

MD-711

第2部（モジュール2）  
CTDの概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

持田製薬株式会社

## 目次

略号一覧.....	3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	4
2.7.1.1 背景及び概観.....	4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯.....	4
2.7.1.1.2 分析法.....	7
2.7.1.2 付録.....	8

## 略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
%Bias、%RE	Percent relative error	相対誤差
%RSD	Percent relative standard deviation	相対標準偏差
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフタンデム型質量分析計
LDPE	Low-density polyethylene	低密度ポリエチレン
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>	プロスタグランジン I <sub>2</sub>
WHO	World health organization	世界保健機関

## 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

MD-711 は、トレプロスチニルを有効成分とする吸入剤である。トレプロスチニルは米国の United Therapeutics 社によって開発された PGI<sub>2</sub> 誘導体であり、血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。組成および性状は、クエン酸ナトリウム水和物、XXXXXXXXXX、水酸化ナトリウム、塩化ナトリウム、XXXXXXXXXX または XXXXXXXXXX を含む、無色～微黄色澄明の水溶性吸入液剤である。ネジ切りキャップ一体成型の LDPE 製プラスチックアンプルに充填されており、専用ネブライザを用いて吸入する。MD-711 の臨床試験では 3 種類のネブライザ (Optineb、TD-100、TD-300) が使用されたが (表 2.7.1-1 参照)、市販後では TD-300 の使用を規定する予定である (1.8.1 項 添付文書 (案) 7.2 項参照)。TD-100 は主に操作性と利便性の向上を目的として Optineb を改良したものであり、TD-300 は TD-100 にディスプレイの表示内容やバッテリーパックの内蔵化等の改良を加えたものである。これら 3 種類のネブライザ間で構造および機能は大きく変わらず、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX および XXXXXXXXXX は類似していたことから (3.2.P.2.6 項参照)、ネブライザの違いが MD-711 の薬物動態、有効性および安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。TD-100 および TD-300 は、一般医療機器 (クラス I) の超音波ネブライザに該当し、医療機器届出番号は 13B1X10195N00004 および 13B1X10195N00005 である。一般医療機器の届出は、いずれも京西テクノス株式会社が実施した。Optineb については、国内での一般医療機器の届出は実施していない。

臨床データパッケージを表 2.7.1-1 に示した。

臨床データパッケージは、健康成人を対象とした試験では、国内第 I 相試験 (MD711101 試験) の 1 試験を評価資料、海外第 I 相 BA 試験 (LRX-TRIUMPH BA.001 試験) および海外第 I 相試験 (RIN-PH-102 試験) の 2 試験を参考資料とした。

PAH 患者を対象とした試験では、国内第 II/III 相試験 (MD711102 試験)、海外第 III 相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験) の 3 試験を評価資料、海外第 IV 相試験 (RIN-PH-401 試験)、海外第 IV 相試験 (RIN-PH-402 試験)、海外第 IV 相試験 (RIN-PH-403 試験) および海外第 IV 相試験 (RIN-PH-404 試験) の 4 試験を参考資料とした。また、特別な集団を対象とした試験として、腎機能障害患者および健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (TDE-PH-120 試験) の 1 試験を参考資料とした。MD711102 試験は、本申請時点で継続中であり、本申請資料においては、20XXXX 年 XXXX 月 XXXX 日 (すべての被験者において 52 週時の評価が完了した日) のカットオフデータに基づき評価した。

