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

2.7.2 臨床薬理試験

持田製薬株式会社

目次

略号一覧....3
2.7.2 臨床薬理試験....4
2.7.2.1 背景及び概観....4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約....5
2.7.2.2.1 健康成人を対象とした試験....5
2.7.2.2.1.1 国内第 I 相試験（MD711101 試験）....5
2.7.2.2.1.1.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移....5
2.7.2.2.1.1.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ....6
2.7.2.2.1.2 海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）....7
2.7.2.2.1.2.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移....8
2.7.2.2.1.2.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ....8
2.7.2.2.1.3 海外第 I 相試験（RIN-PH-102 試験）....9
2.7.2.2.1.3.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移....10
2.7.2.2.1.3.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量....10
2.7.2.2.2 PAH 患者を対象とした試験....11
2.7.2.2.2.1 国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）....11
2.7.2.2.2.1.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移....12
2.7.2.2.2.1.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ....12
2.7.2.2.2.2 海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）....13
2.7.2.2.2.2.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移....14
2.7.2.2.2.2.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ....14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析....15
2.7.2.3.1 健康成人における薬物動態....15
2.7.2.3.2 PAH 患者における薬物動態....16
2.7.2.3.3 特別な集団における薬物動態....17
2.7.2.3.3.1 腎機能障害....17
2.7.2.3.3.1.1 海外第 I 相試験（TDE-PH-120 試験）....17
2.7.2.3.3.1.1.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移....18
2.7.2.3.3.1.1.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ....18
2.7.2.3.3.2 肝機能障害患者および CYP2C8 阻害薬併用患者における QT 延長のリスク....19
2.7.2.4 薬物相互作用....21
2.7.2.5 特別な試験....21
2.7.2.6 付録....22

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-6}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 6 hours	投与後 6 時間までの AUC
AUC_{Extrap}	Percentage of area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity based on extrapolation	投与後無限大時間までの AUC のうち、外挿した AUC の占める割合（%）
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの AUC
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration sampling time	投与後最終定量可能時点までの AUC
CL	Clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{last}	Plasma concentration at measurable final time point	最終測定可能時点での血漿中濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Ke	Elimination rate constant	消失速度定数
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
QTc	QT correct	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia’s corrected QT interval	Fridericia 補正法により補正した QT 間隔
QTcI	Individual corrected QT interval	各被験者で補正した QT 間隔
$T_{1/2}$	Elimination half time	消失半減期
T_{last}	Time of the last measurable plasma concentration	最終測定可能時点までの時間
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
Vz	Volume of distribution during the terminal phase	終末相における分布容積
Vz/F、Vd/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相における見かけの分布容積
λz	Elimination rate constant	終末相における消失速度定数

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

MD-711 の臨床薬理は、薬物動態としてトレプロスチニルの血漿中濃度を評価した。

臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 および表 2.7.2-2 に示した。

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（MD711101 試験）、海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）および海外第 I 相試験（RIN-PH-102 試験）において、血漿中トレプロスチニル濃度推移および薬物動態パラメータについて評価した。

PAH 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）および海外第 IV 相試験（RIN-PH-401 試験）の被験者で薬物動態を解析した海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）において、血漿中トレプロスチニル濃度推移および薬物動態パラメータを評価した。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（末期腎不全患者）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）において、血漿中トレプロスチニル濃度推移、薬物動態パラメータを評価した。

なお、特別な集団（性別、年齢別、肝機能障害の有無）を対象とした試験および薬物相互作用試験は、トレプロスチニル注射剤の申請時に試験成績を提出し、評価済みである（トレプロスチニル注射剤申請資料［1.13.1.3.11 2.5.3 および 2.7.2 項］参照）。

表 2.7.2-1 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧
（健康成人を対象とした試験）

試験番号 （国内／海外） 資料番号 資料区分	相	試験デザイン	対象	用法・用量[a]および投与期間	薬物動態解析対象例数
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： 1 回 18 μg（3 吸入）または 36 μg（6 吸入）を第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回吸入投与	12 例
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： 1 回 18 μg （3 吸入）または 36 μg （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	18 例
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： 1 回 54 μg（9 吸入）、72 μg（12 吸入）、90 μg（15 吸入）、78 μg（13 吸入）または 84 μg（14 吸入）を各コホートにそれぞれ単回吸入投与	30 例 （各コホート MD-711 群：6 例）

a：MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 μg

表 2.7.2-2 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧
（PAH 患者を対象とした試験および特別な集団を対象とした試験）

試験番号 （国内／海外） 資料番号 資料区分	相	試験デザイン	対象	用法・用量[a]および投与期間	薬物動態解析対象例数
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： 1 回 6～54 µg（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（薬物動態は投与 12 週時に検討）	17 例
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	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。 ＜RIN-PH-401 試験＞ MD-711： 1 回 18～72 µg（3～12 吸入）を 1 日 4 回、24 ヵ月間（結果として平均 32 週間、最長 56 週間）吸入投与	17 例
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）	腎機能障害患者：8 例 健康成人：8 例

a：MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 µg

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康成人を対象とした試験

2.7.2.2.1.1 国内第 I 相試験（MD711101 試験）

健康成人を対象として単一施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバーにより、MD-711 を単回吸入投与したときの薬物動態および安全性を検討した。国内健康成人と海外健康成人の薬物動態および安全性を比較するため、MD-711 の用量は海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）と同一とした。健康成人に、MD-711 18 µg（3 吸入）または 36 µg（6 吸入）を第 I 期および第 II 期に単回吸入投与した。薬物動態の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団 12 例（各投与例：12 例）であった。

