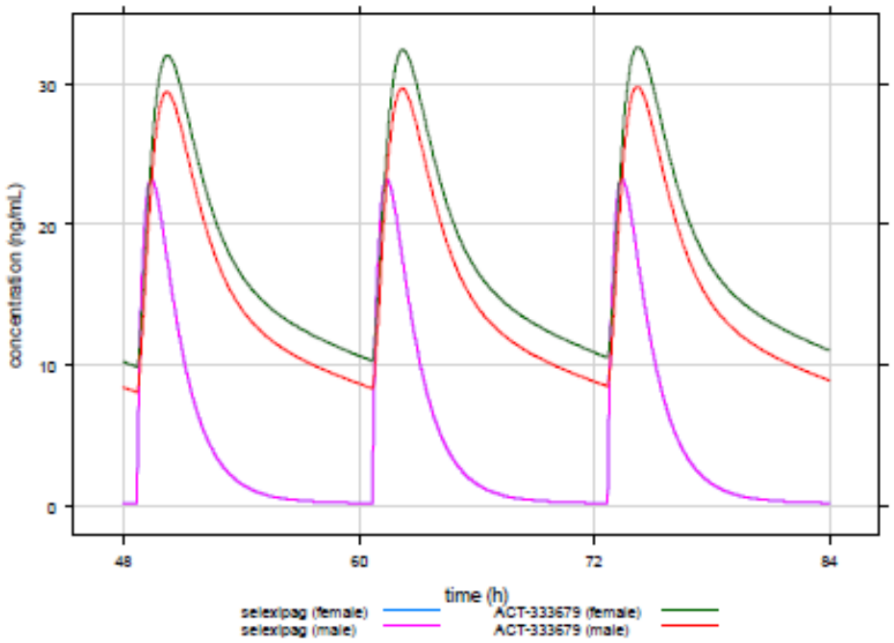


図 2.7.2.3.2.2-1 典型的患者における性別のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度－時間曲線[a]（AC-065A302 試験の母集団薬物動態解析）

a：典型的患者（体重 70 kg、ベースライン時の総ビリルビン 10 μmol/L、PAH 治療薬併用なし）に、NS-304 1 回 1600 μg 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした。また、男性と女性のセレキシパグの血漿中濃度－時間曲線は重なっている。

［5.3.3.5-2 p.64 Figure 25 を引用］

2.7.2.3.2.3 体重

海外第 I 相試験（AC-065-106）の母集団薬物動態解析において、体重はセレキシパグ及び MRE-269 の分布容積に有意な共変量であった（2.7.2.3.6.1 項参照）。また、体重は他の人口統計学的共変量と相関性を示したが、その中でも特に性別との相関性が強かった。女性の体重の 75 パーセンタイル値は、男性の 25 パーセンタイル値未満で、性別間での体重の違いは明確であり（図 2.7.2.3.2.3-1）、本試験（AC-065-106）で認められた薬物動態パラメータの若干の性差は、体重との相関に基づくものと考えられた（2.7.2.3.2.2 項参照）。

海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、体重はセレキシパグ及び MRE-269 の分布容積並びにセレキシパグのクリアランスに有意な共変量であった（2.7.2.3.6.2（1）項参照）。典型的な患者（女性、ベースライン時の総ビリルビン 10 μmol/L、PAH 治療薬併用なし）に、NS-304 を 1 回 1600 μg 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした結果、セレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{\tau,ss}$ の推定値は、体重 70 kg の場合と比較して、体重 51 kg ではそれぞれ 30%及び 20%高く、体重 96 kg ではそれぞれ 20%及び 10%低かった（図 2.7.2.3.2.3-2）。しかしながら、被験者間変動は 30%を超えており（10 及び 90 パーセンタイル値の比較）、体重の違いによる $AUC_{\tau,ss}$ の差は、被験者間変動に比べて小さく、臨床的な影響は小さいと考えられた。

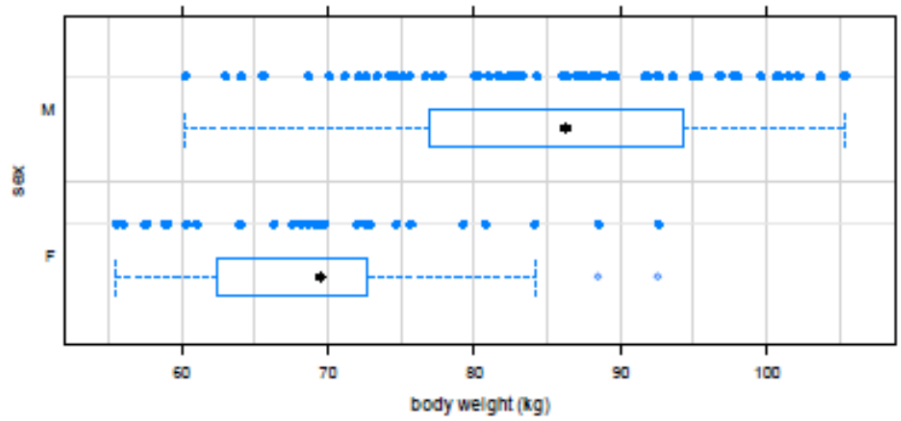


図 2.7.2.3.2.3-1 性別及び体重の関係（AC-065-106 試験）

M：男性、F：女性：青点：測定値、黒点：中央値、箱：25%～75%の範囲、ひげ：約 3 標準偏差、白丸：外れ値

［5.3.3.5-1 p.35 Figure 18 を引用］

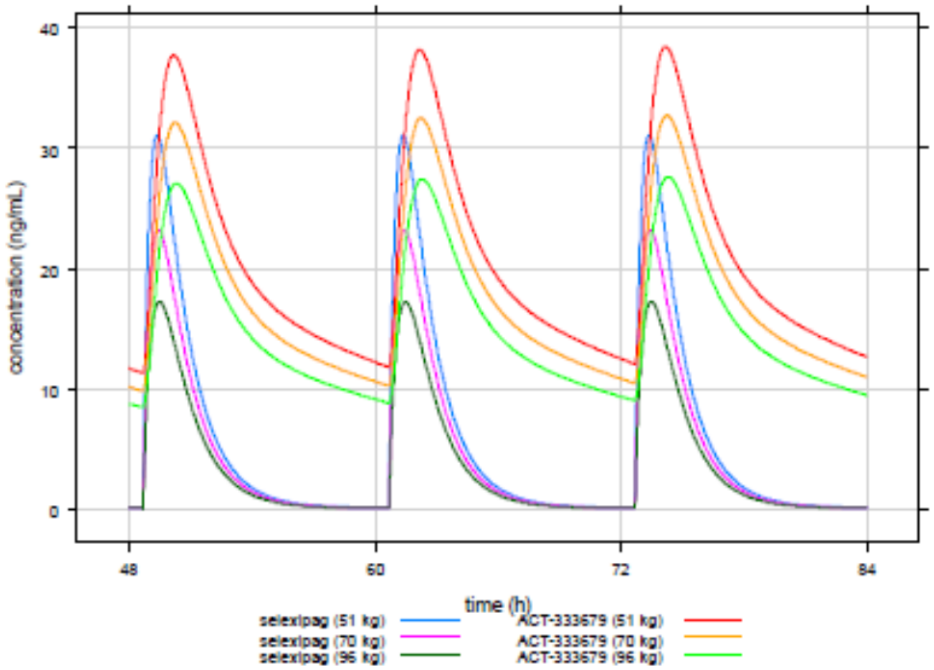


図 2.7.2.3.2.3-2　典型的患者における体重別（51、70、96 kg）のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度－時間曲線[a]（AC-065A302 試験の母集団薬物動態解析）

a：典型的患者（女性、ベースライン時の総ビリルビン 10 μmol/L、PAH 治療薬併用なし）に、NS-304 1 回 1600 μg 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした。

［5.3.3.5-2 p.61 Figure 23 を引用］

2.7.2.3.2.4　高齢者

国内第 I 相試験（NS304/P1/01）において、健康成人男性（21～29 歳）及び健康高齢男性（67～74 歳）に NS-304 1 回 400 μg を 1 日 2 回反復投与したとき、Day 1 及び反復投与最終日（Day 10）において、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（健康高齢男性/健康成人男性）の 90%信頼区間は、いずれも 1 を含んでおり、健康成人男性及び健康高齢男性におけるセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータは類似していた。また、各薬物動態パラメータに有意差は認められなかった（対応のない t 検定、有意水準両側 $\alpha = 0.05$）。

また、海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析の結果、年齢はセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に対して有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.6.2（1）項参照）。

2.7.2.3.2.5　小児

18 歳未満の被験者に対する NS-304 の臨床使用経験はない。

2.7.2.3.2.6 人種

本剤の薬物動態の人種差を検討するために、日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）と外国人健康成人（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）において、NS-304 の単回投与時（200、400 及び 600 μg）及び反復投与時（1 回 200、400、400/600 μg を 1 日 2 回投与）の薬物動態を比較した。

日本人健康成人と比較して、外国人健康成人の体重は重く、日本人健康成人と外国人健康成人の間で体重差が認められた（表 2.7.2.3.2.6-1 及び表 2.7.2.3.2.6-2）。また、海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、体重はセレキシパグ及び MRE-269 の分布容積並びにセレキシパグのクリアランスに有意な共変量であることが認められたため（2.7.2.3.6.2（1）項参照）、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC について、体重当たりの投与量で補正し、日本人健康成人と外国人健康成人とで比較した（表 2.7.2.3.2.6-3～表 2.7.2.3.2.6-6）。単回投与時及び反復投与時の補正前において、外国人健康成人と比較して日本人健康成人では、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} は 1.23～2.17 倍、AUC は 0.97～2.09 倍であり、日本人健康成人で高い傾向を示した。しかしながら、補正後においては、外国人健康成人と比較して日本人健康成人では、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} は 0.93～1.79 倍、AUC は 0.72～1.68 倍であり、補正前と比較してその差は減少した。

したがって、日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）と外国人健康成人（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）の血漿中濃度及び曝露量において、体重の違いに基づくと考えられる差が認められたものの、その差は顕著ではなく、臨床的な影響はないと考えられた。

また、海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、人種はセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に対して有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.6.2（1）項参照）。