表 2.7.1-1 臨床データパッケージ

試験番号 (国内/海外) 資料番号 資料区分	相	評価区分			試験デザイン	対象	用法・用量 <sup>a</sup> および投与期間
		薬物動態	有効性	安全性			
MD711101 試験 (国内) 5.3.3.1.1 評価	I	○	-	○	単一施設、無作為化、 非盲検、2 期クロスオ ーバー試験	健康成人	MD-711 : TD-100 ネブライザを用いて、1 回 3 吸入 または 6 吸入を第 I 期および第 II 期にそ れぞれ単回吸入投与
LRX-TRIUMPH BA.001 試験 (海外) 5.3.3.1.2 参考	I	○	-	○	単一施設、無作為化、 非盲検、3 期クロスオ ーバー試験	健康成人	MD-711 : Optineb ネブライザを用いて、1 回 3 吸入 または 6 吸入を第 I 期、第 II 期または第 III 期にそれぞれ単回吸入投与 トレプロスチニル注射剤 : トレプロスチニルとして 15 ng/kg/min で第 I 期、第 II 期または第 III 期に 60 分間静脈 内投与
RIN-PH-102 試験 (海外) 5.3.3.1.3 参考	I	○	-	○	単一施設、無作為化、 二重盲検、プラセボ対 照、最大耐量検討試験	健康成人	MD-711 またはプラセボ : Optineb ネブライザを用いて、1 回 9 吸入、 12 吸入、15 吸入、13 吸入または 14 吸入 を各コホートにそれぞれ単回吸入投与
TDE-PH-120 試 験 (海外) 5.3.3.3.1 参考	I	○	-	○	単一施設、非盲検試験	腎機能障害 患者 健康成人	トレプロスチニル経口剤 : トレプロスチニルとして 1 回 1 mg を単回 経口投与 (腎機能障害患者は、血液透析前 後にそれぞれ単回経口投与)
MD711102 試験 (国内) 5.3.5.2.2 評価	II/III	○	○	○	多施設共同、非盲検、 非対照試験	PAH 患者	MD-711 : TD-300 ネブライザを用いて、1 回 1~9 吸 入を 1 日 4 回、52 週間 (被験者が継続投 与を希望する場合、MD-711 の製造販売承 認時まで) 吸入投与 <sup>b</sup>
LRX-TRIUMPH 001 試験 (海外) 5.3.5.1.1 評価	III	-	○	○	多施設共同、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間比較 試験	PAH 患者 <sup>c</sup>	MD-711 またはプラセボ : Optineb ネブライザを用いて、1 回 1~9 吸 入を 1 日 4 回、12 週間吸入投与
LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲 検長期継続投与 試験 (海外) 5.3.5.1.2 評価	III	-	○	○	多施設共同、非盲検、 非対照試験	LRX- TRIUMPH 001 試験を完 了した PAH 患者	MD-711 : Optineb ネブライザを用いて、1 回 3~12 吸 入を 1 日 4 回、MD-711 の承認時まで (結 果として平均 2.3 年間、最長 5.4 年間 <sup>d</sup> ) 吸 入投与
RIN-PH-401 試験 (海外) 5.3.5.2.3 参考	IV	-	○	○	多施設共同、非盲検、 非対照試験	イロプロス トで治療さ れている PAH 患者	MD-711 : Optineb ネブライザを用いて、1 回 3~12 吸 入を 1 日 4 回、24 ヶ月間 (結果として平 均 32 週間、最長 56 週間) 吸入投与
RIN-PH-402 試験 (海外) 5.3.3.2.1 参考	IV	○	-	-	多施設共同、非盲検、 非対照試験	RIN-PH-401 試験に参加 中の PAH 患 者	Optineb ネブライザを用いて、RIN-PH-401 試験で MD-711 を 30 日以上吸入投与して いる一部の被験者を対象とし、任意の 1 日 の 1 回目の投与時に薬物動態を検討した。

表 2.7.1-1 臨床データパッケージ (続き)

試験番号 (国内/海外) 資料番号 資料区分	相	評価区分			試験デザイン	対象	用法・用量 <sup>a</sup> および投与期間
		薬物動態	有効性	安全性			
RIN-PH-403 試験 (海外) 5.3.5.2.4 参考	IV	-	-	○	多施設共同、前向き、 非投与群対照、観察研究	PAH 患者	MD-711 を含む PAH に対する治療薬： 規定せず <sup>e</sup> 、累積曝露として 1,000 観察人 年 (結果として、MD-711 群では平均 75 週 間、最長 188 週間、MD-711 非投与群では 平均 86 週間、最長 188 週間) 吸入投与
RIN-PH-404 試験 (海外) 5.3.6.1 参考	IV	-	-	-	多施設共同、前向き、 観察研究	PAH 患者	MD-711： 規定せず <sup>f</sup> 、24 週間吸入投与

a：MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 µg

b：有効性および安全性の評価期間は 52 週間とした。

c：LRX-TRIUMPH 001 試験では、NYHA 心機能分類 III 度または IV 度の PAH 患者を対象とした。その他の試験では、NYHA 心機能分類/WHO 機能分類は不問とした。

d：LRX-TRIUMPH 001 試験における MD-711 の投与期間を含む。

e：MD-711 の投与には Optineb ネブライザを用いた。

f：MD-711 の投与には、12.7% (9/71 例) の被験者が Optineb ネブライザ、84.5% (60/71 例) の被験者が TD-100 ネブライザを用いた。2.8% (2/71 例) の被験者が用いたネブライザは不明であった。