2.7.2.2.1.1.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

血漿中トレプロスチニル濃度の推移を図 2.7.2-1 に示した。

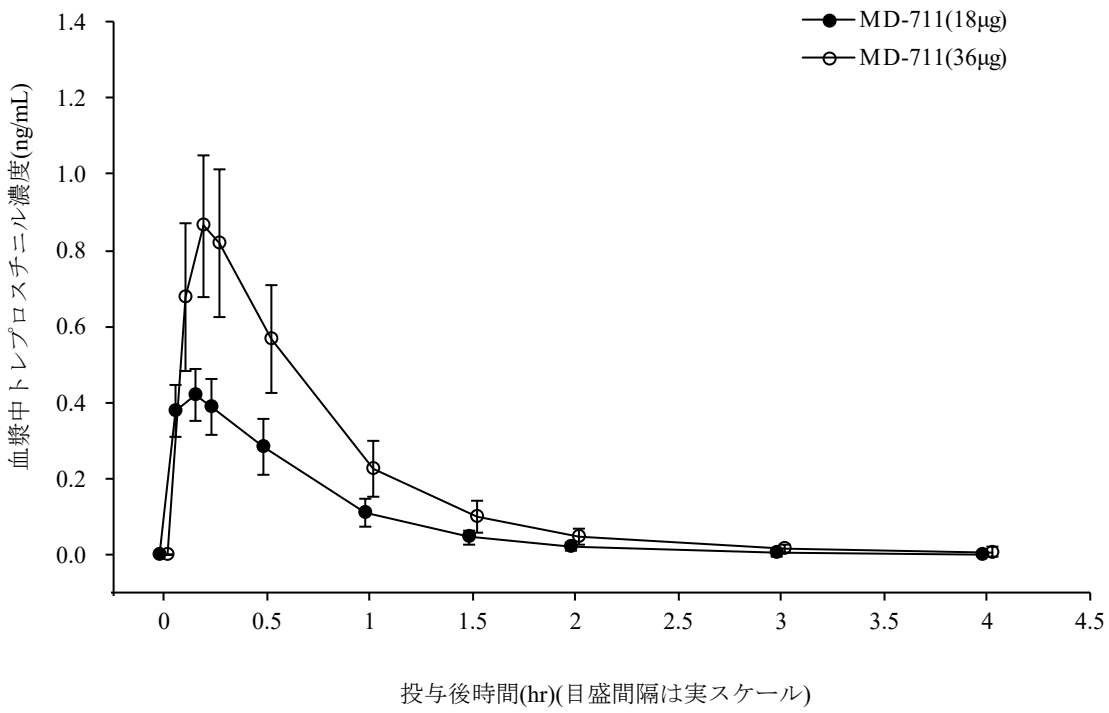
MD-711 18 µg および 36 µg 投与例の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は、いずれの用量においても投与後 10 分に最高値（0.42042 ± 0.06801 ng/mL および 0.86442 ± 0.18458 ng/mL）に達し、投与後 4 時間にほぼ消失した。

MD-711 36 µg 投与例の血漿中トレプロスチニル濃度の平均値は、MD-711 18 µg 投与例に比し、いずれの時点においても高値で推移した。

図 2.7.2-1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移（MD711101 試験）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中トレプロスチニル濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示



Source：資料番号 5.3.3.1.1 図 11.4-1 を改変

2.7.2.2.1.1.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ

血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{last}、T_{max}、$T_{1/2}$、T_{last}、AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{Extrap}、λz、MRT、CL/F、Vz/F）の要約統計量を表 2.7.2-3 に示した。

MD-711 18 µg 投与例の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 0.42633 ± 0.06633 ng/mL、AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）は 0.32846 ± 0.07441 ng•hr/mL、AUC_{inf}（平均値 ± 標準偏差）は 0.33941 ± 0.07531 ng•hr/mL、T_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 0.1667 ± 0.0503 時間、$T_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は 0.4523 ± 0.0955 時間であった。MD-711 36 µg 投与例の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 0.86983 ± 0.18213 ng/mL、AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）は 0.68544 ± 0.17670 ng•hr/mL、AUC_{inf}（平均値 ± 標準偏差）は 0.70202 ± 0.17909 ng•hr/mL、T_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 0.1806 ± 0.0324 時間、$T_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は 0.5229 ± 0.1382 時間であった。

MD-711 36 μg 投与例の血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} の平均値は、MD-711 18 μg 投与例に比し高値であり、MD-711 の用量の増加に伴って増加した。

表 2.7.2-3　血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量（MD711101 試験）

解析対象：薬物動態解析対象

項目	MD-711(18μg)						MD-711(36μg)					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
C_{max} (ng/mL)	12	0.42633	0.06633	0.3110	0.42500	0.5480	12	0.86983	0.18213	0.6300	0.86900	1.2200
C_{last} (ng/mL)	12	0.01687	0.00688	0.0101	0.01535	0.0336	12	0.02155	0.00908	0.0103	0.01715	0.0394
T_{max} (hr)	12	0.1667	0.0503	0.083	0.1667	0.250	12	0.1806	0.0324	0.167	0.1667	0.250
$T_{1/2}$ (hr)	12	0.4523	0.0955	0.374	0.4004	0.657	12	0.5229	0.1382	0.357	0.4986	0.815
T_{last} (hr)	12	2.3333	0.4924	2.000	2.0000	3.000	12	3.0000	0.7385	2.000	3.0000	4.000
AUC_{last} (ng・hr/mL)	12	0.32846	0.07441	0.2359	0.31840	0.5152	12	0.68544	0.17670	0.4716	0.68324	1.0549
AUC_{inf} (ng・hr/mL)	12	0.33941	0.07531	0.2437	0.32699	0.5226	12	0.70202	0.17909	0.4817	0.69606	1.0654
AUC_{Extrap} (%)	12	3.272	1.313	1.42	3.192	6.07	12	2.420	1.453	0.98	1.902	6.25
λz (/hr)	12	1.58714	0.28584	1.0547	1.73106	1.8518	12	1.40508	0.34014	0.8508	1.39107	1.9441
MRT (hr)	12	0.6665	0.1078	0.518	0.6234	0.838	12	0.7290	0.1391	0.549	0.7269	1.010
CL/F (L/hr)	12	55.16398	10.80688	34.4400	55.13110	73.8605	12	54.17055	12.83069	33.7898	51.71995	74.7351
Vz/F (L)	12	35.59644	9.37359	25.2527	33.50670	61.5836	12	40.57935	14.75002	25.9283	37.13596	76.4850

Source：資料番号 5.3.3.1.1 表 11.4-2 を改変

2.7.2.2.1.2　海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）

健康成人を対象として単一施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバーにより、MD-711 の薬物動態と安全性をトレプロスチニル注射剤と比較、および MD-711 の絶対的生物学的利用率を検討した。トレプロスチニル注射剤の用量は、臨床で許容されている範囲内とした。健康成人に、MD-711 18 μg（3 吸入）または 36 μg（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、もしくはトレプロスチニル注射剤を 15 ng/kg/min で第 I 期、第 II 期または第 III 期にそれぞれ 60 分間静脈内投与した。薬物動態の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団 18 例（各投与例：18 例）であった。

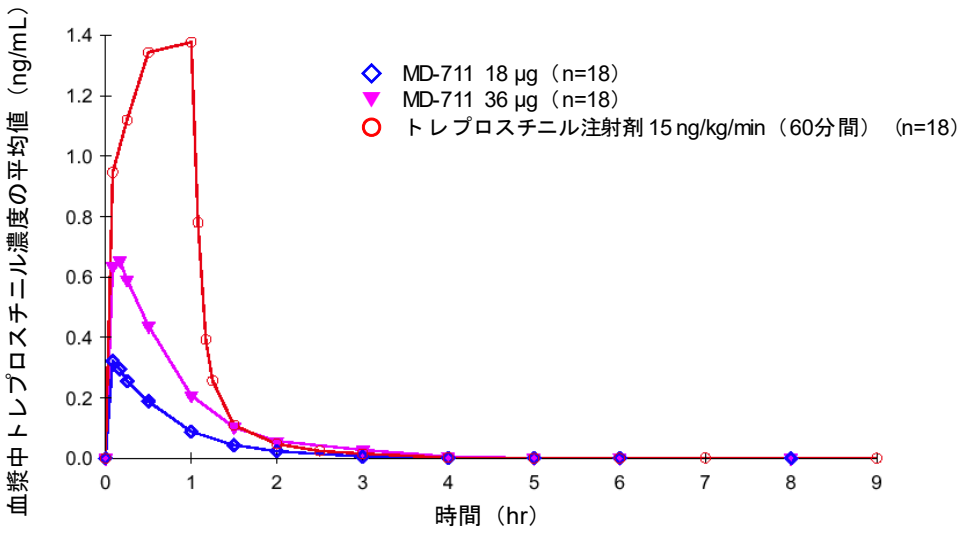
2.7.2.2.1.2.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

