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

2.7.6 個々の試験のまとめ

持田製薬株式会社

目次

略号一覧.....3
2.7.6 個々の試験のまとめ.....7
2.7.6.1 国内第 I 相試験（試験番号 MD711101）.....10
2.7.6.2 海外第 I 相（BA）試験（試験番号 LRX-TRIUMPH BA.001）.....24
2.7.6.3 海外第 I 相試験（試験番号 RIN-PH-102）.....39
2.7.6.4 海外第 IV 相試験（試験番号 RIN-PH-402）.....51
2.7.6.5 海外第 I 相試験（試験番号 TDE-PH-120）.....58
2.7.6.6 海外第 III 相試験（試験番号 LRX-TRIUMPH 001）.....72
2.7.6.7 海外第 III 相継続試験（試験番号 : LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験）.....148
2.7.6.8 国内第 II/III 相試験（試験番号 MD711102）.....372
2.7.6.9 海外第 IV 相試験（試験番号 RIN-PH-401）.....448
2.7.6.10 海外第 IV 相試験（試験番号 RIN-PH-403）.....476
2.7.6.11 海外第 IV 相試験（試験番号 RIN-PH-404）.....543

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
Abs F	Absolute bioavailability	絶対的生物学的利用率
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase（Glutamic-pyruvic transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase（Glutamic-oxaloacetic transaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC_{0-6}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 6 hours	投与後 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
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血漿中濃度-時間曲線下面積のうち、外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積の占める割合（%）
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血漿中濃度-時間曲線下面積
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血漿中濃度-時間曲線下面積
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
BMI	Body mass index	体格指数
BOCF	Baseline observation carried forward	欠測値が発生した場合、投与前の測定値（ベースライン値）を欠測値に代入して解析を行うこと
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CAMPHOR	Cambridge pulmonary hypertension outcome review	ケンブリッジ肺高血圧症アウトカムレビュー
CI	Cardiac index	心係数
CI	Confidence interval	信頼区間
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

略号	英語表記	日本語表記
CO	Cardiac output	心拍出量
CO_2	Carbon dioxide	二酸化炭素
CRF	Case report form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CV	Coefficient of variation	変動係数
diastolic PAP	Diastolic pulmonary arterial pressure	肺動脈拡張期圧
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	食品医薬品局（米国）
FEV_1	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FEV_1/FVC	Forced expiratory volume % in one second	1 秒率
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HIPAA	Health insurance portability and accountability act	医療保険の携行性と責任に関する法律
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT（高位グループ語）	High level group term	MedDRA の 5 階層構造の一つ
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
HRCT	High-resolution computed tomography	胸部高分解能 CT（コンピュータ断層撮影）
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
ITT	Intention-to-treat	治療しようとした全例を対象とする解析
ke	Elimination rate constant	消失速度定数
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LLT（下層語）	Lowest level term	MedDRA の 5 階層構造の一つ
LOCF	Last observation carried forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
LRCF	Last rank carried forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値から算出された順位を欠測値に代入して解析を行うこと
max	maximum	最大値
mean PAP	Mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧

略号	英語表記	日本語表記
mean RAP	Mean right arterial pressure	平均右心房圧
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集 日本語版
min	minimum	最小値
MLWHF	Minnesota living with heart failure questionnaire	ミネソタ心不全質問票
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
6MWD	6-min walk distance	6 分間歩行距離
N/A	Not applicable	該当なし
NC	Not calculated	算出されない
ND	Not done	実施していない
NS	Not significant	統計学的に有意ではないこと
NT-proBNP	N-terminal pro-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
$PaCO_2$	Arterial partial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PaO_2	Arterial partial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細血管楔入圧
PDE5	Phosphodiesterase type-5	ホスホジエステラーゼ 5
PDE-5I	Phosphodiesterase type-5 inhibitor	ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬
PGI_2	Prostaglandin I_2	プロスタグランジン I_2
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PIC	Patient impression of change	患者心象変化
PP/PPS	Per protocol/Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT（基本語）	Preferred term	MedDRA の 5 階層構造の一つ
PT-INR	International normalized ratio of prothrombin time	プロトロンビン時間-国際標準比
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QID	Four times daily	1 日 4 回
QOL	Quality of life	生活の質
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SaO_2	Arterial oxygen saturation	動脈血酸素飽和度
SD	Standard deviation	標準偏差
sGC	Soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ

略号	英語表記	日本語表記
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC（器官別大分類）	System organ class	MedDRA の 5 階層構造の一つ
SpO_2	Percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
SvO_2	Mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
SVR	Systemic vascular resistance	体血管抵抗
SVRI	Systemic vascular resistance index	体血管抵抗係数
systolic PAP	Systolic pulmonary arterial pressure	肺動脈収縮期圧
$T_{1/2}$	Elimination half time	消失半減期
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与後に発現または悪化した有害事象
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
TSQM	Treatment satisfaction questionnaire of medication	薬物に対する治療満足度質問票
VC	Vital capacity	肺活量
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z	Volume of distribution during the terminal phase	終末相における分布容積
V_d/F、V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相における見かけの分布容積
WBC	White blood cell count	白血球数
WHO	World health organization	世界保健機関
λ_z	Elimination rate constant	終末相における消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

MD-711 に対する臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示すとともに、個々の試験のまとめを以下に示した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量[a] 投与期間	被験者数 （投与例数）	試験の進行状況 報告書の種類
健康被験者における PK および初期忍容性試験報告書							
MD711101	5.3.3.1.1	薬物動態 安全性	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	12 例	完了 完全な報告書
LRX-TRIUMPH BA.001	5.3.3.1.2	薬物動態 安全性	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	18 例	完了 完全な報告書
RIN-PH-102	5.3.3.1.3	薬物動態 安全性	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	40 例 （各コホート MD-711 群：6 例、 プラセボ群：2 例）	完了 完全な報告書
患者における PK および初期忍容性試験報告書							
RIN-PH-402	5.3.3.2.1	薬物動態	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。	17 例	完了 完全な報告書
内因性要因を検討した PK 試験報告書							
TDE-PH-120	5.3.3.3.1	薬物動態 安全性	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	完了 完全な報告書