表 2.7.2.3.2.6-1 日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）の体重及び人種

単回投与				反復投与			
投与群	N	体重（kg）	人種	投与群	N	体重（kg）	人種
200 μg	6	60.7 ± 3.8 [a] 60.1 [b] 55.0～65.7 [c]	Japanese（6）	200 μg	6	61.8 ± 10.5 [a] 58.3 [b] 51.2～79.5 [c]	Japanese（6）
400 μg	6	60.5 ± 3.5 [a] 62.2 [b] 55.6～63.8 [c]	Japanese（6）	400 μg	6	63.1 ± 4.3 [a] 63.6 [b] 58.1～68.3 [c]	Japanese（6）
600 μg	6	61.6 ± 1.8 [a] 62.4 [b] 58.2～62.8 [c]	Japanese（6）	400/600 μg	6	67.5 ± 7.4 [a] 67.3 [b] 56.3～79.0 [c]	Japanese（6）

a：平均値±標準偏差
b：中央値
c：最小値～最大値

［5.3.3.1-1 p.71 表 11.2-1、p.72 表 11.2-3 を改変］

表 2.7.2.3.2.6-2 外国人健康成人（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）の体重及び人種

単回投与				反復投与			
投与群	N	体重（kg）	人種	投与群	N	体重（kg）	人種
200 μg	6	82.58 ± 6.063 [a] 81.35 [b] 74.8～91.6 [c]	White（5） Black（1）	200 μg	6	81.18 ± 6.389 [a] 82.20 [b] 72.2～90.4 [c]	White（5） Oriental（1）
400 μg	6	78.03 ± 9.680 [a] 77.70 [b] 62.5～92.8 [c]	White（2） Black（2） Mixed（1） Oriental（1）	400 μg	6	75.93 ± 7.356 [a] 75.00 [b] 65.9～88.8 [c]	White（6）
600 μg	6	78.92 ± 8.012 [a] 78.60 [b] 69.9～88.4 [c]	White（5） Black（1）	400/600 μg	7	77.79 ± 16.771 [a] 75.20 [b] 60.9～108.3 [c]	White（6） [d] Oriental（1）

a：平均値±標準偏差
b：中央値
c：最小値～最大値
d：白人 6 例のうちの 1 例は、Day 1 の投与後に同意撤回により中止したため、薬物動態解析対象集団から除外した。

［5.3.3.1-2 p.66 Table G、p.113 Table 11.1.1、p.115 Table 11.1.3 を改変］

表 2.7.2.3.2.6-3 日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）及び外国人健康成人（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）における単回投与時の薬物動態パラメータ（補正前）

	投与量	日本人		外国人		比（日本人/外国人）	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
セレキシパグ	200 μg	7.14 ± 3.53 (6.61)	15.5 ± 8.7 (14.0)	3.79 ± 2.16 (3.40)	7.40 ± 3.84 (6.77)	1.88 (1.94)	2.09 (2.07)
	400 μg	11.5 ± 3.1 (11.2)	20.5 ± 5.5 (19.9)	6.50 ± 2.99 (5.98)	13.2 ± 5.5 (12.3)	1.77 (1.87)	1.55 (1.62)
	600 μg	17.3 ± 4.7 (16.7)	38.9 ± 12.3 (37.1)	11.6 ± 3.1 (11.2)	23.4 ± 3.2 (23.3)	1.49 (1.49)	1.66 (1.59)
MRE-269	200 μg	9.05 ± 5.23 (8.17)	54.1 ± 27.7 (49.5)	4.18 ± 0.86 (4.10)	26.9 ± 5.9 (26.3)	2.17 (1.99)	2.01 (1.88)
	400 μg	11.2 ± 2.7 (10.9)	70.6 ± 18.1 (68.6)	8.89 ± 4.02 (8.18)	60.8 ± 36.0 (53.7)	1.26 (1.33)	1.16 (1.28)
	600 μg	17.1 ± 3.8 (16.8)	124 ± 50 (117)	12.7 ± 2.5 (12.5)	81.7 ± 24.6 (78.9)	1.35 (1.34)	1.52 (1.48)

平均値±標準偏差、() は幾何平均値（N=6）

［5.3.5.3-1 p.10 表 1 を引用］

表 2.7.2.3.2.6-4 日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）及び外国人健康成人（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）における単回投与時の薬物動態パラメータ（体重当たりの投与量で補正後）

	投与量 (μg)	日本人		外国人		比（日本人/外国人）	
		C_{max} (kg/L)	$AUC_{0-\infty}$ (kg·hr/L)	C_{max} (kg/L)	$AUC_{0-\infty}$ (kg·hr/L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
セレキシパグ	200	2.16 ± 1.05 (2.00)	4.71 ± 2.60 (4.24)	1.56 ± 0.85 (1.40)	3.03 ± 1.49 (2.79)	1.38 (1.43)	1.55 (1.52)
	400	1.74 ± 0.5 (1.69)	3.10 ± 0.87 (3.01)	1.23 ± 0.50 (1.16)	2.51 ± 0.89 (2.39)	1.41 (1.46)	1.24 (1.26)
	600	1.78 ± 0.50 (1.72)	3.99 ± 1.26 (3.81)	1.52 ± 0.44 (1.47)	3.07 ± 0.43 (3.05)	1.17 (1.17)	1.30 (1.25)
MRE-269	200	2.73 ± 1.54 (2.48)	16.3 ± 8.1 (15.0)	1.72 ± 0.35 (1.69)	11.1 ± 2.4 (10.8)	1.59 (1.47)	1.47 (1.39)
	400	1.69 ± 0.43 (1.64)	10.7 ± 2.9 (10.4)	1.70 ± 0.77 (1.59)	11.8 ± 7.4 (10.4)	0.99 (1.03)	0.91 (1.00)
	600	1.76 ± 0.37 (1.72)	12.7 ± 4.9 (12.0)	1.64 ± 0.18 (1.63)	10.6 ± 2.6 (10.3)	1.07 (1.06)	1.20 (1.17)

平均値±標準偏差、() は幾何平均値（N=6）

［5.3.5.3-1 p.11 表 3 を引用］

表 2.7.2.3.2.6-5 日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）及び外国人健康成人（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）における反復投与時（定常状態）の薬物動態パラメータ（補正前）

	1 回投与量 [a]	日本人		外国人		比（日本人/外国人）	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}12hr}$
セレキシパグ	200 μg	2.98 ± 0.85 (2.87)	6.53 ± 2.36 (6.20)	1.99 ± 0.89 (1.85)	5.63 ± 1.85 (5.38)	1.50 (1.55)	1.16 (1.15)
	400 μg	8.71 ± 0.79 (8.68)	17.5 ± 3.5 (17.2)	4.27 ± 1.19 (4.12)	9.83 ± 1.75 (9.70)	2.04 (2.11)	1.78 (1.77)
	600 μg [b]	10.7 ± 3.0 (10.4)	24.8 ± 3.7 (24.6)	5.47 ± 1.43 (5.29)	14.0 ± 2.8 (13.8)	1.96 (1.97)	1.77 (1.78)
MRE-269	200 μg	4.24 ± 0.81 (4.18)	22.8 ± 5.8 (22.2)	3.45 ± 1.21 (3.29)	23.6 ± 8.5 (22.4)	1.23 (1.27)	0.97 (0.99)
	400 μg	10.2 ± 1.6 (10.1)	60.5 ± 8.0 (60.0)	4.92 ± 1.87 (4.68)	30.6 ± 10.8 (29.3)	2.07 (2.16)	1.98 (2.05)
	600 μg [b]	12.4 ± 2.0 (12.2)	69.7 ± 12.3 (68.8)	8.83 ± 1.45 (8.72)	47.6 ± 9.0 (46.9)	1.40 (1.40)	1.46 (1.47)

平均値±標準偏差、（）は幾何平均値（N=6）

a：1 日 2 回投与

b：日本人では 400 μg（2 日間）→600 μg（7 日間）、外国人では 400 μg（2 日間）→600 μg（3 日間）

［5.3.5.3-1 p.10 表 2 を引用］

表 2.7.2.3.2.6-6 日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）及び外国人健康成人（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）における反復投与時（定常状態）の薬物動態パラメータ（体重当たりの投与量で補正後）

	1 回投与量 [a]	日本人		外国人		比（日本人/外国人）	
		C_{max} (kg/L)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (kg·hr/L)	C_{max} (kg/L)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (kg·hr/L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}12hr}$
セレキシパグ	200 μg	0.888 ± 0.157 (0.876)	1.94 ± 0.46 (1.90)	0.816 ± 0.414 (0.751)	2.30 ± 0.87 (2.18)	1.09 (1.17)	0.84 (0.87)
	400 μg	1.38 ± 0.18 (1.37)	2.77 ± 0.62 (2.72)	0.798 ± 0.176 (0.779)	1.85 ± 0.23 (1.83)	1.73 (1.76)	1.50 (1.49)
	600 μg [b]	1.19 ± 0.25 (1.16)	2.76 ± 0.29 (2.75)	0.663 ± 0.206 (0.635)	1.69 ± 0.43 (1.65)	1.79 (1.83)	1.63 (1.67)
MRE-269	200 μg	1.29 ± 0.22 (1.28)	6.87 ± 1.22 (6.77)	1.39 ± 0.46 (1.33)	9.59 ± 3.69 (9.06)	0.93 (0.96)	0.72 (0.75)
	400 μg	1.61 ± 0.22 (1.59)	9.52 ± 1.30 (9.45)	0.912 ± 0.260 (0.886)	5.68 ± 1.50 (5.54)	1.77 (1.79)	1.68 (1.71)
	600 μg [b]	1.38 ± 0.17 (1.37)	7.74 ± 0.89 (7.69)	1.06 ± 0.20 (1.05)	5.74 ± 1.32 (5.62)	1.30 (1.30)	1.35 (1.37)

平均値±標準偏差、（）は幾何平均値（N=6）

a：1 日 2 回投与

b：日本人では 400 μg（2 日間）→600 μg（7 日間）、外国人では 400 μg（2 日間）→600 μg（3 日間）

［5.3.5.3-1 p.11 表 4 を引用］

2.7.2.3.2.7 肝障害

海外第 I 相試験（AC-065-104）において、軽度肝障害患者（Child-Pugh score：5～6）は健康成人と比較して、セレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はいずれも 2 倍増加したが、MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はいずれも同程度であった。中等度肝障害患者（Child-Pugh score：7～9）は健康成人と比較して、セレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 2.8 倍及び 4.5 倍増加し、MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 1.4 倍及び 2.2 倍増加した。高度肝障害患者（Child-Pugh score：10～15）の 2 例は、他の群よりも NS-304 投与量が 1/2 であることを考慮すると、中等度肝障害患者の血漿中濃度と同様の傾向を示した。また、健康成人と比較して、軽度肝障害患者ではセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型分率は同程度であったが、中等度肝障害患者では約 30%程度増加し、高度肝障害患者では 2 倍近くに増加した。これらの結果に基づき、中等度以上の肝障害患者で増量する場合には注意すべきと考えられた。なお、肝障害の重症度により増加する有害事象は認められなかった。高度肝障害患者は 2 例でしか検討していないため、NS-304 の臨床使用経験は十分ではない。