血漿中トレプロスチニル濃度の推移を図 2.7.2-2 に示した。

MD-711 18 µg および 36 µg 投与例の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は、MD-711 18 µg 投与例では投与後 5 分、MD-711 36 µg 投与例では投与後 10 分に、最高値（0.320 ± 0.153 ng/mL および 0.653 ± 0.146 ng/mL）に達し、投与後 4 時間にほぼ消失した。トレプロスチニル注射剤投与例の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始後 1 時間に最高値（1.38 ± 0.343 ng/mL）に達し、投与後 4 時間にほぼ消失した。

MD-711 36 µg 投与例の血漿中トレプロスチニル濃度の平均値は、MD-711 18 µg 投与例に比し、いずれの時点においても高値で推移した。

図 2.7.2-2 血漿中トレプロスチニル濃度の推移（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）



Source：資料番号 5.3.3.1.2 Figure 11.4.3.1 を改変

2.7.2.2.1.2.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ

血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{Extrap}、T_{max}、λz、$T_{1/2}$、T_{last}、C_{last}、MRT、Vz、VzF、Vss、CL、CL/F）の要約統計量を表 2.7.2-4 に示した。

MD-711 18 µg 投与例、36 µg 投与例およびトレプロスチニル注射剤投与例の血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、0.354 ± 0.137 ng/mL、0.698 ± 0.141 ng/mL および 1.46 ± 0.284 ng/mL、AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）は 0.2432 ± 0.08149 ng•hr/mL、0.5896 ± 0.1769 ng•hr/mL および 1.411 ± 0.2336 ng•hr/mL、AUC_{inf}（平均値 ± 標準偏差）は、0.2556 ± 0.08430 ng•hr/mL、0.6115 ± 0.1751 ng•hr/mL および 1.427 ± 0.2367 ng•hr/mL、T_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 0.15 ± 0.11 時間、0.15 ± 0.07 時間および 0.81 ± 0.26 時間、$T_{1/2}$（平均値

± 標準偏差）は 0.53 ± 0.14 時間、0.76 ± 0.34 時間および 0.70 ± 0.43 時間であった。生物学的利用率（平均値 ± 標準偏差）は、18 µg 投与例および 36 µg 投与例で 61.52 ± 18.26%および 74.05 ± 15.72%であった。

MD-711 投与例の血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} の平均値は、MD-711 の用量の増加に伴って増加した。

表 2.7.2-4　血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量（LRX-TRIUMPH BA.101 試験）

薬物動態パラメータ	MD-711 18 µg (n=18)		MD-711 36 µg (n=18)		トレプロスチニル注射剤 15 ng/kg/min (n=18)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
C_{max} (ng/mL)	0.354	0.137	0.698	0.141	1.46	0.284
AUC_{last} (ng•hr/mL)	0.2432	0.08149	0.5896	0.1769	1.411	0.2336
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	0.2556	0.08430	0.6115	0.1751	1.427	0.2367
AUC_{Extrap} (%)	5.27	2.35	3.85	2.55	1.07	0.37
T_{max} (hr)	0.15	0.11	0.15	0.07	0.81	0.26
λz (hr^{-1})	1.3927	0.3597	1.0068	0.2426	1.1472	0.3132
$T_{1/2}$ (hr)	0.53	0.14	0.76	0.34	0.70	0.43
T_{last} (hr)	2.28	0.57	3.44	0.78	3.19	1.00
C_{last} (ng/mL)	0.0163	0.00543	0.0206	0.0125	0.0159	0.00458
MRT (hr)	0.74	0.18	0.90	0.21	0.28	0.09
Vz (L/kg)	–	–	–	–	0.6320	0.2965
Vz/F (L)	62.86	37.69	67.69	28.73	–	–
Vss (L/kg)	–	–	–	–	0.1788	0.04926
CL (L/hr/kg)	–	–	–	–	0.6504	0.1269
CL/F (L/hr)	92.44	89.91	63.06	16.14	–	–

–：該当なし
Source：資料番号 5.3.3.1.2 Table 11.4.3.2 を改変

2.7.2.2.1.3　海外第 I 相試験（RIN-PH-102 試験）

健康成人を対象として単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、最大耐量検討試験により、MD-711 の薬物動態および安全性を検討した。コホート 1：54 µg（9 吸入）、コホー

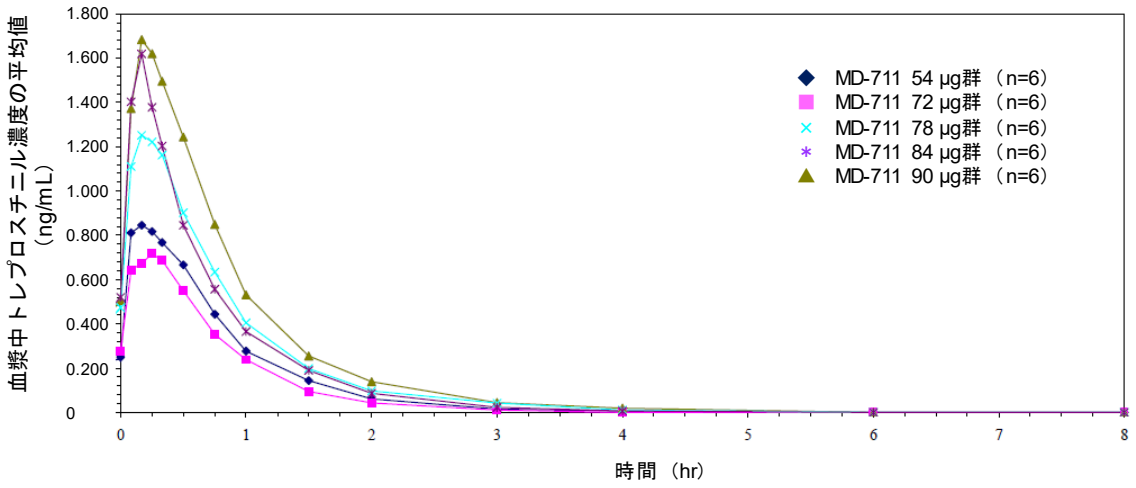
ト 2：72 µg（12 吸入）、コホート 3：90 µg（15 吸入）、コホート 4：78 µg（13 吸入）、コホート 5：84 µg（14 吸入）の 5 つのコホートを順に忍容性を確認後、次のコホートへ移行した。コホート 1～5 は単回吸入投与とした。なお、コホート 4 およびコホート 5 は、コホート 3 における用量（90 µg（15 吸入））に忍容性がないと判断されたことから、最大耐量を決定するために追加した。薬物動態の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団 30 例（MD-711 各群 6 例）であった。