試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量 [a] 投与期間	被験者数 （投与例数）	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
LRX-TRIUMPH 001	5.3.5.1.1	有効性 安全性	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 [b]	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	MD-711 群： 115 例 プラセボ群： 120 例	完了 完全な報告書
LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験	5.3.5.1.2	有効性 安全性	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 [c]）吸入投与	206 例	完了 完全な報告書
非対照試験報告書							
MD711102	5.3.5.2.2	有効性 安全性 薬物動態	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 [d]	17 例	継続中 完全な報告書
RIN-PH-401	5.3.5.2.3	有効性 安全性	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 ヵ月間（結果として平均 32 週間、最長 56 週間）吸入投与	73 例	完了 完全な報告書
RIN-PH-403	5.3.5.2.4	安全性	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 [e]、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	MD-711 群： 666 例 MD-711 非投与群： 667 例	完了 完全な報告書
市販後の使用経験に関する報告書							
RIN-PH-404	5.3.6.1	用量漸増方法の調査	多施設共同、前向き、観察研究	PAH 患者	MD-711： 規定せず [f]、24 週間吸入投与	71 例	完了 簡略化された報告書

a：MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 μg
b：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。
c：LRX-TRIUMPH 001 試験における MD-711 の投与期間を含む。
d：有効性および安全性の評価期間は、52 週間とした。
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。

2.7.6.1 国内第 I 相試験（試験番号 MD711101）（資料番号 5.3.3.1.1、評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略

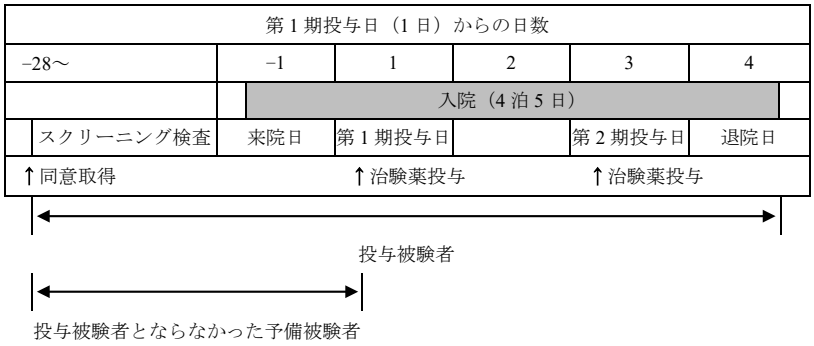
<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>目的</td><td>健康成人（男女）を対象とし、MD-711 を単回吸入投与したときの薬物動態および安全性を検討した。</td></tr>
<tr><td>実施国・
医療機関数</td><td>日本・1 医療機関</td></tr>
<tr><td>公表論文</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）
～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の調査終了日）</td></tr>
<tr><td>開発の
フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>単一施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>被験者数
（計画時）</td><td>第 1 期の治験薬が投与された被験者として 12 例（1 群 6 例［男女各 3 例］）

［設定根拠］
臨床薬物動態試験で一般的に最小例数として使用される例数（5～6 例）を参考に実施可能な例数として 1 群あたり 6 例（男女各 3 例）、総例数 12 例とした。</td></tr>
<tr><td>治験薬、
用法・用量</td><td>［治験薬］
MD-711：
1 アンプルに 0.6 mg/mL トレプロスチニルを 2.9 mL 封入
（1 アンプル中にトレプロスチニルを 1.74 mg 含む）

［用法・用量］
被験者を A 群または B 群に割り付け、第 1 期および第 2 期に、MD-711 18 μg（3 吸入）または 36 μg（6 吸入）を以下の通り吸入投与した。吸入には TD-100 ネブライザを用いた。
<table>
<tr><th>群</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>A</td><td>MD-711（18 μg）</td><td>MD-711（36 μg）</td></tr>
<tr><td>B</td><td>MD-711（36 μg）</td><td>MD-711（18 μg）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>組入れ基準</td><td>選択基準：
(1) 本人の自由意思により治験への参加を希望した者で、同意能力を有し、本人による治験参加の同意が文書で得られた者
(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下の者
(3) スクリーニング検査時の体重が 40 kg 以上 80 kg 以下で、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者

除外基準：
(1) 治験責任（分担）医師が治験参加に不適当と考える、心臓、肝臓、腎臓、呼吸器、血液、消化管、甲状腺、精神神経、代謝・電解質などに関する障害のある者、または既往歴のある者</td></tr>
</table>

項目	内容
	(2) 重篤な薬物アレルギー、薬物過敏症のある者 (3) スクリーニング検査時の SpO_2 が 96%より低い者 (4) 第 1 期投与前日の呼吸機能検査において%VC が 80%より低い者、または FEV_1/FVC が 70%より低い者 (5) 第 1 期投与前日の胸部 X 線検査において異常所見が認められた者 (6) スクリーニング検査時の血液学的検査、血液生化学的検査または尿検査で生理的変動を除く異常値（基準値の上限値または下限値を逸脱）が認められた者 (7) スクリーニング検査時の心電図検査で異常所見（臨床的に問題のある徐脈や頻脈、QT 間隔延長など）が認められた者 (8) 心肥大、弁膜症、不整脈などの心疾患、脳梗塞、脳出血などの脳血管障害を有する者、または既往歴のある者 (9) 原因不明の失神の既往のある者 (10) 妊婦（スクリーニング期および第 1 期投与前日の妊娠検査結果が陽性の女性）および授乳中の女性 (11) 起立性低血圧の既往がある者 (12) スクリーニング検査時において臥位で 5 分経過後の収縮期血圧が 90 mmHg より低い者、拡張期血圧が 50 mmHg より低い者、または臥位で 5 分経過後の脈拍数が 100 回/分より高い者 (13) 臨床的に問題のある出血傾向を呈する者（過多月経、頻回な鼻出血など） (14) 血管性浮腫の既往がある者 (15) スクリーニング検査時の免疫学的検査が陽性の者 (16) 第 1 期の治験薬投与前 7 日以内に一般用医薬品・要指導医薬品を含む医薬品を使用した者 (17) スクリーニング検査時の喫煙検査が陽性の者、第 1 期の治験薬投与前 6 ヵ月以内に喫煙歴のある者、または治験期間を通じて喫煙の可能性がある者 (18) 気道過敏性を有する者（咳喘息など） (19) スクリーニング検査時の尿中薬物検査、またはアルコール検査が陽性の者 (20) 薬物乱用、アルコール中毒の症状のある者、または既往歴のある者 (21) 第 1 期の治験薬投与前 2 日以内に飲酒した者 (22) 第 1 期の治験薬投与前 2 日以内にサプリメント*1 または過度のカフェイン*2 を摂取した者 ＊1：サプリメントとは、ビタミン、ミネラル、ハーブ、アミノ酸などの栄養素を 1 種類以上含むもので、錠剤、カプセル剤、粉末、液体などの通常の食品以外の形状のものを指す。 ＊2：コーヒー1 日 5 杯分に相当する量とする。 (23) 第 1 期の治験薬投与前 2 週以内に成分採血をした者、4 週以内に 200 mL 以上または 12 週以内に 400 mL 以上の全血採血をした者 (24) 第 1 期の治験薬投与前 16 週以内にその他の治験薬の投与を受けた者 (25) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した者
治験参加期間	［スクリーニング期］ 同意取得時～第 1 期治験薬投与直前（1 日） ［第 1 期］