海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態の有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.6.2（1）項参照）。しかしながら、ベースライン時の総ビリルビンはセレキシパグのクリアランスに有意な共変量であった。典型的な患者（女性、体重 70 kg、PAH 治療薬併用なし）に、NS-304 1 回 1600 μg 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした結果、セレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{\tau,ss}$ の推定値は、ベースライン時の総ビリルビン 10 μmol/L の場合と比較して、5 μmol/L では約 20%低く、25 μmol/L では約 30%高かった（図 2.7.2.3.2.7-1）。しかしながら、被験者間変動（10 及び 90 パーセンタイル値を比較）は 20%を超えており、臨床的な影響は小さいと考えられた。

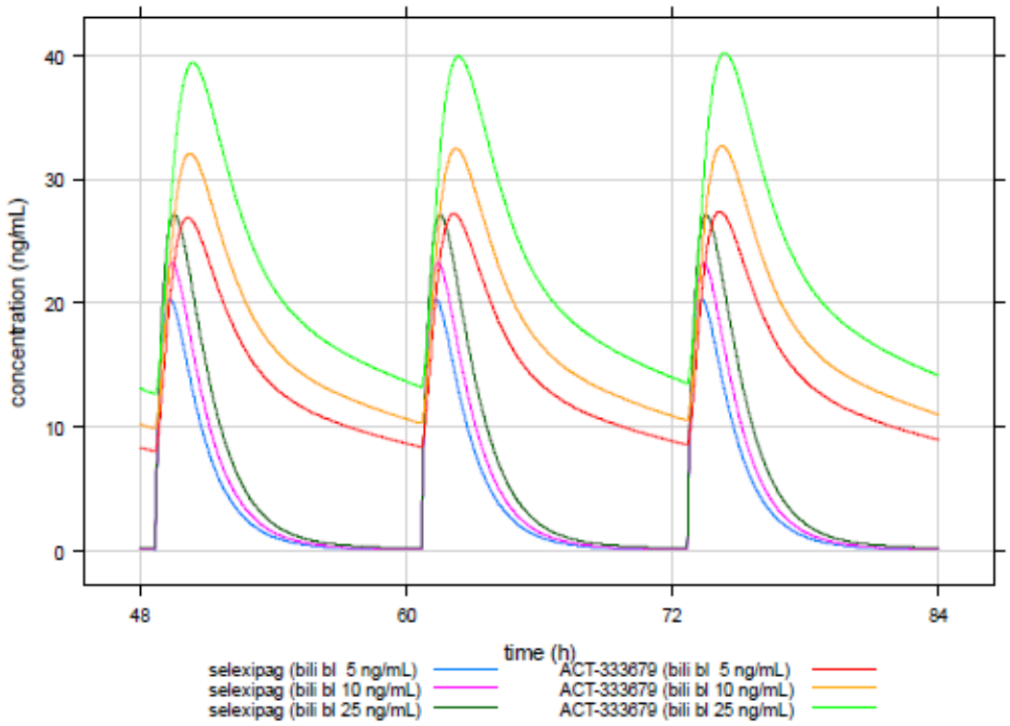


図 2.7.2.3.2.7-1 典型的患者におけるベースライン時の総ビリルビン別（5、10、25 μmol/L）のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度－時間曲線[a]（AC-065A302 試験の母集団薬物動態解析）

a：典型的患者（女性、体重 70 kg、PAH 治療薬併用なし）に、NS-304 1 回 1600 μg 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした。

［5.3.3.5-2 p.69 Figure 29 を引用］

2.7.2.3.2.8 腎障害

海外第 I 相試験（AC-065-105）において、高度腎障害患者（糸球体濾過率：15～29 mL/min/1.73 m^2）は健康成人（90～141 mL/min/1.73 m^2）と比較して、セレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はいずれも 1.7 倍増加し、MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.4 倍及び 1.6 倍増加した。しかしながら、この曝露量増加による予測できない有害事象は発現しなかった。この結果に基づき、高度腎障害患者で開始用量の調整は不要であるが、慎重に増量すべきと考えられた。

また、海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、ベースライン時のクレアチニンクリアランス［25～244 mL/min/1.73 m^2（Cockcroft-Gault 式より算出）］は、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.6.2（1）項参照）。

2.7.2.3.2.9 妊娠及び授乳

妊娠又は授乳中の女性は NS-304 の第 I 相から第 III 相までの全臨床試験から除外し、第 II 相及び第 III 相の試験中に妊娠した患者から採取した薬物動態の検体はなかった。

哺育中ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与し、乳汁及び血漿中放射能濃度を測定した。乳汁及び血漿中放射能濃度はそれぞれ投与後約 4 時間及び 0.83 時間に C_{max} に達し、48 時間以降は検出限界未満となった。乳汁中への曝露は血漿中の約 2 倍であったが、乳汁中からの放射能の消失は血漿中からの消失と同様であった（4.2.2.3-7 参照）。

妊娠中ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与し、放射能の胎盤通過性を検討した結果、胎児へは投与量の約 0.01%が移行したが、胎児中放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度と比べて低かった（4.2.2.3-6 参照）。

2.7.2.3.2.10 遺伝子多型の影響

NS-304 の全ての臨床試験において、DNA 検体は採取しなかった。

セレキシパグは主に CES1 を介して活性代謝物 MRE-269 に代謝される。CES1 の遺伝子改変により CES1 活性の低下が観察される [4, 5]が、臨床で確認されている一塩基多型による CES1 活性の大幅な低下は報告されていない。

CYP の中で重要な遺伝子多型を有する分子種は、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 であり、これらは治療効果を減弱又は有害事象の発現率を増加させる可能性がある。しかしながら、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 はセレキシパグ及び MRE-269 の代謝には関与していないため、遺伝子多型がセレキシパグ及び MRE-269 の曝露量に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.3 外因性要因

2.7.2.3.3.1 食事の影響

国内第 I 相試験（NS304/P1/01）及び海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）の Part B において食事の影響を検討した結果、本剤の薬物動態に対する食事の影響は大きくないと考えられた（2.7.1.3.2 項参照）。

2.7.2.3.3.2 *In vitro*薬物相互作用試験

（1） CYP 誘導及び阻害

セレキシパグ及び MRE-269 はヒト肝ミクロソームにおいて CYP2C8 及び CYP2C9 の活性に対して阻害作用を示した。セレキシパグ及び MRE-269 は、CYP1A2 に対して酵素誘導作用は示さなかったが、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加した。セレキシパグ及び MRE-269 共に、数種の CYP 分子種に対する阻害及び誘導作用を示したが、臨床用量での血漿中濃度域よりも高い濃度域での作用であり、これらの分子種の誘導や阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

（2） トランスポーターに関する薬物相互作用

セレキシパグは P-gp の弱い基質であり、MRE-269 は P-gp の基質ではないと考えられた。セレキシパグは BCRP の基質ではなく、MRE-269 は BCRP の基質であると考えられた。また、セレキシパグは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であると考えられ、MRE-269 は OATP1B3 の基質であると考えられた。セレキシパグ及び MRE-269 共に、P-gp に対して阻害作用は示さなかった。セレキシパグ及び MRE-269 は OATP1B1、OATP1B3、OAT3 及び BCRP を強く阻害した。OCT1、OCT2、MATE1、MATE2K、MRP2 及び BSEP に対するセレキシパグ及び MRE-269 の阻害作用は弱かった。OAT1 に対する阻害作用のみ、セレキシパグは MRE-269 に比べて強かった。

セレキシパグ及び MRE-269 共に、数種の薬物トランスポーター分子種に対する阻害作用を示したが、臨床用量での血漿中濃度域よりも高い濃度域での作用であり、これらの分子種の阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.3.3 *In vivo*薬物相互作用試験

（1） ワルファリンとの薬物相互作用

ワルファリンは PAH 患者で一般的に使用されるが、治療域が狭く、R-ワルファリンは主に CYP3A4、S-ワルファリンは主に CYP2C9 により代謝されるため、海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）の Part D において、NS-304（1 回 400 μg を 1 日 2 回反復投与）とワルファリン（20 mg 単回投与）の薬物相互作用を検討した。NS-304 の併用投与は、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態及び薬力学効果（PT の INR）に影響を与えなかった。また、ワルファリンの併用投与はセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に影響を与えなかった。

（2） ロピナビル・リトナビル配合錠との薬物相互作用

セレキシパグ及び MRE-269 は、いずれも OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるため、OATP1B1 又は OATP1B3 阻害薬と併用することで、セレキシパグ及び MRE-269 の曝露量が増加する可能性が考えられる。ロピナビル・リトナビル配合錠は OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有するヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症治療薬であり、HIV 感染症に伴う PAH 患者において、NS-304 と併用される可能性がある。また、ロピナビル・リトナビル配合錠は CYP3A の強力な阻害薬であり、P-gp の阻害薬であることが知られている。そこで、海外第 I 相試験（AC-065-109）において、NS-304 400 μg を単回投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に及ぼすロピナビル・リトナビル配合錠併用投与（1 回 400/100 mg を 1 日 2 回反復投与）の影響を検討した。ロピナビル・リトナビル配合錠併用では、NS-304 の単独投与と比較してセレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約 2 倍に増加し、MRE-269 の C_{max} は 1.3 倍に増加したが、$AUC_{0-\infty}$ は 1.1 倍であり、ほとんど変化しなかった。セレキシパグの血漿中濃度はロピナビル・リトナビル配合錠併用により上昇したが、セレキシパグのプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）への効力は活性代謝物 MRE-269 の約 1/37 であるため（4.2.1.1-5 参照）、NS-304 は肝トランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬、さらには CYP3A 阻害薬及び P-gp 阻害薬と併用可能であることが示された。

（3） 海外第 III 相試験（AC-065A302）

海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、PAH 治療薬（ERA 及び/又は PDE-5 阻害薬）の併用は、セレキシパグの血漿中濃度には影響を示さなかったが、MRE-269 の消失速度定数に有意な共変量であることが確認された（2.7.2.3.6.2（1）項参照）。また、典型的な患者（女性、体重 70 kg、ベースライン時の総ビリルビン 10 μmol/L）に、NS-304 1 回 1600 μg 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした結果、ERA 及び PDE-5 阻害薬併用ありの場合、MRE-269 の $AUC_{\tau,ss}$ の推定値は、PAH 治療薬併用なしの場合と比較して約 30%低かった（図 2.7.2.3.3.3-1）。しかしながら、被験者間変動（10 及び 90 パーセンタイル値を比較）は 30%を超えており、PAH 治療薬（ERA 及び/又は PDE-5 阻害薬）併用による MRE-269 の曝露量への影響は、被験者間変動に比べて小さく、臨床的な影響は小さいと考えられた。また、ベースライン時に ERA 及び PDE-5 阻害薬を併用していた患者のサブグループでは、morbidity/mortality イベント発現のプラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.63（99%信頼区間：0.39～1.01）であった（2.7.6.13 項参照）。