2.7.2.2.1.3.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

血漿中トレプロスチニル濃度の推移を図 2.7.2-3 に示した。

MD-711 54 µg、72 µg、78 µg、84 µg または 90 µg 投与群の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は、投与後 10 分（MD-711 72 µg 群は投与後 15 分）に、最高値（0.84550 ± 0.54244 ng/mL、0.71667 ± 0.50138 ng/mL、1.25250 ± 0.55286 ng/mL、1.61900 ± 0.73866 ng/mL、1.68383 ± 1.06648 ng/mL）に達した。

図 2.7.2-3 血漿中トレプロスチニル濃度の推移（RIN-PH-102 試験）



Source：資料番号 5.3.3.1.3 Figure 11.1 を改変

2.7.2.2.1.3.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量

MD-711 54 µg、72 µg、78 µg、84 µg または 90 µg 投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{max}、Ke、$T_{1/2}$、CL/F、Vd/F）の要約統計量を表 2.7.2-5 に示した。

血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} の平均値は、MD-711 72 µg 群を除いて、MD-711 の用量の増加に伴って増加した。MD-711 72 µg 群の C_{max}、AUC_{last} および

AUC_{inf}の平均値は、MD-711 54 µg 群の C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} の平均値より低値であったが、MD-711 72 µg 群のうち 2 例に著しく低い血漿中トレプロスチニル濃度が検出されたことが原因と考えられた。著しく低い血漿中トレプロスチニル濃度が検出された理由として、本試験を実施した United Therapeutics 社はネブライザの不適切な使用が一因と考察している。これら 2 例を除いた場合の C_{max}、AUC_{last} および $AUC_{0\text{-}inf}$（平均値 ± 標準偏差）は、1.07100 ± 0.25824 ng/mL、0.89844 ± 0.26819 ng•hr/mL、0.91405 ± 0.26752 ng•hr/mL であった。

以上より、MD-711 を 54 µg～90 µg 投与時の血漿中トレプロスチニル濃度は、MD-711 の用量の増加に伴って増加すると考えられた。

表 2.7.2-5 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量（RIN-PH-102 試験）

薬物動態パラメータ	MD-711 54 µg (n=6)		MD-711 72 µg (n=6)		MD-711 78 µg (n=6)		MD-711 84 µg (n=6)		MD-711 90 µg (n=6)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
C_{max} (ng/mL)	0.91467	0.54552	0.78967	0.47981	1.28400	0.57215	1.58217	0.83683	1.70833	1.05525
AUC_{last} (ng•hr/mL)	0.79973	0.47410	0.64649	0.44270	1.18919	0.53093	1.16822	0.23787	1.55878	0.81801
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	0.81234	0.47222	0.66065	0.44440	1.20563	0.53400	1.18170	0.23871	1.57876	0.81661
T_{max} (hr)	0.25	0.15	0.18	0.11	0.18	0.06	0.19	0.11	0.21	0.05
Ke (1/hr)	1.3536	0.34	1.5441	0.27	1.2844	0.35	1.3869	0.45	1.2502	0.25
$T_{1/2}$ (hr)	0.55	0.18	0.46	0.08	0.58	0.15	0.54	0.14	0.57	0.11
CL/F (L/hr/kg)	1.45	1.4	3.37	3.53	1.19	0.75	1.01	0.27	1.41	1.87
Vd/F (L/kg)	1.00	0.78	2.20	2.38	0.95	0.63	0.78	0.28	1.00	1.05

Source：資料番号 5.3.3.1.3 Table 11.2、14.2.7、14.2.8、14.2.9、14.2.10 および 14.2.11 より作成

2.7.2.2.2 PAH 患者を対象とした試験

2.7.2.2.2.1 国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）

PAH 患者を対象として多施設共同、非盲検、非対照試験により、MD-711 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。国内 PAH 患者と海外 PAH 患者の薬物動態および安全性を比較するため、MD-711 の用量は、海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験）の用量に合わせて 1 回 54 µg（9 吸入）までとした。PAH 患者に、MD-711 1 回 6～54 µg（1～9 吸入）、1 日 4 回、12 週間吸入投与した。薬物動態の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団 17 例であった。

2.7.2.2.2.1.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

投与 12 週時の血漿中トレプロスチニル濃度の推移を図 2.7.2-4 に示した。

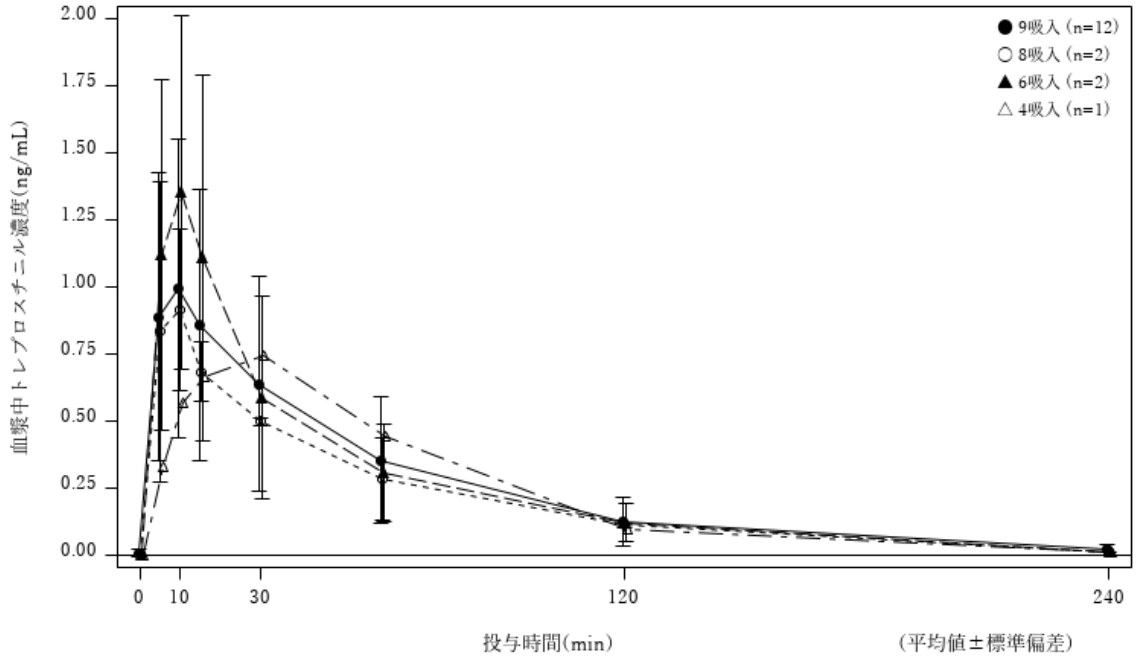
MD-711 54 µg 投与例（12 例）の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は、投与後 10 分に最高値（0.99342 ± 0.55775 ng/mL）に達し、投与後 4 時間にほぼ消失した。