項目	内容
	第 1 期治験薬投与（1 日）～第 2 期治験薬投与直前（3 日） ［第 2 期］ 第 2 期治験薬投与（3 日）～退院時（4 日） 
評価項目	［薬物動態］ 血漿中トレプロスチニル濃度の時間推移および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}、λ_z、MRT、CL/F、V_z/F） ［安全性］ - 有害事象 - 臨床検査 　- 血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数） 　- 血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST［GOT］、ALT［GPT］、ALP、LDH、γ-GTP、BUN、クレアチニン、総コレステロール、Na、K、Cl） 　- 尿検査（定性）（糖、蛋白、ウロビリノーゲン、潜血） - バイタルサイン（体温［腋下］、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、SpO_2） - 呼吸機能検査（FEV_1/FVC、FEV_1、VC） - 心電図（標準 12 誘導心電図） - 胸部 X 線検査
統計手法	［薬物動態］ 薬物動態解析対象集団は、治験薬投与後に少なくとも 1 時点の血漿中トレプロスチニル濃度の値が得られた被験者を含む集団とした。 以下の薬物動態の解析を実施した。 - 用量ごとに、血漿中トレプロスチニル濃度の時点ごと（治験薬投与前 0 時間、治験薬投与後 5、10、15、30、60、90 分、2、3、4 時間）の要約統計量を算出するとともに時間推移のプロットを作成した。 - 用量ごとに、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}、λ_z、MRT、CL/F、V_z/F）の要約統計量、変動係数、および平均値の両側 95%信頼区間を算出した。 血漿中薬物濃度評価指標の評価データが欠測した場合は、他の測定時点のデータは代入しないこととした。また、血漿中トレプロスチニル濃度が定量下限未満になった場合は、0 と取り扱うこととした。 ［安全性］

項目	内容
	安全性解析対象集団は、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 1 回でも治験薬を投与された被験者 (2) 安全性の評価に関するデータがある被験者 以下の安全性の解析を実施した。 - 有害事象 有害事象および副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）の発現率を用量ごとに算出した。有害事象（医師記載名）の読み替えには、治験総括報告書では MedDRA/J Ver. 20.1 を用い、本 2.7.6 項では MedDRA/J Ver. 24.0 に統一した。 - 臨床検査 尿検査項目以外の項目は、治験薬投与後の検査値における治験薬投与前からの異常変動をあらかじめ定めた基準に基づき特定し、一覧表を作成した。また、各測定時点（投与前日、治験薬投与後 24 時間）における測定値および投与前日から治験薬投与後 24 時間の変化量について、用量ごとの要約統計量を算出した。尿検査項目は、各測定時点（投与前日、治験薬投与後 24 時間）における用量ごとの各測定値の例数および割合を算出した。 - バイタルサイン 各測定時点（体温以外の項目は治験薬投与前、治験薬投与後 15、30、60、90 分、2、8、24 時間、体温は治験薬投与前、治験薬投与後 8、24 時間）における測定値および治験薬投与前から各測定時点（体温以外の項目は治験薬投与後 15、30、60、90 分、2、8、24 時間、体温は治験薬投与後 8、24 時間）の変化量について、用量ごとの要約統計量を算出した。 - 呼吸機能検査 各測定時点（投与前日、治験薬投与後 24 時間）における測定値および投与前日から治験薬投与後 24 時間の変化量について、用量ごとの要約統計量を算出した。

表 2.7.6.1-2 試験スケジュール

項目		スクリーニング期				第 1 期					
		スクリーニング検査日	投与前日		投与日				投与後 1 日		
基準時刻 [a]		—	11:00～	17:00	6:00～	9:00	12:00	17:00	9:00	12:00	17:00
経過時間		(−28 日～)	−22～	−16	−3～	0	3	8	24	27	32
観察・検査および調査項目	被験者同意	○									
	選択基準・除外基準	○	○		○						
	被験者背景	○	○[b]								
	免疫学的検査	○									
	尿中薬物検査	○									
	喫煙検査	○									
	アルコール検査	○	○								
	妊娠検査（尿）[c]	○	○								
	自覚症状および他覚所見	○	○		○				○		
	身長、体重	○									
	バイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、SpO_2）[d]	○	○		○	治験薬投与前、治験薬投与後 15、30、60、90 分、2、8 時間			○		
	心電図	○	○			投与後 45 分			○		
	血液学的検査	○	○[e]						○[e]		
	血液生化学的検査	○	○[e]						○[e]		
	尿検査（定性）	○	○[e]						○[e]		
	呼吸機能検査		○						○		
	胸部 X 線検査		○								
	吸入手技の指導		○								
	治験薬投与					○					
	不具合[f]					○					
	血漿中トレプロスチニル濃度評価用血液の採取					治験薬投与前、治験薬投与後 5、10、15、30、60、90 分 2、3、4 時間					
	有害事象					←					→
	併用薬／併用療法					←					→
	被験者遵守事項	←									→
入院			←								→
食事[g]			○	○	○		○	○	○	○	○

a：基準時刻は 1 例目の例示である。また、治験薬投与および血漿中トレプロスチニル濃度評価用血液の採取時刻については、2 例目以降は間隔をおいて実施した。

b：現有疾患の調査のみスクリーニング検査時に加えて投与前日にも実施した。

c：妊娠検査は女性のみ実施した。

d：治験薬投与前と治験薬投与後 15、30、60、90 分、2 時間は収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、SpO_2 のみ測定した。血漿中トレプロスチニル濃度評価用血液の採取とバイタルサインの測定の時刻が重なる場合、血漿中トレプロスチニル濃度評価用血液の採取の時刻を優先して実施した。

e：空腹時の検査とした。

f：「不具合」とは、TD-100 ネブライザの破損や作動不良など、あらゆる具合の良くない状態と定義し、投与時に発現した TD-100 ネブライザの不具合を調査した。

g：観察・検査および調査と食事の時刻が重なる場合、すべての観察・検査および調査の終了後に食事摂取とした。第 1 期の投与日、投与後 1 日と第 2 期の投与日、投与後 1 日のメニューは同一とした。また、第 1 期および第 2 期の投与日の朝食は治験薬投与開始の 1 時間前までに摂取させた。夕食は 17 時から 19 時の間に摂取させた。