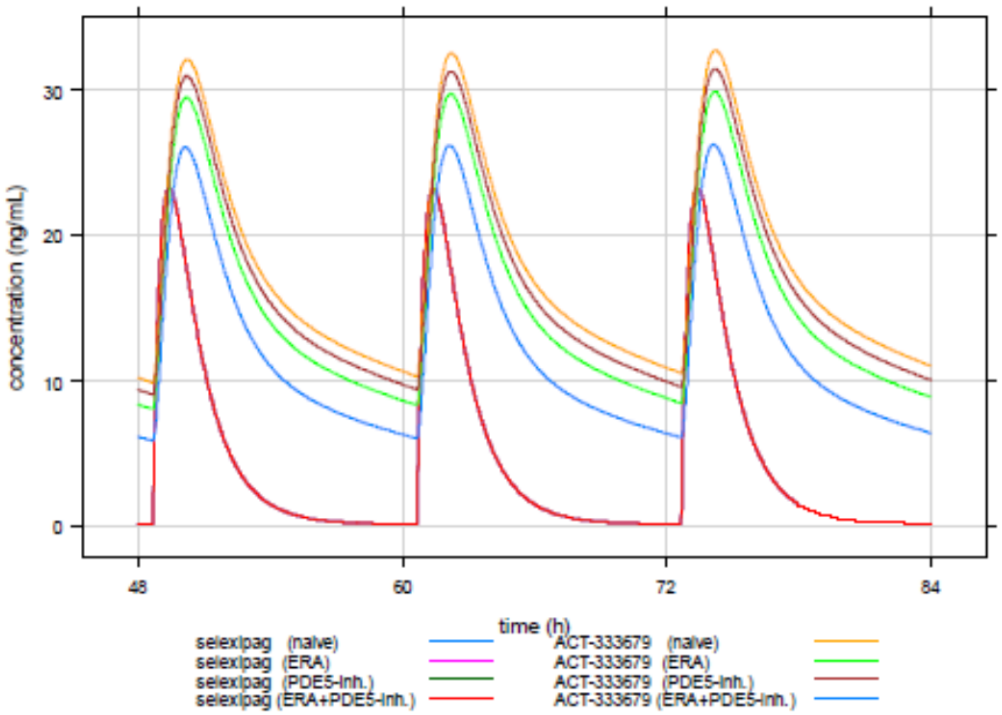


図 2.7.2.3.3.3-1 典型的患者におけるPAH治療薬併用別のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度－時間曲線[a]（AC-065A302 試験の母集団薬物動態解析）

naive：PAH 治療薬併用なし、PDE5-inh：PDE-5 阻害薬

a：典型的患者（女性、体重 70 kg、ベースライン時の総ビリルビン 10 μmol/L）に、NS-304 1 回 1600 μg 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした。また、PAH 治療薬併用別のセレキシパグの血漿中濃度－時間曲線は重なっている。

［5.3.3.5-2 p.66 Figure 27 を引用］

2.7.2.3.4 用量探索

患者ごとの最大耐用量までの用量漸増法は、エポプロステノールナトリウム（静脈内投与）及びトレプロスチニル（静脈内投与及び皮下投与）を含む IP 受容体作動薬の治療法として確立し認識されている。

海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）において、単回投与では NS-304 100～800 μg、反復投与では NS-304 1 回 200～600μg（1 日 2 回）を投与した結果、用量を漸増することにより忍容性が改善することが示唆された。また、海外第 II 相試験（NS-304/-02）では、NS-304 を 1 回 200 μg から患者ごとの最大耐用量（最高用量 1 回 800 μg）まで 200 μg ずつ漸増し、1 日 2 回反復投与したときの忍容性が良好であることを確認した。さらに、海外第 I 相試験（AC-065-101）では、NS-304 を 1 回 400 μg から 1800 μg まで漸増し（3 日ごとに 200 μg ずつ漸増）、1 日 2 回反復投与した結果、1 回 1600 μg（1 日 2 回）まで忍容性が良好であることが確認された。これらの試験結果に基づき、海外第 III 相試験（AC-065A302）では、NS-304 を 1 回 200 μg から患者ごとの最大耐用量（最高用量 1 回 1600 μg）まで漸増し（1 週間ごとに 200 μg ずつ漸増）、1 日 2 回反復投与したときの有効性及び安全性を検証した。

2.7.2.3.5 薬力学特性

2.7.2.3.5.1 血小板凝集能

海外第 I 相試験（AC-065-101）において、NS-304 の用量（1 回 400～1800 μg）を漸増し 1 日 2 回反復投与したときの ADP 誘発による血小板凝集能に対する影響を検討した。血小板凝集抑制率の E_{max}、E_{trough} 及び $AUE_{0\text{-}12hr}$ において、用量間及びプラセボ群との間で明らかな差は認められず、血小板凝集率とセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度との間でも相関性は認められなかった。また、可溶性トロンボモジュリン、P-セレクチン及び vWF の血漿中濃度、PT の INR 並びに APTT においても、NS-304 投与による影響は認められなかった。

2.7.2.3.5.2 骨代謝（骨形成及び骨吸収）マーカー

海外第 I 相試験（AC-065-101）において、NS-304 1 回 800 μg 及び 1400 μg を 1 日 2 回反復投与したときの骨代謝マーカー［骨形成マーカー（オステオカルシン及び P1NP）、骨吸収マーカー（N-テロペプチド及び C-テロペプチド）］の血清中濃度に対する影響を検討した。NS-304 800 μg 及び 1400 μg 投与時の骨代謝マーカーの血清中濃度並びにベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して差はなく、NS-304 投与による影響は認められなかった。

2.7.2.3.5.3 甲状腺マーカー

海外第 I 相試験（AC-065-101）において、NS-304 の用量（1 回 400～1800 μg）を漸増し 1 日 2 回反復投与したときの T_3、T_4 及び TSH の血中濃度への影響を検討した。NS-304 1 回 800 μg の投与 3 日目、NS-304 1 回 1400 μg の投与 3 日目及び試験終了時における T_3、T_4 及び TSH の血中濃度をベースライン（投与前）と比較した結果、NS-304 投与による影響は認められなかった。

2.7.2.3.5.4 光安全性

海外第 I 相試験（AC-065-102）において、NS-304 1 回 800 μg 及び 1200 μg を 1 日 2 回反復投与したときの光安全性を検討した。UV-A（320～400 nm）及び UV-B（290～320 nm）に対する PI 値は、いずれの用量群（800 μg 及び 1200 μg）も対照群（プラセボ及びシプロフロキサシン）との間で、有意な差は認められなかった。また、UV-B に光感作性を示した被験者数（UV-B PI 値>1.66）においても、対照群との間で差は認められなかった。

2.7.2.3.5.5 QT間隔

海外第 I 相の QT/QTc 評価試験（AC-065-106）において、NS-304 1 回 800 μg 及び 1600 μg を 1 日 2 回反復投与したとき、QTcI 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcI 間隔）の 90%信頼区間の上限値は、いずれの時点においても 10 ms 未満であり、心室再分極（QTc 間隔）に対する影響は認められなかった。また、線形混合効果モデルを用いて、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} の幾何平均値に対するそれぞれの ΔΔQTcI 間隔の平均値及び 95%信頼区間を推定し、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と ΔΔQTcI 間隔との関係を検討した結果、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度に依存した ΔΔQTcI 間隔の変化は認められなかった。

2.7.2.3.6 母集団薬物動態／薬力学解析

2.7.2.3.6.1 海外第I相試験（AC-065-106）における母集団薬物動態解析

（資料番号 5.3.3.5-1、評価資料）

健康成人のセレキシパグ及び MRE-269 の母集団薬物動態パラメータを推定し、薬物動態に変動を及ぼす要因を明らかにすることを目的に母集団解析を実施した。

海外第 I 相試験（AC-065-106）における血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度のデータを用いて非線形混合効果モデルによる解析を行い、母集団薬物動態パラメータを推定した。基本となる薬物動態モデルは、吸収ラグタイム、一次吸収及び消失過程、並びに MRE-269 への一次代謝速度定数を伴うセレキシパグの 2 コンパートメントモデルと、一次消失過程を伴う MRE-269 の 2 コンパートメントモデルとした（図 2.7.2.3.6.1-1）。また、薬物動態に影響を及ぼす要因として、表 2.7.2.3.6.1-1 に示す共変量候補を評価した。

解析の結果、体重がセレキシパグ及び MRE-269 の分布容積に影響を与える共変量であった。その他の共変量は薬物動態に影響を与えなかった。

また、NS-304 1 回 1600 μg を 1 日 2 回反復投与した場合の血漿中濃度推移をシミュレーションし、定常状態の C_{max} を算出して共変量が血漿中濃度に与える影響を評価した。体重 50 kg の被験者の C_{max} は 75 kg の被験者と比較して、セレキシパグでは 27%高く、MRE-269 では 22%高くなると予測された。また、体重 100 kg の被験者の C_{max} は 75 kg の被験者と比較して、セレキシパグでは 17%低く、MRE-269 では 15%低くなると予測された。

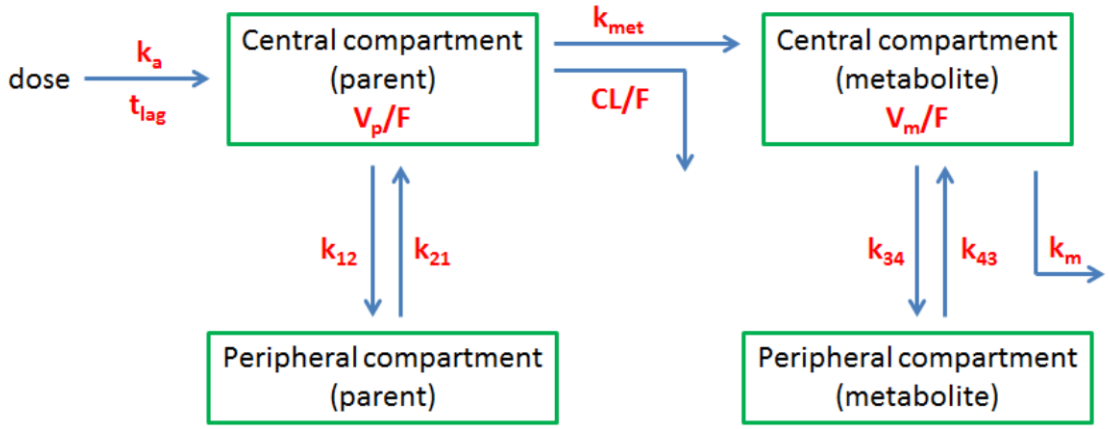


図 2.7.2.3.6.1-1 基本となる母集団薬物動態モデルの概略図
（AC-065-106 試験の母集団薬物動態解析）

［5.3.3.5-1 p.19 Figure 5 を引用］

表 2.7.2.3.6.1-1 共変量候補（AC-065-106 試験の母集団薬物動態解析）

パラメータ	定義	共変量候補
k_a	吸収速度定数	年齢、体重
V_p	セレキシパグにおける中心コンパートメントの分布容積	体重
V_m	MRE-269 における中心コンパートメントの分布容積	体重、性別
CL	セレキシパグにおけるクリアランス	人種
k_{met}	セレキシパグから MRE-269 へ代謝される速度定数	体重、人種
k_m	MRE-269 の消失速度定数	人種