MD-711 は可能であれば 1 回 54 µg（9 吸入）まで増量することとしたため、12 週時における MD-711 の用量は 54 µg（9 吸入）が 12 例であったが、MD-711 48 µg（8 吸入）、36 µg（6 吸入）および 24 µg（4 吸入）投与例は、例数が 2 例、2 例および 1 例と少なかった。

図 2.7.2-4 血漿中トレプロスチニル濃度の推移（MD711102 試験）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中トレプロスチニル濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示



Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.4.1.3.1.1

2.7.2.2.2.1.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ

MD-711 54 µg（9 吸入）投与時（投与 12 週時）の血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2-6 に示した。

MD-711 54 µg 投与例の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 1.03467 ± 0.54191 ng/mL、AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）は 0.99429 ± 0.56639 ng•hr/mL、AUC_{inf}（平均値 ± 標準偏差）は 1.04735 ±

0.60064 ng•hr/mL、T_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 0.2194 ± 0.2538 時間、$T_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は 0.7219 ± 0.1115 時間であった。

表 2.7.2-6　MD-711 54 μg（9 吸入）投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量（MD711102 試験）

解析対象：薬物動態解析対象

投与量（吸入）	評価項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
9	C_{max} (ng/mL)	12	1.03467	0.54191	0.2360	1.02100	1.8700
	C_{last} (ng/mL)	12	0.02408	0.01710	0.0104	0.01670	0.0739
	T_{max} (h)	12	0.2194	0.2538	0.067	0.1667	1.017
	$T_{1/2}$ (h)	11	0.7219	0.1115	0.534	0.7004	0.937
	T_{last} (h)	12	3.8056	0.5811	1.967	3.9750	4.033
	AUC_{last} (h・ng/mL)	12	0.99429	0.56639	0.2246	0.89643	2.0189
	AUC_{inf} (h・ng/mL)	11	1.04735	0.60064	0.2461	0.93190	2.1099
	AUC_{Extrap} (%)	11	3.010	2.160	0.86	2.443	8.73
	λz (/h)	11	0.98105	0.15121	0.7395	0.98964	1.2990
	MRT (h)	11	0.9289	0.1673	0.755	0.9206	1.254
	CL/F (L/h)	11	75.77209	57.57649	25.5935	57.94624	219.4212
	Vz/F (L)	11	76.66749	52.24495	26.5010	58.55293	170.5267

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.7-3 を改変

2.7.2.2.2.2　海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）

RIN-PH-401 試験に参加中で MD-711 を 1 日 4 回、30 日以上吸入投与している PAH 患者を対象として多施設共同、非盲検、非対照試験により、任意の 1 日の 1 回目の投与時の薬物動態を検討した。MD-711 の用量は 72 μg（12 吸入）までとした。

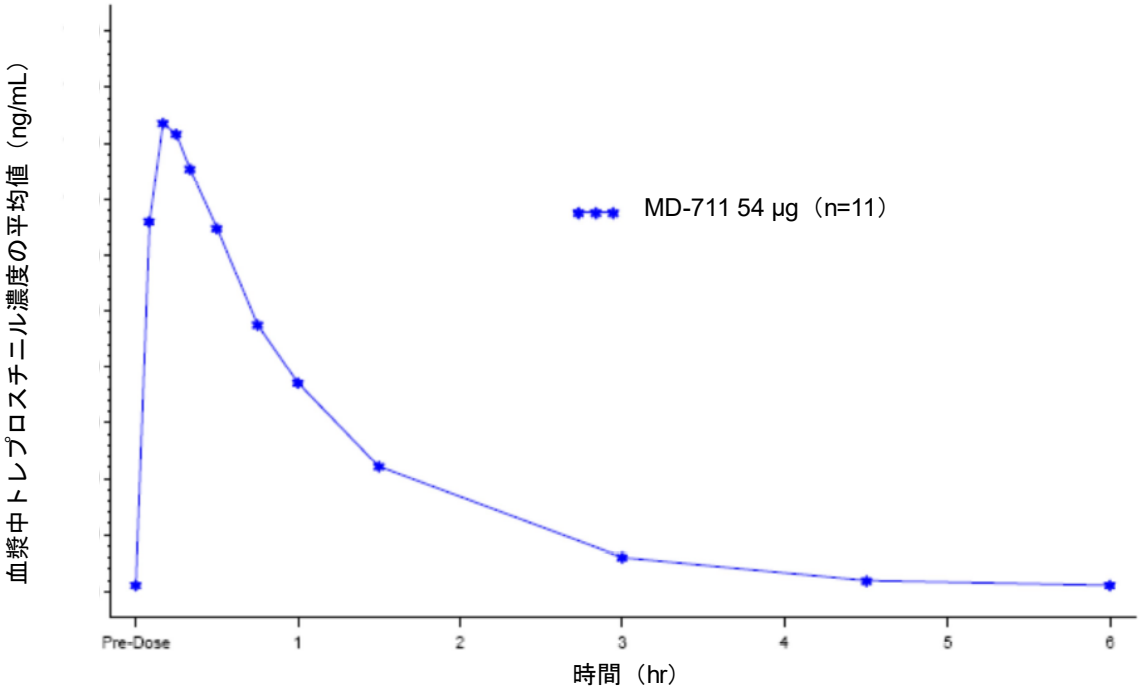
RIN-PH-401 試験に参加中の被験者のうち 17 例に、MD-711 18～72 μg（3 吸入～12 吸入）吸入投与した。薬物動態の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団 17 例であった。

2.7.2.2.2.2.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

MD-711 54 µg（9 吸入）投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の推移を図 2.7.2-5 に示した。

MD-711 54 µg 投与例（11 例）の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は、投与後 10 分に最高値（1.253 ± 0.896 ng/mL）に達し、投与後 4.5 時間にほぼ消失した。MD-711 54 µg 以外の用量の被験者数は、18 µg、24 µg、30 µg および 36 µg の各投与例で 1 例、72 µg で 2 例と少なかった。

図 2.7.2-5 MD-711 54 µg（9 吸入）投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の推移（RIN-PH-402 試験）