表 2.7.6.1-2 試験スケジュール（続き）

項目		第 1 期	第 2 期					
		投与日				投与後 1 日		
基準時刻 [a]		6:00 ～	9:00	12:00	17:00	9:00	12:00	15:00
経過時間		−3～	0	3	8	24	27	30
観察・検査および調査項目	被験者同意							
	選択基準・除外基準							
	被験者背景							
	免疫学的検査							
	尿中薬物検査							
	喫煙検査							
	アルコール検査							
	妊娠検査（尿）							
	自覚症状および他覚所見	○				○		
	身長、体重							
	バイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、SpO_2）[b]	○	治験薬投与前、治験薬投与後 15、30、60、90 分、2、8 時間			○		
	心電図		投与後 45 分			○		
	血液学的検査					○[c]		
	血液生化学的検査					○[c]		
	尿検査（定性）					○[c]		
	呼吸機能検査					○		
	胸部 X 線検査					○		
	吸入手技の指導							
	治験薬投与		○					
	不具合 [d]		○					
	血漿中トレプロスチニル濃度評価用血液の採取		治験薬投与前、治験薬投与後 5、10、15、30、60、90 分、2、3、4 時間					
	有害事象	→	→	→	→	→	→	→
	併用薬／併用療法	→	→	→	→	→	→	→
	被験者遵守事項	→	→	→	→	→	→	→
入院		→	→	→	→	→	→	→
食事 [e]		○		○	○	○	○	

a：基準時刻は 1 例目の例示である。また、治験薬投与および血漿中トレプロスチニル濃度評価用血液の採取時刻については、2 例目以降は間隔をおいて実施した。

b：治験薬投与前と治験薬投与後 15、30、60、90 分、2 時間は収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、SpO_2 のみ測定した。血漿中トレプロスチニル濃度評価用血液の採取とバイタルサインの測定の時刻が重なる場合、血漿中トレプロスチニル濃度評価用血液の採取の時刻を優先して実施した。

c：空腹時の検査とした。

d：「不具合」とは、TD-100 ネブライザの破損や作動不良など、あらゆる具合の良くない状態と定義し、投与時に発現した TD-100 ネブライザの不具合を調査した。

e：観察・検査および調査と食事の時刻が重なる場合、すべての観察・検査および調査の終了後に食事摂取とした。第 1 期の投与日、投与後 1 日と第 2 期の投与日、投与後 1 日のメニューは同一とした。また、第 1 期および第 2 期の投与日の朝食は治験薬投与開始の 1 時間前までに摂取させた。夕食は 17 時から 19 時の間に摂取させた。

Source：資料番号 5.3.3.1.1 表 9.4-1 を改変

2.7.6.1.2 結果の要約

2.7.6.1.2.1 対象被験者

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

治験薬を投与された被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

被験者は A 群および B 群に 6 例ずつ割り付けられ、両投与群の全例が第 1 期および第 2 期に治験薬を単回投与された。

第 1 期および第 2 期で治験を中止した被験者はなく、治験薬を投与されたすべての被験者が治験を完了した。

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳

解析対象：治験薬を投与された被験者

第1期に治験薬を投与された被験者		12 例
割付群[a]	A群	6 例
	B群	6 例

第1期を完了した被験者		12 例
割付群	A群	6 例
	B群	6 例

第1期に中止した被験者		0 例
割付群	A群	0 例
	B群	0 例

第2期に治験薬を投与された被験者		12 例
割付群	A群	6 例
	B群	6 例

第2期を完了した被験者		12 例
割付群	A群	6 例
	B群	6 例

第2期に中止した被験者		0 例
割付群	A群	0 例
	B群	0 例

a: 割付群の内訳は以下の通りである
A群：第1期 MD-711(18μg)投与、第2期 MD-711(36μg)投与
B群：第1期 MD-711(36μg)投与、第2期 MD-711(18μg)投与

Source：資料番号 5.3.3.1.1 図 10.1-1 を改変

2.7.6.1.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

2.7.6.1.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

治験薬を投与された 12 例全例が、薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団として採用され、解析対象除外例はなかった。

2.7.6.1.2.1.4 人口統計学的変数および他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団における人口統計学的変数および他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 に示した。

被験者の性別は男女ともに 50.0%（6/12 例）、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 27.5 ± 6.9 歳、BMI（平均値 ± 標準偏差）は 21.85 ± 1.69 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.1-3 人口統計学的変数および他の基準値の特性

解析対象：薬物動態解析対象

項目	分類	割付群[a]		全体
		A群	B群	
		例数 6	例数 6	例数 12
年齢 (歳)	平均値	29.3	25.7	27.5
	標準偏差	7.4	6.5	6.9
	最小値	22	21	21
	中央値	27.5	24.0	25.0
	最大値	39	38	39
身長 (cm)	平均値	163.43	165.90	164.67
	標準偏差	11.25	12.33	11.33
	最小値	150.5	153.2	150.5
	中央値	163.40	166.20	163.40
	最大値	176.6	180.1	180.1
体重 (kg)	平均値	58.50	60.55	59.53
	標準偏差	9.30	10.50	9.52
	最小値	44.1	49.6	44.1
	中央値	59.75	57.40	57.60
	最大値	67.7	73.4	73.4
BMI (kg/m^2)	平均値	21.80	21.89	21.85
	標準偏差	1.79	1.76	1.69
	最小値	19.5	19.6	19.5
	中央値	21.64	22.40	22.21
	最大値	24.0	23.6	24.0
性別	男性	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
	女性	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
人種	アジア人	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a: 割付群の内訳は以下の通りである
A群：第1期 MD-711(18μg)投与、第2期 MD-711(36μg)投与
B群：第1期 MD-711(36μg)投与、第2期 MD-711(18μg)投与

Source：資料番号 5.3.3.1.1 表 11.2-1 を改変

2.7.6.1.2.2 薬物動態

2.7.6.1.2.2.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

MD-711 18 μg および MD-711 36 μg 投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の推移を図 2.7.6.1-2 および図 2.7.6.1-3 に、時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1-4 に示した。