2.7.2.3.6.2 海外第III相試験（AC-065A302）における母集団薬物動態／薬力学解析

（資料番号 5.3.3.5-2、評価資料）

（1） 母集団薬物動態解析

PAH 患者のセレキシパグ及び MRE-269 の母集団薬物動態パラメータを推定し、薬物動態に変動を及ぼす要因を明らかにすることを目的に母集団解析を実施した。

海外第 III 相試験（AC-065A302）における PAH 患者 512 例で得られた 2398 点の血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度のデータを用いて非線形混合効果モデルによる解析を行い、母集団薬物動態パラメータを推定した。基本となる薬物動態モデルは、海外第 I 相試験（AC-065-106）における母集団薬物動態解析と同様に、図 2.7.2.3.6.1-1 に示すモデルを用いた。

また、薬物動態に影響を及ぼす要因として、表 2.7.2.3.6.2-1 に示す共変量候補を評価した。なお、PAH 治療薬の併用は、ほとんどの患者が試験期間中に変更していないので、ベースライン時の情報を使用し、他の併用薬は試験期間中（最後の採血時点前）の任意の時点での情報を使用した。

表 2.7.2.3.6.2-1 共変量候補（AC-065A302 試験の母集団薬物動態解析）

パラメータ	定義	共変量候補
V_p/F 及び V_m/F	セレキシパグ及び MRE-269 における中心コンパートメントの見かけの分布容積	年齢、性別、体重及び人種／民族
CL/F	セレキシパグにおける見かけのクリアランス	年齢、人種／民族、性別、体重、クレアチニンクリアランス、肝機能パラメータ、PAH 治療薬の併用、NYHA/WHO 機能分類クラス、ジゴキシンの併用、CYP3A4 及び 2C8 阻害薬の併用
k_{met}	セレキシパグから MRE-269 へ代謝される速度定数	年齢、人種／民族、性別、体重、肝機能パラメータ、PAH 治療薬の併用、NYHA/WHO 機能分類クラス、ジゴキシンの併用、CYP3A4 及び 2C8 阻害薬の併用
k_m	MRE-269 の消失速度定数	年齢、人種／民族、性別、体重、クレアチニンクリアランス、肝機能パラメータ、PAH 治療薬の併用、NYHA/WHO 機能分類クラス、ジゴキシンの併用、CYP3A4 及び 2C8 阻害薬の併用
k_a	吸収速度定数	NYHA/WHO 機能分類クラス

［5.3.3.5-2 p.41 Table 10 を改変］

最終モデルにおける共変量の影響を表 2.7.2.3.6.2-2 に、最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3.6.2-3 に示す。体重はセレキシパグ及び MRE-269 の分布容積並びにセレキシパグのクリアランスに、ベースライン時の総ビリルビンはセレキシパグのクリアランスに、PAH 治療薬（ERA 及び/又は PDE-5 阻害薬）の併用及び性別は MRE-269 の消失速度定数に影響を与える共変量であった。これらの共変量に基づき、典型的な患者は体重 70 kg、ベースライン時の総ビリルビン 10 μmol/L、PAH 治療薬併用なしの女性とした。

また、典型的な患者に NS-304 1 回 1600 μg を 1 日 2 回反復投与した場合の血漿中濃度推移をシミュレーションし、$AUC_{\tau,ss}$ を算出して共変量が曝露量に与える影響を評価した（2.7.2.3.2 項参照）。

表 2.7.2.3.6.2-2 最終モデルにおける共変量の影響（AC-065A302 試験の母集団薬物動態解析）

パラメータ	定義	共変量	備考
V_p	セレキシパグにおける中心コンパートメントの分布容積	体重	$V_p = V_{p,pop} (bw/70)^{1.2}$
V_m	MRE-269 における中心コンパートメントの分布容積	体重	$V_m = V_{m,pop} (bw/70)^{0.88}$
CL	セレキシパグにおけるクリアランス	ベースライン時の総ビリルビン	$CL = CL_{pop} (\text{total bilirubin}/10)^{-0.4}$
CL	セレキシパグにおけるクリアランス	体重	$CL = CL_{pop} (bw/70)^{0.61}$
k_m	MRE-269 の消失速度定数	PAH 治療薬の併用	併用なし：$k_m = 0.49$ ERA 併用：$k_m = 0.57$ PDE-5 阻害薬併用：$k_m = 0.52$ 両薬併用：$k_m = 0.71$
k_m	MRE-269 の消失速度定数	性別	男性：$k_m = 0.57$ 女性：$k_m = 0.49$

［5.3.3.5-2 p.51 Table 15 を改変］

表 2.7.2.3.6.2-3 最終モデルにおけるパラメータ推定値
（AC-065A302 試験の母集団薬物動態解析）

パラメータ (単位)	定義	推定値	標準誤差	相対標準誤差（%）
t_{lag} (hr)	吸収遅延時間	0.67	—	—
k_a (1/hr)	吸収速度定数	0.71	0.04	5
V_p/F (L)	セレキシパグにおける中心コンパートメントの見かけの分布容積	12.90	2.00	16
bw on V_p/F	体重の V_p/F に対する共変量効果	1.20	0.30	25
CL/F (L/hr)	セレキシパグにおける見かけのクリアランス	19.10	1.60	8
bw on CL/F	体重の CL/F に対する共変量効果	0.61	0.15	25
total bilirubin on CL/F	総ビリルビンの CL/F に対する共変量効果	-0.40	0.07	18
k_{12} (1/hr)	セレキシパグにおける中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度定数	0.09	0.02	18
k_{21} (1/hr)	セレキシパグにおける末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数	0.06	0.01	17
V_m/F (L)	MRE-269 における中心コンパートメントの見かけの分布容積	4.65	0.80	17
bw on V_m/F	体重の V_m/F に対する共変量効果	0.88	0.18	21
k_{met} (1/hr)	セレキシパグから MRE-269 へ代謝される速度定数	0.67	0.12	18
k_{34} (1/hr)	MRE-269 における中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度定数	1.04	0.23	22
k_{43} (1/hr)	MRE-269 における末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数	0.18	0.03	14
k_m (1/hr)	MRE-269 の消失速度定数	0.49	0.08	16
Sex on k_m	性別の k_m に対する共変量効果	0.15	0.05	31
PAH co-mediation on k_m (ERA)	ERA 併用の k_m に対する共変量効果	0.15	0.06	38
PAH co-mediation on k_m (PDE-5 inh.)	PDE-5 阻害薬併用の k_m に対する共変量効果	0.07	0.05	77
PAH co-mediation on k_m (ERA and PDE-5 inh.)	ERA 及び PDE-5 阻害薬併用の k_m に対する共変量効果	0.37	0.05	14
個体間変動				
omega_t_{lag}		1.92	0.20	10
omega_k_a		0.39	0.05	12
omega_V/F		0.31	0.12	38
omega_CL		0.73	0.03	4
omega_k_{12}		0.25	0.18	73
omega_k_{21}		1.06	0.13	12
omega_V_m		0.10	0.25	241
omega_k_{met}		0.05	0.42	788
omega_k_{34}		0.47	0.18	39
omega_k_{43}		0.89	0.14	16
omega_k_m		0.27	0.06	20
個体内変動				
b_1	セレキシパグの比例誤差	0.75	0.01	2
b_2	MRE-269 の比例誤差	0.49	0.01	2

—：母集団平均値を固定してモデルを構築したため算出せず

［5.3.3.5-2 p.49 Table 14 を引用］

（2） 母集団薬物動態／薬力学解析

前項［2.7.2.3.6.2（1）］の最終モデルから、患者ごとの維持用量での定常状態における 1 投与間隔（12 時間）のセレキシパグ及び MRE-269 の曝露量（AUC）を推定し、この曝露量と有効性との関係、並びに曝露量と安全性との関係を母集団解析により検討した。なお、MRE-269 の IP 受容体への効力はセレキシパグより 37 倍高いため（4.2.1.1-5 参照）、以下の式で表すセレキシパグと MRE-269 の IP 受容体への効力を考慮した加重平均の曝露量（$AUC_{combined}$）を用いた。

$$AUC_{combined} = 1/38 \times AUC_{セレキシパグ} + 37/38 \times AUC_{MRE\text{-}269}$$

各維持用量における患者数を表 2.7.2.3.6.2-4 に示す。

表 2.7.2.3.6.2-4 各維持用量における患者数
（AC-065A302 試験の母集団薬物動態／薬力学解析）

維持用量（μg）	NS-304 群（N=559）									プラセボ群
	200	400	600	800	900	1000	1200	1400	1600	
例数	68	65	62	82	1	35	42	41	163	582

［5.3.3.5-2 p.78 Table 24 を引用］

薬力学データセットの要約を表 2.7.2.3.6.2-5 に示す。有効性の薬力学データとして、6 分間歩行距離及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）濃度を用い、安全性の薬力学データとして、有害事象（プロスタサイクリン関連有害事象、並びに出血及び消化管出血関連の有害事象）、臨床検査値（総ビリルビン、白血球、赤血球及びヘモグロビン）及びバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、平均血圧並びに心拍数）を用いた。

表 2.7.2.3.6.2-5 薬力学データセットの要約
（AC-065A302 試験の母集団薬物動態／薬力学解析）

データセット	件数	例数		
		全体	NS-304 群	プラセボ群
6 分間歩行距離	1051	1051	502	549
血漿中 NT-proBNP 濃度	1077	1077	509	568
プロスタサイクリン関連有害事象	1088	1088	511	577
出血及び消化管出血関連の有害事象	1088	1088	511	577
総ビリルビン	1078	1078	509	569
白血球	1070	1070	508	562
赤血球	1074	1074	508	566
ヘモグロビン	1074	1074	508	566
収縮期血圧	1081	1081	510	571
拡張期血圧	1081	1081	510	571
平均血圧	1081	1081	510	571
心拍数	1081	1081	510	571