Source：資料番号 5.3.3.2.1 Figure 11-3 を改変

2.7.2.2.2.2.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ

MD-711 54 µg（9 吸入）投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2-7 に示した。

MD-711 54 µg 投与例の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 1.357 ± 0.910 ng/mL であった。AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）は 1.475 ± 1.168 ng•hr/mL、AUC_{inf}（平均値 ± 標準偏差）は 1.504 ± 1.189 ng•hr/mL、T_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 0.21 ± 0.13 時間、$T_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は 0.72 ± 0.18 時間であった。

表 2.7.2-7　MD-711 54 µg（9 吸入）投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量（RIN-PH-402 試験）

薬物動態パラメータ	MD-711 54 µg（n=11）			
	平均値	標準偏差	最小値	最大値
C_{max}（ng/mL）	1.357	0.910	0.106	2.970
T_{max}（hr）	0.21	0.13	0.08	0.50
AUC_{last}（ng•hr/mL）	1.475	1.168	0.078	3.730
AUC_{inf}（ng•hr/mL）	1.504	1.189	0.0874	3.827
AUC_{0-6}（ng•hr/mL）	1.482	1.165	0.087	3.730
$T_{1/2}$（hr）	0.72	0.18	0.43	1.04

Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 11-3 を改変

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　健康成人における薬物動態

国内第 I 相試験（MD711101 試験）および海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）において、健康成人に MD-711 18 µg または 36 µg を単回吸入投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータを表 2.7.2-8 に示した。

いずれの試験においてもトレプロスチニルは吸入投与後に速やかに吸収され、T_{max} 0.15～0.18 時間で C_{max} に達し、$T_{1/2}$ 0.45～0.76 時間で消失しており、T_{max} および $T_{1/2}$ は国内外で大きく異ならなかった。曝露量については、いずれの試験においても MD-711 の用量の増加に応じて、C_{max} および AUC_{last} の増加が認められたが、海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）に比し、国内第 I 相試験（MD711101 試験）では C_{max} は約 1.2 倍、AUC_{last} は約 1.1～1.3 倍高かった。

国内第 I 相試験（MD711101 試験）および海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）に組み入れられた被験者の体重（平均値 ± 標準偏差）は、59.53 ± 9.52 kg および 69.6 ± 8.0 kg と体格差が認められ、体重 60 kg に換算した血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max} および AUC_{last} に両試験間で大きな差はみられなかったことから（表 2.7.2-9）、MD-711 18 µg または 36 µg 投与時の薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた。

表 2.7.2-8 MD-711 18 µg または 36 µg 単回吸入投与時の薬物動態パラメータの要約統計量（MD711101 試験および LRX-TRIUMPH BA.001 試験）

薬物動態パラメータ	国内第 I 相試験（MD711101 試験）		海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）	
	MD-711 18 µg（n=12）	MD-711 36 µg（n=12）	MD-711 18 µg（n=18）	MD-711 36 µg（n=18）
C_{max}（ng/mL）	0.426 ± 0.066	0.870 ± 0.182	0.354 ± 0.137	0.698 ± 0.141
AUC_{last}（ng･hr/mL）	0.3285 ± 0.07441	0.6854 ± 0.1767	0.2432 ± 0.08149	0.5896 ± 0.1769
AUC_{inf}（ng･hr/mL）	0.3394 ± 0.07531	0.7020 ± 0.1791	0.2556 ± 0.08430	0.6115 ± 0.1751
T_{max}（hr）	0.17 ± 0.05	0.18 ± 0.03	0.15 ± 0.11	0.15 ± 0.07
$T_{1/2}$（hr）	0.45 ± 0.10	0.52 ± 0.14	0.53 ± 0.14	0.76 ± 0.34

平均値 ± 標準偏差
Source：資料番号 1.13.2.3 別紙 表 2-1 を改変

表 2.7.2-9 MD-711 18 µg または 36 µg 単回吸入投与時の C_{max} および AUC_{last}（体重 60 kg 換算）（MD711101 試験および LRX-TRIUMPH BA.001 試験）

薬物動態パラメータ	国内第 I 相試験（MD711101 試験）		海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）	
	MD-711 18 µg（n=12）	MD-711 36 µg（n=12）	MD-711 18 µg（n=18）	MD-711 36 µg（n=18）
C_{max}（ng/mL）	0.4177 ± 0.0622	0.8486 ± 0.1462	0.4135 ± 0.1682	0.8034 ± 0.1487
AUC_{last}（ng･hr/mL）	0.3218 ± 0.0679	0.6706 ± 0.1550	0.2826 ± 0.0977	0.6773 ± 0.1814

平均値 ± 標準偏差
体重 60 kg 換算式：薬物動態パラメータ値 × 体重 ÷60
Source：資料番号 1.13.2.3 別紙 付表 2-2 を改変

海外第 I 相試験（RIN-PH-102 試験）において、MD-711 54 µg、72 µg、78 µg、84 µg または 90 µg 投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max} および AUC_{last} は、MD-711 72 µg 群を除いて MD-711 の用量の増加に伴って増加した。MD-711 72 µg 群の C_{max} および AUC_{last} は、MD-711 54 µg 群の C_{max} および AUC_{last} に比し低値であったが、MD-711 72 µg 群のうち 2 例において著しく低い血漿中トレプロスチニル濃度であったことが原因と考えられたことから、MD-711 を 54 µg～90 µg 投与時の血漿中トレプロスチニル濃度は、MD-711 の用量の増加に伴って増加すると考えられた。

2.7.2.3.2 PAH 患者における薬物動態

PAH 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）および海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）において、MD-711 54 µg を吸入投与した際の血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータを表 2.7.2-10 に示した。

PAH 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）および海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）において、MD-711 54 μg を吸入投与した際の C_{max} および AUC_{last} の平均値は、海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）に比し、国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）で低かったが、両試験間での数値はバラツキの範囲内であったことから、PAH 患者における MD-711 の薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた。

表 2.7.2-10　PAH 患者への MD-711 54 μg 吸入投与時の C_{max} および AUC_{last}（MD711102 試験および RIN-PH-402 試験）

薬物動態パラメータ	国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）	海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）
	MD-711 54 μg（n=12）	MD-711 54 μg（n=11）
C_{max}（ng/mL）	1.03467 ± 0.54191	1.357 ± 0.910
AUC_{last}（ng･hr/mL）	0.99429 ± 0.56639	1.475 ± 1.168

平均値 ± 標準偏差
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.7-3 および 5.3.3.2.1 Table 11-3 より作成

2.7.2.3.3　特別な集団における薬物動態

特別な集団を対象とした試験として、腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（TDE-PH-120 試験）において、血漿中トレプロスチニル濃度推移、薬物動態パラメータを評価した。性別、年齢別および肝機能障害患者を対象とした試験は、トレプロスチニル注射剤の申請時に試験成績を提出し、評価済みである（トレプロスチニル注射剤申請資料［1.13.1.3.11 2.5.3 および 2.7.2 項］参照）。