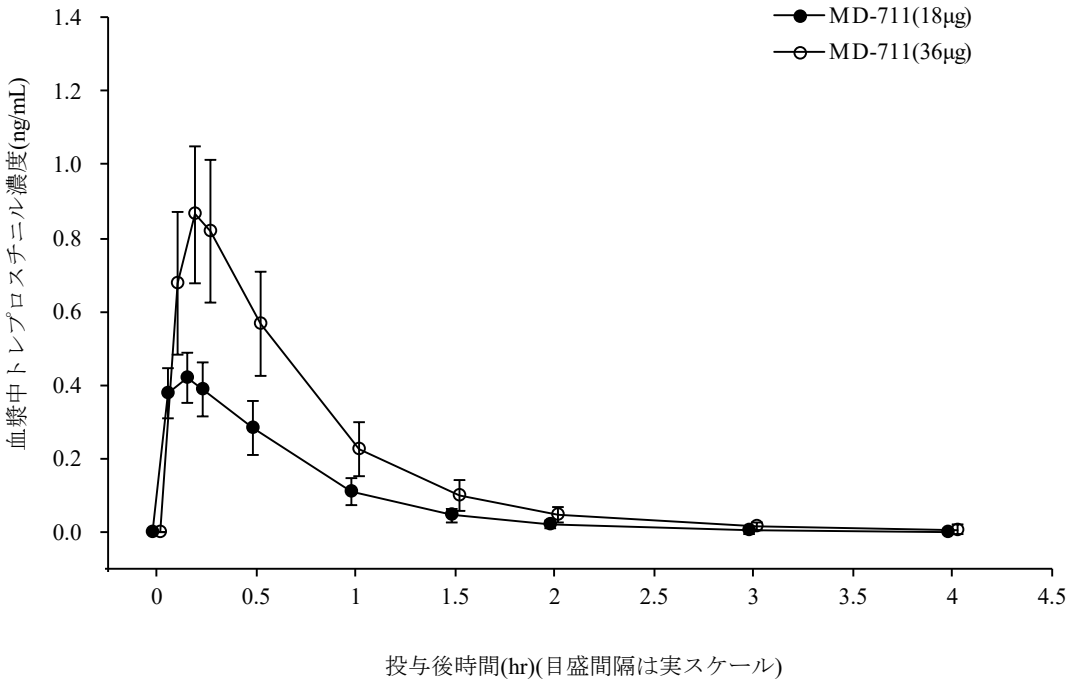
MD-711 18 μg および MD-711 36 μg 投与時の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は、いずれも投与後 10 分に最高値（それぞれ 0.42042 ± 0.06801 ng/mL および 0.86442 ± 0.18458 ng/mL）に達した。

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

図 2.7.6.1-2　血漿中トレプロスチニル濃度の推移

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

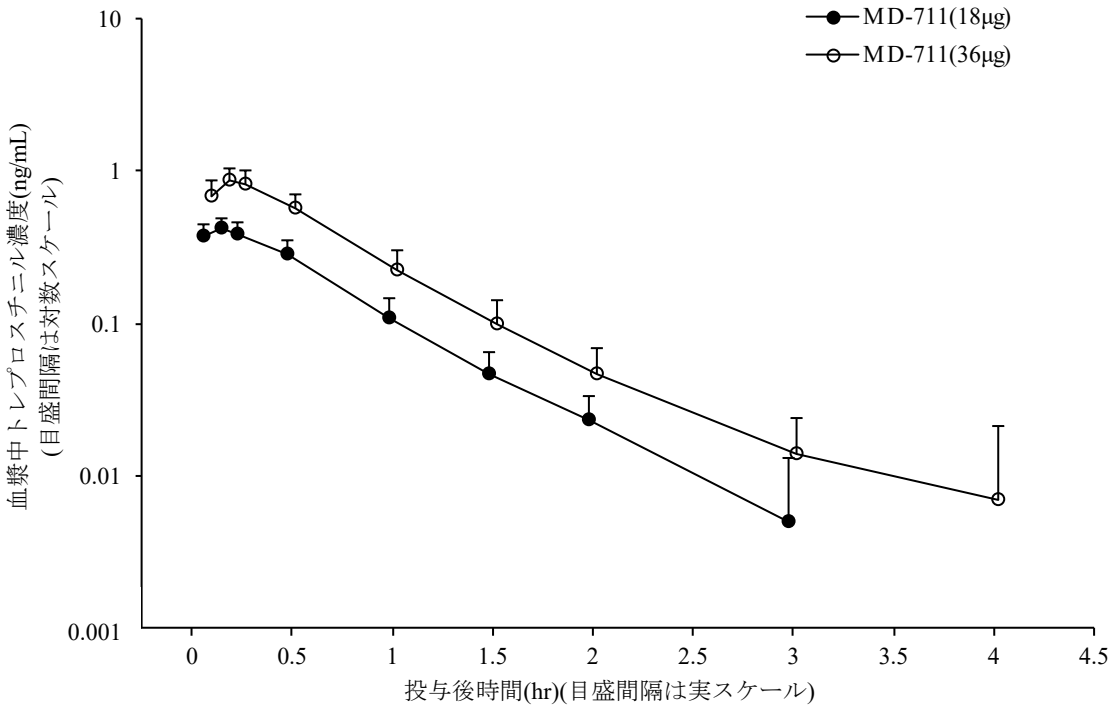


Source：資料番号 5.3.3.1.1 図 11.4-1

図 2.7.6.1-3 血漿中トレプロスチニル濃度の推移（片対数表示）

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 11.4-2

表 2.7.6.1-4 血漿中トレプロスチニル濃度の時点ごとの要約統計量

解析対象：薬物動態解析対象

時期	投与後時間	血漿中トレプロスチニル濃度 (ng/mL)											
		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
全体	投与前0時間	12	0.00000	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000	12	0.00000	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000
	投与後5分	12	0.37775	0.06865	0.2580	0.40350	0.4680	12	0.67917	0.19443	0.4230	0.72700	1.0700
	投与後10分	12	0.42042	0.06801	0.3110	0.41850	0.5480	12	0.86442	0.18458	0.6300	0.86750	1.2200
	投与後15分	12	0.38700	0.07372	0.2820	0.37100	0.5370	12	0.81758	0.19292	0.5560	0.80350	1.1900
	投与後30分	12	0.28292	0.07271	0.1690	0.29350	0.4560	12	0.56658	0.14343	0.3180	0.55000	0.8250
	投与後60分	12	0.10951	0.03826	0.0740	0.09500	0.1960	12	0.22617	0.07529	0.1270	0.21650	0.4050
	投与後90分	12	0.04590	0.01844	0.0286	0.03960	0.0829	12	0.09902	0.04213	0.0465	0.10150	0.2060
	投与後2時間	12	0.02329	0.00962	0.0117	0.01940	0.0388	12	0.04735	0.02189	0.0244	0.04495	0.1050
	投与後3時間	12	0.00461	0.00771	0.0000	0.00000	0.0242	12	0.01393	0.01006	0.0000	0.01600	0.0331
	投与後4時間	12	0.00000	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000	12	0.00682	0.01358	0.0000	0.00000	0.0394

Source：資料番号 5.3.3.1.1 表 11.4-1

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

MD-711 18 µg および MD-711 36 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}、C_{last}、T_{max}、$T_{1/2}$、T_{last}、AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{Extrap}、λ_z、MRT、CL/F、V_z/F）の要約統計量を表 2.7.6.1-5 に、詳細を付表 2.7.6.1-1 に示した。