［5.3.3.5-2 p.75 Table 23 を引用］

有害事象以外の各薬力学データ（6 分間歩行距離、NT-proBNP 濃度、臨床検査値及びバイタルサイン）は、Week 8～Week 52 の定常状態における患者ごとの平均値を用い、各薬力学効果と曝露量との関係は対数線形モデルを用いて以下の式より解析した。

$$E = a \times E_0 + d \times \text{intercept} + b \times \log(AUC_{combined}) + \varepsilon$$

E：薬力学効果、E_0：ベースライン（投与前）の薬力学効果、a：E_0 のパラメータ、
intercept：プラセボ投与後（曝露量なし）の薬力学効果の変化量、d：intercept のパラメータ、b：傾き、
ε：正規分布に従う残差変動

有害事象（プロスタサイクリン関連有害事象、出血及び消化管出血関連の有害事象）の薬力学データは、試験期間中の患者ごとの 1 件以上の有害事象発現の有無（有=1、無=0）を用い、各薬力学効果と曝露量との関係はロジスティック回帰モデルを用いて以下の式より解析した。

$$\mu = \text{intercept} + b \times \log(AUC_{combined}) + \varepsilon$$
$$E = \text{inverse logit}(\mu) = \exp(\mu)/(1+\exp(\mu))$$

intercept：曝露量なしの薬力学効果、b：傾き、ε：正規分布に従う残差変動、E：薬力学効果

また、曝露量が薬力学パラメータに有意な影響を与えることが判明した場合は、以下の共変量の影響を評価した。

- PAH 治療薬の併用 [a]
- PAH 疾患分類
- ベースライン時の総ビリルビン
- ベースライン時の疾患重症度（NYHA/WHO 機能分類クラス）
- 抗血栓薬による治療 [b]
- 抗高血圧薬による治療 [c]

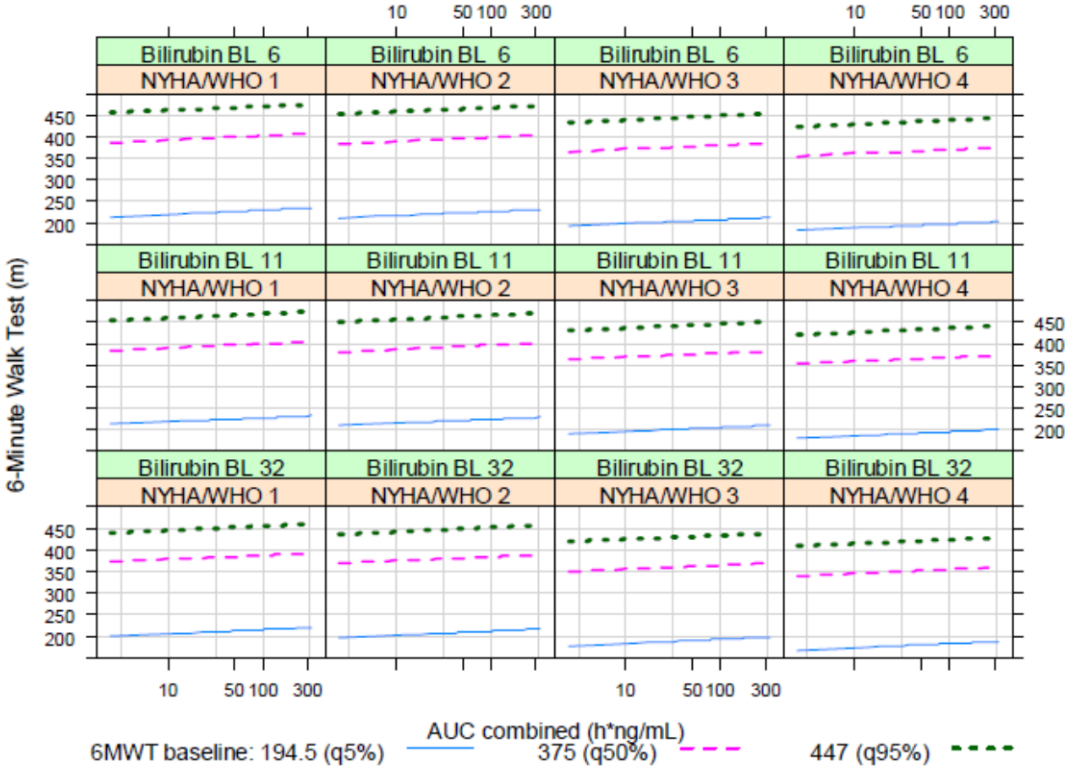
a：ほとんどの患者が PAH 治療薬の併用を試験期間中に変更していないため、ベースライン時の情報を使用
b：出血及び胃腸管出血関連の有害事象でのみ評価
c：バイタルサインでのみ評価

1） 曝露量と有効性の相関性

$AUC_{combined}$と有効性（6 分間歩行距離及び血漿中 NT-proBNP 濃度）との関係を海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団解析により検討した。

$AUC_{combined}$と 6 分間歩行距離との関係を対数線形モデルを用いて検討した結果、曝露なし（プラセボ投与）の推定値 369 m と比較して NS-304 投与の最高曝露量の推定値は 392 m であり、6 分間歩行距離の推定値は曝露量の増加に伴い有意に延長した。ベースライン時の疾患重症度（NYHA/WHO 機能分類クラス）及び総ビリルビンは、切片に対して有意な共変量であり、6 分間歩行距離の推定値は、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラスの重症度が高い場合と総ビリルビンが高い場合には短縮した（図 2.7.2.3.6.2-1）。傾きに対して有意な共変量はなかった。

$AUC_{combined}$と血漿中 NT-proBNP 濃度との関係を両対数モデルを用いて検討した結果、血漿中 NT-proBNP 濃度の推定値は、曝露なし（プラセボ投与）の 667 ng/L と比較して NS-304 投与の最高曝露量では475 ng/L であり、曝露量の増加に伴い有意に低下した（傾き：-0.061）（表 2.7.2.3.6.2-6）。



Colors indicate 6-MWD baseline distances of 194.5 (blue), 375 (pink), and 447 m (green).

図 2.7.2.3.6.2-1 ベースライン時の疾患重症度（NYHA/WHO機能分類クラス）及び総ビリルビン（μmol/L）のサブグループごとにおける 6 分間歩行距離の各ベースラインと$AUC_{combined}$との関係（AC-065A302 試験の母集団薬物動態／薬力学解析）

［5.3.3.5-2 p.81 Figure 34 を引用］

表 2.7.2.3.6.2-6 基本薬力学モデル：血漿中NT-proBNP濃度（log_{10} スケール）
（AC-065A302 試験の母集団薬物動態／薬力学解析）

	推定値	標準誤差	t 統計量	P 値
（切片）	0.325	0.043	7.65	0.000
曝露量	-0.061	0.011	-5.50	0.000
ベースライン	0.924	0.015	63.46	0.000

［5.3.3.5-2 p.82 Table 26 を引用］

2） 曝露量と安全性の相関性

$AUC_{combined}$ と安全性［有害事象（プロスタサイクリン関連有害事象、並びに出血及び消化管出血関連の有害事象）、臨床検査値（総ビリルビン、白血球、赤血球及びヘモグロビン）、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、平均血圧並びに心拍数）］との関係を海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団解析により検討した。

a) 有害事象

$AUC_{combined}$ とプロスタサイクリン関連有害事象の発現率との関係をロジスティック回帰モデルを用いて検討した結果、曝露なし（プラセボ投与）の推定値 64%と比較して NS-304 投与の最高曝露量の推定値は 96%であり、プロスタサイクリン関連有害事象の発現率は曝露量の増加に伴い有意に上昇した（図 2.7.2.3.6.2-2）。また、PAH 治療薬併用なしの患者は、ERA 及び/又は PDE-5 阻害薬を併用していた患者と比較して発現率が低く、結合組織病に伴う PAH 患者は、特発性 PAH 患者及び先天性心疾患に伴う PAH 患者と比較して発現率が高かった（図 2.7.2.3.6.2-3）。

$AUC_{combined}$ と出血及び消化管出血関連の有害事象の発現との関係を検討した結果、有意な相関性はなかった。

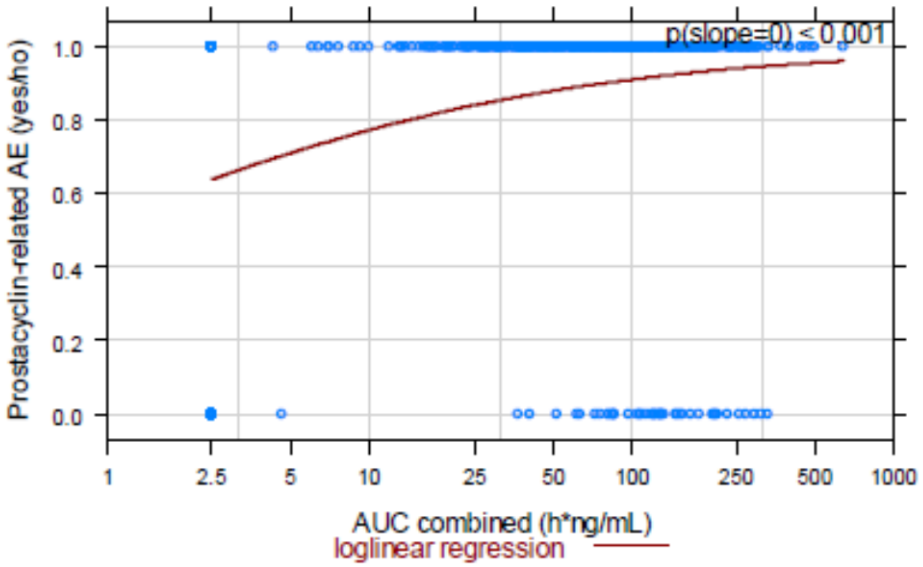


図 2.7.2.3.6.2-2 プロスタサイクリン関連有害事象の発現と定常状態の$AUC_{combined}$の個別推定値との関係並びにモデル適合度
（AC-065A302 試験の母集団薬物動態／薬力学解析）
有害事象（AE）有り（yes）= 1、有害事象（AE）無し（no）= 0