2.7.2.3.3.1　腎機能障害

2.7.2.3.3.1.1　海外第 I 相試験（TDE-PH-120 試験）

腎機能障害患者として、血液透析中の末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 未満）を対象に、トレプロスチニル経口剤 1 mg（トレプロスチニルとして）を単回経口投与したときの薬物動態を、健康成人（クレアチニンクリアランス：80 mL/min 超）を対照として比較検討した。薬物動態の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団（末期腎不全患者 8 例、健康成人 8 例）であった。腎機能障害患者群は以下の 2 つのシーケンスで 4 例ずつ実施する計画であったが、実際には 8 例全例がシーケンス 2 で実施した。本試験を実施した United Therapeutics 社は、結果の解釈には影響しないと判断した。

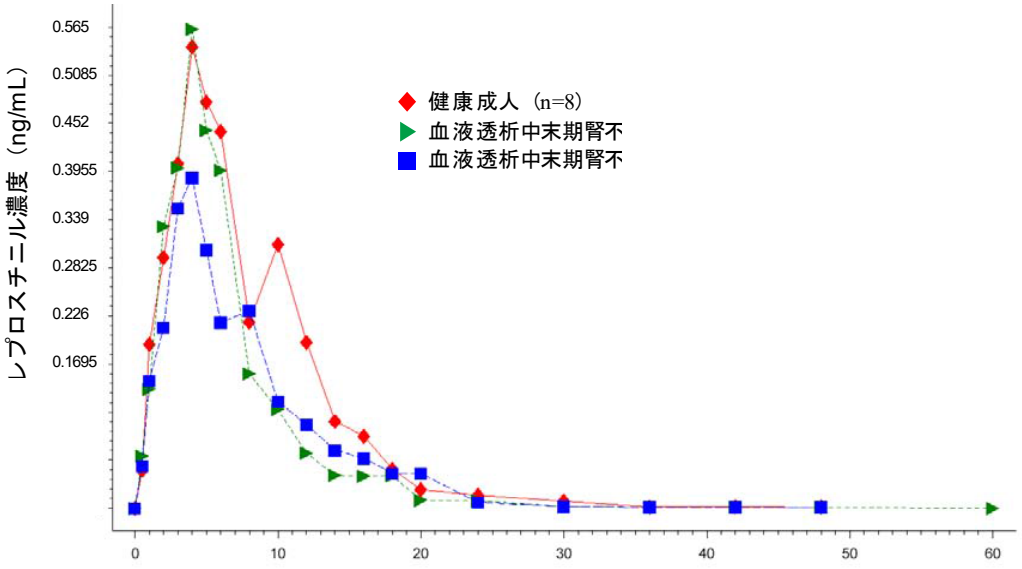
- シーケンス 1：透析 4 時間前にトレプロスチニル経口剤 1 mg を単回投与し、14 日間のウォッシュアウト期間後、透析後にトレプロスチニル経口剤 1 mg を単回投与する。
- シーケンス 2：透析後にトレプロスチニル経口剤 1 mg を単回投与し、14 日間のウォッシュアウト期間後、透析 4 時間前にトレプロスチニル経口剤 1 mg を単回投与する。

2.7.2.3.3.1.1.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

血漿中トレプロスチニル濃度の推移を図 2.7.2-6 に示した。

トレプロスチニル経口剤を経口投与した際の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は、健康成人、血液透析中末期腎不全患者（透析後投与）および血液透析中末期腎不全患者（透析前投与）で、いずれにおいても投与後 4 時間に最高値（0.54150 ± 0.257451 ng/mL、0.56250 ± 0.410588 ng/mL および 0.38795 ± 0.277228 ng/mL）に達した。

図 2.7.2-6 血漿中トレプロスチニル濃度の推移（TDE-PH-120 試験）



Source：資料番号 5.3.3.3.1 Figure 6.2.3 を改変

2.7.2.3.3.1.1.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ

血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2-11 に示した。

健康成人と血液透析中末期腎不全患者で薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf}）の最小二乗幾何平均比の両側 90%信頼区間が 1 を含んでいることから、統計学的な有意差は認められず（表 2.7.2-12）、腎機能障害はトレプロスチニルの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。また、血液透析中末期腎不全患者における透析前後の薬物動態パラメータの比較より、血液透析はトレプロスチニルの消失に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2-11 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量（TDE-PH-120 試験）

薬物動態パラメータ	健康成人（n=8）		血液透析中末期腎不全患者（透析後投与）（n=8）		血液透析中末期腎不全患者（透析前投与）（n=8）	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
C_{max}（ng/mL）	0.70175	0.153335	0.82225	0.413343	0.55088	0.280954
T_{max}（hr）	6.14	2.583	5.00	2.330	4.26	2.120
AUC_{last}（ng•hr/mL）	4.64763	2.518623	3.43963	1.514805	3.11828	2.059702
AUC_{inf}（ng•hr/mL）	4.71263	2.507452	3.49888	1.517226	3.16191	2.056864
$T_{1/2}$（hr）	3.556	1.7024	2.617	1.1557	2.132	1.1075

Source：資料番号 5.3.3.3.1 Table 7.2.1 を改変

表 2.7.2-12 健康成人と血液透析中末期腎不全患者の薬物動態パラメータの比較（分散分析）（TDE-PH-120 試験）

薬物動態パラメータ	群間比較（血液透析中末期腎不全患者（透析後投与）／健康成人）	
	最小二乗幾何平均比	両側 90%信頼区間
C_{max}	1.07	0.747 − 1.53
AUC_{last}	0.771	0.502 − 1.18
AUC_{inf}	0.771	0.506 − 1.18

Source：資料番号 5.3.3.3.1 Table 11-3 を改変

2.7.2.3.3.2 肝機能障害患者および CYP2C8 阻害薬併用患者における QT 延長のリスク

MD-711 の有効成分であるトレプロスチニルによる QT/QTc 延長リスクについては、トレプロスチニル注射剤の申請時に、以下の成績に基づき、トレプロスチニルによる QT/QTc 間隔の延長の可能性は低いと考えられることを提示している（トレプロスチニル注射剤申請資料［1.13.1.3.11 2.5.5.10 項］参照）。

健康成人を対象とした海外 QT/QTc 評価試験（RIN-PH-103 試験）において、MD-711 54 μg または 84 μg を単回吸入投与した。MD-711 54 μg 投与群および 84 μg 投与群の個々の被験者データを用いた心拍数補正法による QT 間隔（QTcI 間隔）変化量のプラセボ群との差の最大値は、それぞれ 6.1 msec（投与直後）、7.2 msec（投与直後）、その片側 95%信頼区間の上限は、同時点においてそれぞれ 8.0 msec、9.1 msec であり、10 msec を超えなかったことから QTcI 間隔延長作用は陰性であった。QT 間隔および QTcI 間隔が閾値（500 msec）を超えた被験者、QTcI 間隔の変化量が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。