MD-711 18 µg および MD-711 36 µg 投与時の C_{max}（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 0.42633 ± 0.06633 ng/mL および 0.86983 ± 0.18213 ng/mL、C_{last} は 0.01687 ± 0.00688 ng/mL および 0.02155 ± 0.00908 ng/mL、T_{max} は 0.1667 ± 0.0503 hr および 0.1806 ± 0.0324 hr、$T_{1/2}$ は 0.4523 ± 0.0955 hr および 0.5229 ± 0.1382 hr、T_{last} は 2.3333 ± 0.4924 hr および 3.0000 ± 0.7385 hr、AUC_{last} は 0.32846 ± 0.07441 ng·hr/mL および 0.68544 ± 0.17670 ng·hr/mL、AUC_{inf} は 0.33941 ± 0.07531 ng·hr/mL および 0.70202 ± 0.17909 ng·hr/mL、AUC_{Extrap} は 3.272 ± 1.313%および 2.420 ± 1.453%、λ_z は 1.58714 ± 0.28584 /hr および 1.40508 ± 0.34014 /hr、MRT は 0.6665 ± 0.1078 hr および 0.7290 ± 0.1391 hr、CL/F は 55.16398 ± 10.80688 L/hr および 54.17055 ± 12.83069 L/hr、ならびに V_z/F は 35.59644 ± 9.37359 L および 40.57935 ± 14.75002 L であった。

C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} の平均値は、MD-711 の投与量に応じて増加した。

表 2.7.6.1-5 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

解析対象：薬物動態解析対象

パラメータ	MD-711(18µg) （n=12）	MD-711(36µg) （n=12）
C_{max} (ng/mL)	0.42633 ± 0.06633	0.86983 ± 0.18213
C_{last} (ng/mL)	0.01687 ± 0.00688	0.02155 ± 0.00908
T_{max} (hr)	0.1667 ± 0.0503	0.1806 ± 0.0324
$T_{1/2}$ (hr)	0.4523 ± 0.0955	0.5229 ± 0.1382
T_{last} (hr)	2.3333 ± 0.4924	3.0000 ± 0.7385
AUC_{last} (ng·hr/mL)	0.32846 ± 0.07441	0.68544 ± 0.17670
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	0.33941 ± 0.07531	0.70202 ± 0.17909
AUC_{Extrap} (%)	3.272 ± 1.313	2.420 ± 1.453
λz (/hr)	1.58714 ± 0.28584	1.40508 ± 0.34014
MRT (hr)	0.6665 ± 0.1078	0.7290 ± 0.1391
CL/F (L/hr)	55.16398 ± 10.80688	54.17055 ± 12.83069
Vz/F (L)	35.59644 ± 9.37359	40.57935 ± 14.75002

平均値 ± 標準偏差で示す

Source：資料番号 5.3.3.1.1 表 11.4-2 を改変

2.7.6.1.2.3 安全性

2.7.6.1.2.3.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象は MD-711 36 μg 投与時に 1 例（8.3%）認められ、MD-711 18 μg 投与時には認められなかった。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.3.2 有害事象の表示

有害事象の集計結果を表 2.7.6.1-6 に、副作用の集計結果を表 2.7.6.1-7 に示した。

A 群の第 2 期における MD-711 36 μg 投与時に嘔吐が 1 例認められ、治験薬との因果関係は「否定できない」と判断された。嘔吐は軽度、非重篤であり、治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、発現当日に回復した。

表 2.7.6.1-6 有害事象の集計

解析対象：安全性解析対象

第1期の治験薬投与から第2期の投与後1日の検査終了まで

治験薬	MD-711(18μg)			MD-711(36μg)		
安全性解析対象例数	12		例	12		例
有害事象発現例数	0		例	1		例
有害事象発現率(%)	0.0		%	8.3		%
有害事象発現件数	0		件	1		件
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
胃腸障害	0	0.0	0	1	8.3	1
嘔吐	0	0.0	0	1	8.3	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0
Source：資料番号 5.3.3.1.1 表 12.2-1 より作成

表 2.7.6.1-7 副作用の集計

解析対象：安全性解析対象

第1期の治験薬投与から第2期の投与後1日の検査終了まで

治験薬	MD-711(18μg)			MD-711(36μg)		
安全性解析対象例数	12		例	12		例
副作用発現例数	0		例	1		例
副作用発現率(%)	0.0		%	8.3		%
副作用発現件数	0		件	1		件
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
胃腸障害	0	0.0	0	1	8.3	1
嘔吐	0	0.0	0	1	8.3	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0
Source：資料番号 5.3.3.1.1 表 12.2-2 より作成

2.7.6.1.2.3.3 不具合の評価

TD-100 ネブライザの不具合は認められなかった。

2.7.6.1.2.3.4 臨床検査値

尿検査値（定性値）を除く臨床検査値において、各検査項目の平均値および中央値はいずれも基準値範囲内であり、臨床的に特記すべき変動は認められなかった。

尿検査においては、MD-711 36 μg 投与時の 1 例を除き、臨床的に特記すべき変動は認められなかった。MD-711 36 μg 投与時の 1 例には潜血反応の異常変動が認められた。本被験者の潜血反応は、B 群の第 1 期の投与前日の「 - 」が投与後 24 時間に「3+」となったものの、有害事象とは判断されなかった。

いずれの臨床検査項目においても、臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.3.5 バイタルサインおよび呼吸機能検査

バイタルサインおよび呼吸機能検査について、各検査項目の平均値および中央値には臨床的に特記すべき変動は認められず、関連する有害事象も認められなかった。

2.7.6.1.2.3.6 心電図および胸部 X 線検査

心電図および胸部 X 線検査について、有害事象に該当する異常所見は認められず、関連する有害事象も認められなかった。

2.7.6.1.2.4 結論

本治験では、健康成人（12 例）を対象に MD-711 18 μg（3 吸入）および MD-711 36 μg（6 吸入）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。

MD-711 投与後、血漿中トレプロスチニル濃度は速やかに T_{max} に達し、C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} の平均値は、いずれも MD-711 の投与量に応じて増加した。

本治験で発現した有害事象は、MD-711 36 μg 投与時の嘔吐の 1 例のみであり、嘔吐は軽度、非重篤で、治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、回復した。なお、嘔吐は、本治験の立案に際して参考にした海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）においても認められており、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも報告されている事象であった。