［5.3.3.5-2 p.96 Figure 49 を引用］

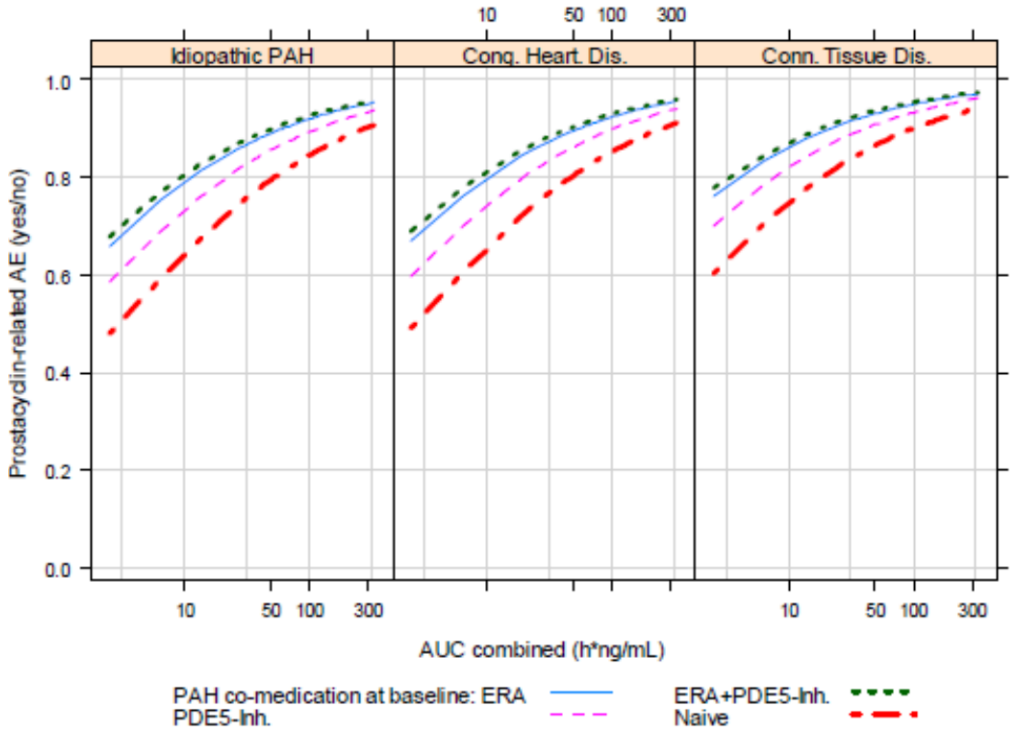


図 2.7.2.3.6.2-3 PAH疾患分類[a]及びPAH治療薬併用[b]のサブグループごとにおける プロスタサイクリン関連有害事象の発現と$AUC_{combined}$との関係 （AC-065A302 試験の母集団薬物動態／薬力学解析）

有害事象（AE）有り（yes）= 1、有害事象（AE）無し（no）= 0
a：特発性 PAH（左）、先天性心疾患に伴う PAH（中央）、結合組織病に伴う PAH（右）
b：PAH 治療薬併用なし、ERA 併用あり、PDE-5 阻害薬併用あり、ERA 及び PDE-5 阻害薬併用あり

［5.3.3.5-2 p.97 Figure 50 を引用］

b) 臨床検査値

$AUC_{combined}$ と臨床検査値（総ビリルビン、白血球、赤血球及びヘモグロビン）との関係を対数線形モデルを用いて検討した。なお、海外第 III 相試験（AC-065A302）の安全性評価において、NS-304 投与による ALT、AST 及び血小板への明らかな影響は認められなかったため、これらの臨床検査値と $AUC_{combined}$ との関係は検討しなかった。

総ビリルビンの推定値は、曝露なし（プラセボ投与）の 12.03 µmol/L と比較して NS-304 投与の最高曝露量では 10.58 µmol/L であり、高曝露量で有意な減少を示した。また、特発性 PAH 患者及び先天性心疾患に伴う PAH 患者と比較して、結合組織病に伴う PAH 患者では減少の程度が大きく、セレキシパグ及び MRE-269 に対する感受性が結合組織病に伴う PAH 患者で高いことが示唆された（図 2.7.2.3.6.2-4）。

白血球の推定値は、高曝露量で有意な減少を示したが、曝露なし（プラセボ投与）の 6.82 g/L と比較して NS-304 投与の最高曝露量では 6.26 g/L であり、NS-304 投与による白血球への影響は小さいと考えられた。

赤血球の推定値は、高曝露量で有意な減少を示したが、曝露なし（プラセボ投与）の 4.66 TI/L と比較して NS-304 投与の最高曝露量では 4.58 TI/L であり、NS-304 投与による赤血球への影響は小さいと考えられた。

ヘモグロビンの推定値は、高曝露量で有意な減少を示したが、曝露なし（プラセボ投与）の 138.84 g/L と比較して NS-304 投与の最高曝露量では 134.58 g/L であり、NS-304 投与によるヘモグロビンへの影響は小さいと考えられた。

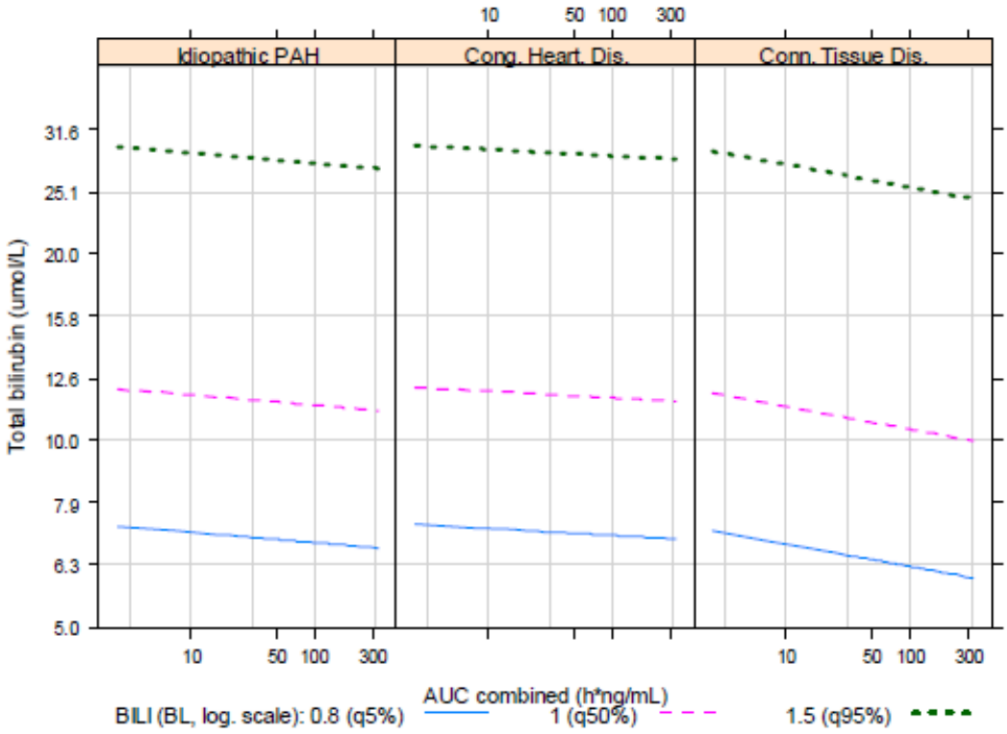


図 2.7.2.3.6.2-4 PAH疾患分類[a]のサブグループごとにおける総ビリルビンの各ベースラインと $AUC_{combined}$との関係（AC-065A302 試験の母集団薬物動態／薬力学解析）

a：特発性 PAH（左）、先天性心疾患に伴う PAH（中央）、結合組織病に伴う PAH（右）

［5.3.3.5-2 p.85 Figure 38 を引用］

c) バイタルサイン

$AUC_{combined}$ とバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、平均血圧並びに心拍数）との関係を対数線形モデルを用いて検討した結果、有意な相関性はなかった。

2.7.2.4 特別な試験

該当試験なし

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（1/8）

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女） 被験者の種類 年齢の範囲	投与方法（剤形、用法、用量）	試験報告書 添付場所 （m2.7.6） 評価/参考
I	AC-065-110 （フランス）	絶対的バイオアベイラビリティ 静脈内投与時及び経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性	ランダム化 オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー	16 例（16/0） 外国人健康成人（16 例） 23～43 歳	注射剤［セレキシパグ 200 μg（8 mL）］ 単回静脈内投与（投与時間：80 分間、絶食時） セレキシパグ 200 μg 錠剤（NS-304 200 μg） 単回経口投与（絶食時） NS-304 400 μg	5.3.1.1-1 （2.7.6.1） 評価

表 2.7.2.5-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（2/8）

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女） 被験者の種類 年齢の範囲	投与方法（剤形、用法、用量）	試験報告書 添付場所 （m2.7.6） 評価/参考
I	NS304/P1/01 （日本）	単回及び反復投与時の 薬物動態、安全性及び 忍容性 年齢の影響 食事の影響	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検	64 例（64/0） 各 Step：NS-304 群 6 例 プラセボ群 2 例 日本人健康成人（48 例） 20～34 歳 日本人健康高齢者（16 例） 65～74 歳	錠剤（NS-304 100 μg、200 μg、プラセボ） Part I（単回経口投与） 健康成人 Step 1：NS-304 200 μg 又はプラセボ（絶食時） Step 2-1：NS-304 400 μg 又はプラセボ（絶食時） Step 2-2：NS-304 400 μg 又はプラセボ［食後（標準食）］ Step 3：NS-304 600 μg 又はプラセボ（絶食時） 健康高齢者 Step 4：NS-304 200 μg 又はプラセボ（絶食時） Part II［反復経口投与（食後）］ 健康成人 Step 5：NS-304 1 回 200 μg 又はプラセボ Day 1、10：1 日 1 回 Day 3～9：1 日 2 回 Step 6：NS-304 1 回 400 μg 又はプラセボ Day 1、10：1 日 1 回 Day 3～9：1 日 2 回 Step 7：NS-304 1 回 400/600 μg 又はプラセボ Day 1：1 回 400 μg 1 日 1 回 Day 3～4：1 回 400 μg 1 日 2 回 Day 5～11：1 回 600 μg 1 日 2 回 Day 12：1 回 600 μg 1 日 1 回 健康高齢者 Step 8：NS-304 1 回 400 μg 又はプラセボ Day 1、10：1 日 1 回 Day 3～9：1 日 2 回	5.3.3.1-1 （2.7.6.2） 評価