PAH 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（MD070123P21 試験および MD070123P22 試験）を併合して分析した結果、QTcF 間隔の開始時からの変化量の平均値は 10 msec を超えなかった。QT/QTc 間隔の測定値の平均値は、治療期間を通じて 450 msec を超えなかった。血

漿中トレプロスチニル濃度と QT/QTc 間隔の変化量との関係については、血漿中トレプロスチニル濃度の上昇に応じた QT/QTc 間隔の変化量の増加は認められなかった。また、QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析において、閾値（500 msec）を超えた被験者は 3 例、開始時からの変化量が 60 msec を超えた症例は 9 例であった。これらの症例（計 10 例）のうち、6 例は SOC 分類「心臓障害」に該当する有害事象は認められず、残り 4 例に SOC 分類「心臓障害」に該当する有害事象として、動悸、上室性期外収縮、心不全および右室不全が認められた。心不全を除き、すべて軽度であった。心不全は重篤かつ重度であったが、治療効果不十分によるものであり、トレプロスチニルにより惹起されたとは考えられず、治験薬との因果関係はないと判断された。

さらに、注射剤の海外臨床試験成績、海外市販後安全性情報および文献調査結果も含めて検討し、トレプロスチニル投与時に認められた QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的な可能性は低いと考えられた。

以上のことから、トレプロスチニルによる QT/QTc 間隔の延長の可能性は低いと考えられた。

トレプロスチニルの曝露量が高くなる患者集団として、既承認のトレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20 mg、50 mg、100 mg、200 mg）の国内添付文書 [1)] では、以下の臨床試験成績に基づき、肝機能障害患者および CYP2C8 阻害薬を併用している患者について注意喚起している。MD-711 においても、トレプロスチニルの曝露量が高くなる患者集団はトレプロスチニル注射剤と同様と想定され、これらの患者に MD-711 を吸入投与した際の QT 延長リスクについて検討した。

【肝機能障害患者】海外臨床試験において、軽度または中等度の肝機能障害を有する門脈肺高血圧症患者の C_{max} および AUC は、健康成人に比べて、軽度肝機能障害患者ではそれぞれ 127%および 161%、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 340%および 412%上昇した。

【CYP2C8 阻害薬併用患者】海外臨床試験において、健康成人 20 例に CYP2C8 阻害薬ゲムフィブロジル 600 mg を 1 日 2 回、4 日間反復経口投与し、3 日目にトレプロスチニルの経口剤 1 mg を併用経口投与したとき、トレプロスチニルの C_{max} および AUC はそれぞれ 96.4%および 91.6%上昇した。

MD-711 を PAH 患者に 1 日 4 回 30 日以上吸入投与したときの T_{max} 付近での最高血漿中トレプロスチニル濃度（C_{max}）は、海外 RIN-PH-402 試験において 1 回あたり 54 μg 吸入した被験者で最大 2.97 ng/mL であった（国内 MD711102 試験において 1 回あたり 54 μg 吸入した被験者の C_{max} は最大 1.87 ng/mL であった）。この C_{max} および前述の患者集団における C_{max} の上昇率より MD-711 を吸入投与した場合の C_{max} の最大値を見積もると、軽度または中等度の肝機能障害患者および CYP2C8 阻害薬併用患者に MD-711 を臨床用量（1 回 54 μg）で吸入投与したときの C_{max} の最大は、軽度肝機能障害患者で 6.7 ng/mL（127%上昇［2.27 倍］）、中等

度肝機能障害患者で 13.1 ng/mL（340%上昇［4.40 倍］）および CYP2C8 阻害薬併用患者で 5.8 ng/mL（96.4%上昇［1.964 倍］）に達すると推定される。一方、トレプロスチニル注射剤を PAH 患者に投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度は、国内外臨床試験で最も曝露量が高かった国内第 II/III 相試験（MD070123P21 試験および MD070123P22 試験）の投与 12 週時までの期間において、C_{ss} は皮下投与が定量下限未満（<0.025）～10.944 ng/mL（用量の範囲：1.250～81.942 ng/kg/min）、静脈内投与が 0.480～24.861 ng/mL（用量の範囲：3.125～161.000 ng/kg/min）であった（トレプロスチニル注射剤申請資料［1.13.1.3.11 2.7.2.2 項 表 2.7.2.2-19］参照）。MD-711 の PAH 患者における血漿中トレプロスチニル濃度は注射剤に比べて低く、肝機能障害患者で 4～5 倍に高くなったとしても、注射剤の国内第 II/III 相試験で経験している血漿中トレプロスチニル濃度を上回ることはないと考えられた。

なお、MD-711 の本申請における臨床データパッケージにおいて、QT/QTc 間隔を調査した試験は、健康成人を対象として最大耐量を検討した RIN-PH-102 試験の 1 試験である。RIN-PH-102 試験は、トレプロスチニル注射剤の申請資料とした QT/QTc 評価試験（RIN-PH-103 試験）より前に実施された。RIN-PH-102 試験では、QTc 間隔を治験薬投与前に 2 回（スクリーニング時および入院時）および治験薬投与後に 2 回（治験薬投与後 1 時間および退院時）の合計 4 回測定した。MD-711 54 μg～90 μg の各投与群における治験薬投与後の QTc 間隔の平均値はいずれの投与群においても 450 msec を超えなかった。治験薬投与後の QTc 間隔が 450 msec を超えた被験者は、申請用量以上の 84 μg（14 吸入）投与時で 2 例に認められた。1 例の QTc 間隔は、スクリーニング時、入院時、治験薬投与後 1 時間および退院時で、それぞれ 448 msec、422 msec、451 msec および 415 msec であった。別の 1 例の QTc 間隔は、それぞれ 429 msec、449 msec、452 msec および 423 msec であった。いずれの QTc 間隔延長も、治験責任（分担）医師に「臨床的に意味はない」と判断された。また、治験薬投与前と比較して治験薬投与後の QTc 間隔が 30 msec を超えて増加した被験者は、この 2 例を含め、認められなかった（2.7.4.4.2.1.3 項参照）。MD-711 の国内外の PAH 患者対象試験では、QT/QTc 間隔のデータを取得しなかったものの、いずれの試験においても、QT/QTc 間隔の延長に関連する有害事象は認められていない（2.7.4.4.2.2 項参照）。

以上のことから、MD-711 の曝露量が高くなることが想定される患者集団（肝機能障害患者および CYP2C8 阻害薬併用患者）においても、MD-711 の吸入投与による QT 延長リスクは低いと考えられた。

2.7.2.4 薬物相互作用

該当資料なし。

2.7.2.5 特別な試験

該当資料なし。

2.7.2.6 付録

該当資料なし。