2.7.6.1.3 付録

付表 2.7.6.1-1 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の詳細

解析対象：薬物動態解析対象

実測値

時期	項目	MD-711(18μg)								MD-711(36μg)							
		例数	平均値	平均値の両側95%信頼区間	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	平均値の両側95%信頼区間	標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値
全体	C_{max} (ng/mL)	12	0.42633	0.38419 ～ 0.46848	0.06633	15.56	0.3110	0.42500	0.5480	12	0.86983	0.75411 ～ 0 98555	0.18213	20.94	0.6300	0.86900	1.2200
	C_{last} (ng/mL)	12	0.01687	0.01250 ～ 0.02124	0.00688	40.77	0.0101	0.01535	0.0336	12	0.02155	0.01578 ～ 0.02732	0.00908	42.15	0.0103	0.01715	0.0394
	T_{max} (hr)	12	0.1667	0.1347 ～ 0 1986	0.0503	30.15	0.083	0.1667	0.250	12	0.1806	0.1599 ～ 0.2012	0.0324	17.97	0.167	0.1667	0.250
	$T_{1/2}$ (hr)	12	0.4523	0.3917 ～ 0 5130	0.0955	21.11	0 374	0.4004	0.657	12	0.5229	0.4351 ～ 0.6107	0.1382	26.43	0.357	0.4986	0.815
	T_{last} (hr)	12	2.3333	2.0205 ～ 2.6462	0.4924	21.10	2.000	2.0000	3.000	12	3.0000	2.5307 ～ 3.4693	0.7385	24.62	2.000	3.0000	4.000
	AUC_{last} (ng・hr/mL)	12	0.32846	0.28118 ～ 0.37573	0.07441	22.65	0.2359	0.31840	0.5152	12	0.68544	0.57316 ～ 0.79771	0.17670	25.78	0.4716	0.68324	1.0549
	AUC_{inf} (ng・hr/mL)	12	0.33941	0.29156 ～ 0.38725	0.07531	22.19	0.2437	0.32699	0.5226	12	0.70202	0.58823 ～ 0.81581	0.17909	25.51	0.4817	0.69606	1.0654
	AUC_{Extrap} (%)	12	3.272	2.438 ～ 4.106	1.313	40.14	1.42	3.192	6.07	12	2.420	1.497 ～ 3.343	1.453	60.04	0.98	1.902	6 25
	λz (/hr)	12	1.58714	1.40553 ～ 1.76875	0.28584	18.01	1.0547	1.73106	1.8518	12	1.40508	1.18896 ～ 1.62119	0.34014	24.21	0.8508	1.39107	1.9441
	MRT (hr)	12	0.6665	0.5980 ～ 0.7350	0.1078	16.17	0 518	0.6234	0.838	12	0.7290	0.6406 ～ 0.8174	0.1391	19.09	0.549	0.7269	1.010
	CL/F (L/hr)	12	55.16398	48.29762 ～ 62.03035	10.80688	19.59	34.4400	55.13110	73.8605	12	54.17055	46.01832 ～ 62.32278	12.83069	23.69	33.7898	51.71995	74.7351
	Vz/F (L)	12	35.59644	29.64075 ～ 41 55213	9.37359	26.33	25 2527	33.50670	61.5836	12	40.57935	31.20764 ～ 49.95106	14.75002	36.35	25.9283	37.13596	76.4850

Source：資料番号 5.3.3.1.1 表 11.4-2

2.7.6.2 海外第 I 相（BA）試験（試験番号 LRX-TRIUMPH BA.001）（資料番号 5.3.3.1.2、参考資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>目的</td><td>健康成人（男女）を対象に、MD-711 の薬物動態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。</td></tr>
<tr><td>実施国・
医療機関数</td><td>米国・1 医療機関</td></tr>
<tr><td>公表論文</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（すべての被験者の投与開始日）
～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（すべての被験者の投与終了日）</td></tr>
<tr><td>開発の
フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>単一施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>被験者数
（計画時）</td><td>登録被験者数として 18 例（完了例数として 15 例）

［設定根拠］
経験的データに基づき設定したが、正式な推定は実施しなかった。</td></tr>
<tr><td>治験薬、
用法・用量</td><td>［治験薬］
被験薬：MD-711
1 アンプルに 0.6 mg/mL トレプロスチニルを 2.9 mL 封入
（1 アンプル中にトレプロスチニルを 1.74 mg 含む）
対照薬：トレプロスチニル注射剤（Remodulin®）

［用法・用量］
被験者を下記の 1～3 群に無作為割付けし、それぞれの方法で治験薬を投与した。各投与期の間には 3 日以上の休薬期間を設定した。
<table>
<tr><th>割付群</th><th>第 I 期</th><th>第 II 期</th><th>第 III 期</th></tr>
<tr><td>1</td><td>トレプロスチニル注射剤</td><td>MD-711 18 µg</td><td>MD-711 36 µg</td></tr>
<tr><td>2</td><td>MD-711 18 µg</td><td>MD-711 36 µg</td><td>トレプロスチニル注射剤</td></tr>
<tr><td>3</td><td>MD-711 36 µg</td><td>トレプロスチニル注射剤</td><td>MD-711 18 µg</td></tr>
</table>
トレプロスチニル注射剤（治療群 A［表中では Treatment A］）：トレプロスチニルとして 15 ng/kg/min で 60 分間持続静脈内投与
MD-711 18 µg（治療群 B［表中では Treatment B］）：Optineb ネブライザを用いて 3 吸入（1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 µg）
MD-711 36 µg（治療群 C［表中では Treatment C］）：Optineb ネブライザを用いて 6 吸入（1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 µg）</td></tr>
</table>

項目	内容
主な組入れ基準	選択基準： (1) 18 歳以上 65 歳以下の男性または女性 (2) 体重が 60 kg 以上 90 kg 以下、かつ BMI が 20 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 (3) 既往歴、理学的検査、バイタルサインおよび臨床検査から健康と診断された者 (4) 治験薬投与開始前 14 日から治験期間終了まで、処方箋医薬品を使用せず、治験薬投与開始前 7 日から治験期間終了まで、非処方箋医薬品（総合ビタミン剤および経口避妊薬を除く）を使用しない者 (5) スクリーニング期から治験期間終了まで、アルコール飲料を摂取しない者 (6) 入院から退院まで、キサンチン含有物を摂取しない者 除外基準： (1) 臨床上問題となるような神経系障害、心血管障害、呼吸器障害、内分泌系障害、血液学的疾患、肝障害、腎障害、胃腸障害、泌尿生殖器障害、肺障害および／もしくは筋骨格系障害、緑内障、網内系障害、精神障害またはその他の慢性疾患の既往がある者 (2) 薬物の吸収、分布、代謝および排泄に影響する素因的疾患がある者 (3) 体位性低血圧の既往または原因不明の失神をきたしたことがある者、または座位で 5 分経過後の収縮期／拡張期血圧が 85/50 mmHg 未満または座位で 5 分経過後の脈拍数が 90 回/分超の者 (4) 妊娠中もしくは授乳中の女性、またはスクリーニング時および治験薬投与開始時の妊娠検査結果が陽性の女性 (5) 第 1 期の治験薬投与前 2 週間以内に処方箋医薬品を使用した者、または 1 週間以内に非処方箋医薬品を使用した者（フルオキセチンまたはモノアミンオキシダーゼ阻害剤の場合は 4 週間） (6) 異常な出血傾向の既往がある者 (7) 治験薬投与開始前 30 日以内に他の治験薬を投与された者
治験参加期間	第 1 期投与日から起算した日数 ［スクリーニング期］−21 日～−1 日（入院前） ［投与期］ 第 1 期：−1 日（入院後）～1 日（第 1 期投与日） 第 2 期：7 日～8 日（第 2 期投与日） 第 3 期：14 日～15 日（第 3 期投与日）
評価項目	［薬物動態］ 血漿中トレプロスチニル濃度の推移および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}、λ_z、MRT、CL^a、CL/F^b、V_z^a、V_z/F^b、V_{ss}^a、Abs F） a：トレプロスチニル注射剤投与後 b：MD-711 投与後 ［安全性］ - 有害事象 - 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） - バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温）