表 2.7.2.5-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（3/8）

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女） 被験者の種類 年齢の範囲	投与方法（剤形、用法、用量）	試験報告書 添付場所 （m2.7.6） 評価/参考
I	QGUY/2006/ NS-304/-01 （イギリス）	単回投与時の薬物動態、 安全性及び忍容性 （Part A）	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検	40 例（40/0） NS-304 群：30 例 プラセボ群：10 例 外国人健康成人 18～44 歳	錠剤（NS-304 100 μg、200 μg、400 μg、800 μg、プラセボ） 単回経口投与（絶食時） NS-304 100、200、400、600、800 μg 又はプラセボ	5.3.3.1-2 （2.7.6.3） 評価
		食事の影響（Part B）	ランダム化 オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー	12 例（12/0） 外国人健康成人 19～44 歳	錠剤（NS-304 400 μg） 単回経口投与［絶食時及び食後（高脂肪食）］ NS-304 400 μg	
		反復投与時の薬物動態、 安全性及び忍容性 （Part C）	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検	25 例（25/0） NS-304 群：19 例 プラセボ群：6 例 外国人健康成人 18～42 歳	錠剤（NS-304 200 μg、400 μg、プラセボ） 反復経口投与（食後） NS-304 1 回 200、400 μg 又はプラセボ Day 1、8：1 日 1 回 Day 3～7：1 日 2 回 NS-304 1 回 400/600 μg 又はプラセボ Day 1：1 回 400 μg 1 日 1 回 Day 3～4：1 回 400 μg 1 日 2 回 Day 5～7：1 回 600 μg 1 日 2 回 Day 8：1 回 600 μg 1 日 1 回	
		ワルファリンとの薬物 相互作用（Part D）	ランダム化 二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー	19 例（19/0） 外国人健康成人 21～42 歳	錠剤（NS-304 400 μg、プラセボ） 反復経口投与（食後） 第 1 期/第 2 期 Day 1：NS-304 1 回 400 μg 又はプラセボ 1 日 1 回 Day 2～12：NS-304 1 回 400 μg 又はプラセボ 1 日 2 回 Day 8：ワルファリン 20 mg 単回経口投与	

表 2.7.2.5-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（4/8）

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女） 被験者の種類 年齢の範囲	投与方法（剤形、用法、用量）	試験報告書 添付場所 （m2.7.6） 評価/参考
I	AC-065-101 （ドイツ）	反復投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量漸増	16 例（16/0） NS-304 群：12 例 プラセボ群：4 例 外国人健康成人 26～45 歳	錠剤（NS-304 200 μg、プラセボ） 反復経口投与（1 日 2 回食後） Day 1～3：NS-304 1 回 400 μg 又はプラセボ Day 4～6：NS-304 1 回 600 μg 又はプラセボ Day 7～9：NS-304 1 回 800 μg 又はプラセボ Day 10～12：NS-304 1 回 1000 μg 又はプラセボ Day 13～15：NS-304 1 回 1200 μg 又はプラセボ Day 16～18：NS-304 1 回 1400 μg 又はプラセボ Day 19～21：NS-304 1 回 1600 μg 又はプラセボ Day 22～23.5：NS-304 1 回 1800 μg 又はプラセボ	5.3.3.1-3 （2.7.6.4） 評価
	186933 （イギリス）	^{14}C-セレキシパグ単回投与時の吸収、代謝及び排泄	オープンラベル	6 例（6/0） 外国人健康成人 30～52 歳	経口液剤［^{14}C-セレキシパグ 400 μg（40 mL；1.66 MBq）］ 単回経口投与（食後の約 2 時間後に投与、投与後 4 時間まで絶食） ^{14}C-セレキシパグ 400 μg	5.3.3.1-4 （2.7.6.5） 評価
	PS003 （イギリス）	単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性	オープンラベル	5 例（5/0） 外国人健康成人 21～30 歳	経口液剤［セレキシパグ 100 μg（10 mL）］ 単回経口投与（絶食時） セレキシパグ 100 μg	5.3.3.1-5 （2.7.6.6） 参考
	AC-065-104 （チェコ共和国）	肝障害の影響	オープンラベル	26 例（17/9） 外国人軽度肝障害患者：8 例 外国人中等度肝障害患者：8 例 外国人高度肝障害患者：2 例 外国人健康成人：8 例 38～68 歳	錠剤（NS-304 200 μg） 単回経口投与（食後） 軽度及び中等度肝障害患者、健康成人 NS-304 400 μg 高度肝障害患者 NS-304 200 μg	5.3.3.3-1 （2.7.6.7） 評価
	AC-065-105 （ドイツ）	腎障害の影響	オープンラベル 並行群間	16 例（8/8） 外国人高度腎障害患者 8 例 外国人健康成人 8 例 39～76 歳	錠剤（NS-304 200 μg） 単回経口投与（食後） NS-304 400 μg	5.3.3.3-2 （2.7.6.8） 評価

表 2.7.2.5-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（5/8）

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女） 被験者の種類 年齢の範囲	投与方法（剤形、用法、用量）	試験報告書 添付場所 （m2.7.6） 評価/参考
I	AC-065-109 （ドイツ）	ロピナビル･リトナビル配合錠との薬物相互作用	ランダム化 オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー	20 例（20/0） 外国人健康成人 23～53 歳	錠剤（NS-304 200 μg） Treatment A Day 1：NS-304 400 μg 単回経口投与（絶食時） Treatment B Day 1～12：ロピナビル・リトナビル配合錠 1 回 400 mg/100 mg 1 日 2 回反復経口投与 Day 10 : NS-304 400 μg 単回経口投与（絶食時）	5.3.3.4-1 （2.7.6.9） 評価
	AC-065-102 （ドイツ）	光安全性	ランダム化 プラセボ対照 陽性対照 二重盲検（NS-304） 評価者盲検（全治験薬） 並行群間	52 例（52/0） Group A 12 例 Group B 16 例 Group C 12 例 Group D 12 例 外国人健康成人 19～54 歳	錠剤（NS-304 200 μg、プラセボ） 反復経口投与（1 日 2 回食後） Group A（NS-304 1 回 800 μg まで漸増投与） Day 1～6：プラセボ Day 7～9：NS-304 1 回 400 μg+プラセボ Day 10～12：NS-304 1 回 600 μg +プラセボ Day 13～17：NS-304 1 回 800 μg +プラセボ Group B（NS-304 1 回 1200 μg まで漸増投与） Day 1～3：NS-304 1 回 400 μg Day 4～6：NS-304 1 回 600 μg Day 7～9：NS-304 1 回 800 μg Day 10～12：NS-304 1 回 1000 μg Day 13～17：NS-304 1 回 1200 μg Group C（プラセボ） Day 1～17：プラセボ Group D（シプロフロキサシン） Day 1～9：プラセボ Day 10～17:シプロフロキサシン 1 回 500 mg +プラセボ	5.3.4.1-1 （2.7.6.10） 評価

表 2.7.2.5-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（6/8）

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女） 被験者の種類 年齢の範囲	投与方法（剤形、用法、用量）	試験報告書 添付場所 （m2.7.6） 評価/参考
I	AC-065-106 （米国）	QT/QTc 評価 性別の影響	ランダム化 プラセボ対照 陽性対照 二重盲検 並行群間（NS-304 vs モキシフロキサシン/プラセボ） 2 群 2 期クロスオーバー（モキシフロキサシン vs プラセボ） 用量漸増	159 例（103/56） Treatment A（NS-304）91 例 Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）68 例 外国人健康成人 19～45 歳	錠剤（NS-304 200 μg、プラセボ） 反復経口投与（食後） Treatment A（NS-304） Day 1：NS-304 プラセボ 1 日 1 回 Day 2：モキシフロキサシンプラセボ 1 日 1 回 Day 3～5：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回 Day 6～8：NS-304 1 回 600 μg 1 日 2 回 Day 9～11：NS-304 1 回 800 μg 1 日 2 回 Day 12～14：NS-304 1 回 1000 μg 1 日 2 回 Day 15～17：NS-304 1 回 1200 μg 1 日 2 回 Day 18～20：NS-304 1 回 1400 μg 1 日 2 回 Day 21～22：NS-304 1 回 1600 μg 1 日 2 回 Day 23：NS-304 1 回 1600 μg 1 日 1 回 Day 24：モキシフロキサシンプラセボ 1 日 1 回 Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ） Day 1：NS-304 プラセボ 1 日 1 回 Day 2：モキシフロキサシン 400 mg 又はモキシフロキサシンプラセボ 1 日 1 回 Day 3～23：NS-304 プラセボ 1 日 2 回 Day 24：モキシフロキサシンプラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回	5.3.4.1-2 （2.7.6.11） 評価

表 2.7.2.5-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（7/8）

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女） 被験者の種類 年齢の範囲	投与方法（剤形、用法、用量）	試験報告書 添付場所 （m2.7.6） 評価/参考
II	AC-065A201 （日本）	PAH 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態	オープンラベル	37 例（11/26） 日本人 PAH 患者 23～72 歳	錠剤（NS-304 200 μg） 反復経口投与（1 日 2 回食後） 用量調節期［Day 1～Week 12（± 1 week）］ NS-304 1 回 200 μg から最大 1600 μg まで 200 μg ずつ漸増し、Week 12 までに各患者の維持用量を決定 用量維持期［Week 12（± 1 week）～Week 16（± 1 week）］ 各患者の維持用量を投与 長期投与期［Week 16（± 1 week）～Week 192（± 1 week）］ 各患者の維持用量を投与	5.3.5.2-1 （2.7.6.14） 評価
	NS-304/-02 （オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド）	PAH 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態	Acute hemodynamic study オープンラベル 二重盲検試験 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	43 例（8/35） NS-304 群：33 例 プラセボ群：10 例 外国人 PAH 患者 19～80 歳	錠剤（NS-304 200 μg、プラセボ） Acute hemodynamic study（1 日：Day 0） NS-304 200 μg 単回経口投与：12 例 NS-304 400 μg 単回経口投与：31 例 二重盲検試験（21 週間：Day 1～Week 21） NS-304 又はプラセボを 1 日 2 回反復経口投与（食後） NS-304 1 回 200 μg から最大 800 μg まで 200 μg ずつ漸増し、Day 35 までに各患者の維持用量を決定し、その後維持用量を投与	5.3.5.1-1 （2.7.6.12） 評価
III	AC-065A302 （アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の 39 ヵ国）	PAH 患者に対する有効性、安全性、薬物動態及び薬力学	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	1156 例（233/923） NS-304 群：574 例 プラセボ群：582 例 外国人 PAH 患者 18～80 歳	錠剤（NS-304 200 μg、プラセボ） NS-304 又はプラセボを 1 日 2 回反復経口投与（食後） NS-304 1 回 200 μg から最大 1600 μg まで 200 μg ずつ漸増し、Week 12 までに各患者の維持用量を決定し、その後維持用量を投与（試験終了時まで）	5.3.5.1-2 （2.7.6.13） 評価

表 2.7.2.5-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（8/8）

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女） 被験者の種類 年齢の範囲	投与方法（剤形、用法、用量）	試験報告書 添付場所 （m2.7.6） 評価/参考
II	AC-065B201 （日本）	CTEPH 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	[redacted]	[redacted]	5.3.5.4-1 （2.7.6.15） 参考