MD-711 の成分・含量を表 2.7.1-2 に、臨床試験に用いた MD-711 の製剤の一覧を表 2.7.1-3 に示した。

臨床試験に用いた MD-711 の製剤の処方はいずれの Lot においても同一であった (2.3.P.2.2.1 項参照)。

表 2.7.1-2 MD-711 の成分・含量

名称	配合目的	含量 (mg/mL)	含量 <sup>a</sup> (1 日最大投与量、µg)
トレプロスチニル	有効成分	0.6	216
クエン酸ナトリウム 水和物	■	■	■
■	■	■	■
水酸化ナトリウム	■	■	■
水酸化ナトリウム	■	■	■
塩化ナトリウム	■	■	■
■または■	■	■	■

アンプル 1 本中に表 2.7.1-2 から成る溶液 2.9 mL を含む

a：申請用法・用量において、有効成分は最大で 1 回あたり 6 µg×9 吸入を 1 日 4 回投与される。

表 2.7.1-3 臨床試験に用いた MD-711 の製剤の一覧

試験番号 (資料番号)	Lot No.
MD711101 試験 (5.3.3.1.1)	■■■■■
LRX-TRIUMPH BA.001 試験 (5.3.3.1.2)	■■■■■
RIN-PH-102 試験 (5.3.3.1.3)	■■■■■
MD711102 試験 (5.3.5.2.2)	■■■■■、■■■■■
LRX-TRIUMPH.001 試験 (5.3.5.1.1)	■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■
LRX-TRIUMPH.001 試験の 非盲検長期継続投与試験 (5.3.5.1.2)	■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、 ■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■
RIN-PH-401 試験 (5.3.5.2.3)	■■■■■、■■■■■
RIN-PH-402 試験 (5.3.3.2.1)	■■■■■、■■■■■

RIN-PH-403 試験 (5.3.5.2.4) および RIN-PH-404 試験 (5.3.6.1) は、■■■■■  
■■■■■、TDE-PH-120 試験 (5.3.3.3.1) はトレプロスチニル経口剤  
(Lot No. ■■■■■) を使用した。

### 2.7.1.1.2 分析法

臨床試験において血漿中トレプロスチニル濃度は、試料を■■■■■抽出した後、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定した。検量線範囲、分析単位内および分析単位間における真度、精度は、表 2.7.1-4 のとおりであった。

表 2.7.1-4 血漿中トレプロスチニル濃度測定におけるバリデーション成績

試験番号 (資料番号)	バリデーション 報告書番号 (資料番号)	検量線 範囲 (ng/mL)	分析単位内		分析単位間	
			真度 (%)	精度 (%)	真度 (%)	精度 (%)
MD711101 試験 (5.3.3.1.1)	■■■■■ (5.3.1.4.1)	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■
MD711102 試験 (5.3.5.2.2)						
LRX-TRIUMPH BA.001 試験 (5.3.3.1.2)	■■■■■ (5.3.1.4.2)	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■
RIN-PH-102 試験 (5.3.3.1.3)	■■■■■ (5.3.1.4.3)	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■ <sup>a</sup>	■■■■■~■■■■■ <sup>b</sup>	■■■■■~■■■■■ <sup>a</sup>	■■■■■~■■■■■ <sup>b</sup>
RIN-PH-402 試験 (5.3.3.2.1)	■■■■■ (5.3.1.4.4)	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■ <sup>c</sup>	■■■■■~■■■■■	■■■■■~■■■■■ <sup>c</sup>	■■■■■~■■■■■
TDE-PH-120 試験 (5.3.3.3.1)						

- a : %RE で示す。  
b : %RSD で示す。  
c : %Bias で示す。

2.7.1.2 付録

該当資料なし。