項目	内容
	- 理学的検査 - 標準 12 誘導心電図
統計手法	［薬物動態］ 薬物動態解析対象集団は、1 回でも治験薬を投与された被験者を含む集団とした。 以下の薬物動態の解析を実施した。 - 血漿中トレプロスチニル濃度の推移データについて、血漿中トレプロスチニル濃度が定量下限未満であった場合は、0.00 ng/mL（薬物動態解析としては、0 時点から初めて定量可能な濃度が検出されるまで）と取り扱うこととした。最後に定量可能な濃度が検出された後の定量下限未満のデータについては、欠測と取り扱うこととした。 - 各被験者の血漿中トレプロスチニル濃度の推移データについて、ノンコンパートメント薬物動態解析を実施した。 - 治療群ごとに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}、λ_z、MRT、CL、CL/F、V_z、V_z/F、V_{ss}）の要約統計量および変動係数を算出した。また、MD-711 投与時において、Abs F の要約統計量および変動係数を算出した。 ［安全性］ 有害事象の発現率の算出および一覧表の作成を実施した。 有害事象名（医師記載名）は、MedDRA Ver. 10.1 で読み替えたものを MedDRA/J Ver. 24.0 で和訳した。

表 2.7.6.2-2 試験スケジュール

評価項目	スクリーニング期[a]	投与期					
		第 I 期[b]		第 II 期[b]		第 III 期[b]	
日程（日）	−21〜−1	−1	1	7	8	14	15
同意取得	○						
選択基準/除外基準	○	○		○		○	
既往歴	○						
理学的検査[c]	○						○
標準 12 誘導心電図	○		○		○		○
バイタルサイン[d]	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査[e]	○		○		○		○
妊娠検査[f]	○	○		○		○	
尿中薬物検査[f]	○	○		○		○	
入院[g]		○◄►○		○◄►○		○◄►○	
コンプライアンス調査		○		○		○	
食事[h]			○		○		○
治験薬投与			○		○		○
薬物動態評価用採血[i]			○		○		○
有害事象[j]			○◄	►	○◄	►	○

a：投与期開始前 21 日以内にスクリーニング検査を実施した。
b：前投与期で投与した治験薬の影響を完全に除去するため、各投与期は 3 日以上間隔をあけて実施した。
c：理学的検査は、スクリーニング期および第 III 期の最後に実施した。
d：スクリーニング期、各投与日前夜に被験者が入院した時および各投与期の最後に、収縮期／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数および体温を測定した。治験薬投与前、治験薬投与後約 15、30、60、90 および 120 分に、収縮期／拡張期血圧、脈拍数および呼吸数を測定した。
e：血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査の結果は、スクリーニング期および各投与期の最後に入手した。
f：妊娠検査（妊娠する可能性のある女性のみ実施）および尿中薬物検査は、スクリーニング期、各投与日前夜に被験者が入院した時に実施した。検査結果は治験薬投与前までに入手した。
g：被験者は、各投与日前夜に入院した。また、採血が終了し治験薬投与後 8 時間の安全性を確認されるまで、外出を禁止された。
h：治験薬投与開始前 1 時間に、朝食として標準的低脂肪食を摂取した。標準的昼食は、治験薬投与後 3 時間の採血後に摂取した。
i：採血は、トレプロスチニル注射剤投与時において、治験薬投与前 5〜15 分、治験薬投与後 15、30、60、65、70、75、90 分、2、2.5、3、4、5、6、7 および 9 時間に実施し、MD-711 投与時において、治験薬投与前 5〜15 分、治験薬投与後 5、10、15、30、60、90 分、2、3、4、5、6 および 8 時間に実施した。
j：有害事象は治験薬投与開始から治験終了まで収集し、治験薬投与後 30 分および 2 時間ならびに各投与期の最後には問診確認も実施した。
Source：資料番号 5.3.3.1.2 9.5.1 を改変

2.7.6.2.2 結果の要約

2.7.6.2.2.1 対象被験者

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

登録被験者数は 18 例で、すべての被験者が第 I 期、第 II 期および第 III 期に治験薬を投与された。治験を中止した被験者はなく、すべての被験者が治験を完了した。

2.7.6.2.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

治験薬を投与された 18 例全例が、薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団として採用された。

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団における被験者背景を表 2.7.6.2-3 に示した。

被験者の性別は、男性が 38.9%（7/18 例）、女性が 61.1%（11/18 例）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 32.11 ± 11.70 歳、BMI（平均値 ± 標準偏差）は 24.5 ± 2.4 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.2-3 被験者背景（薬物動態解析対象集団）

項目	分類	全体 (n=18)
性別		
例数(%)	男性	7 (38.9)
	女性	11 (61.1)
人種		
例数(%)	白人	13 (72.2)
	黒人	3 (16.7)
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	1 (5.6)
	アジア系白人	1 (5.6)
年齢(歳)		
平均値		32.11
標準偏差		11.70
最小値		20
中央値		28.50
最大値		59
身長(cm)		
平均値		168.7
標準偏差		1.0
最小値		154.5
中央値		170.3
最大値		185.5
体重(kg)		
平均値		69.6
標準偏差		8.0
最小値		60.0
中央値		68.0
最大値		88.5
BMI(kg/m^2)		
平均値		24.5
標準偏差		2.4
最小値		20.0
中央値		25.2
最大値		27.5

Source：資料番号 5.3.3.1.2 Table 14.1.1 を改変

2.7.6.2.2.2 薬物動態

2.7.6.2.2.2.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

トレプロスチニル注射剤を 15 ng/kg/min で 60 分間持続静脈内投与（治療群 A）、MD-711 18 µg（3 吸入、治療群 B）または MD-711 36 µg（6 吸入、治療群 C）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平均値の推移を表 2.7.6.2-4、図 2.7.6.2-1 および図 2.7.6.2-2 に示した。

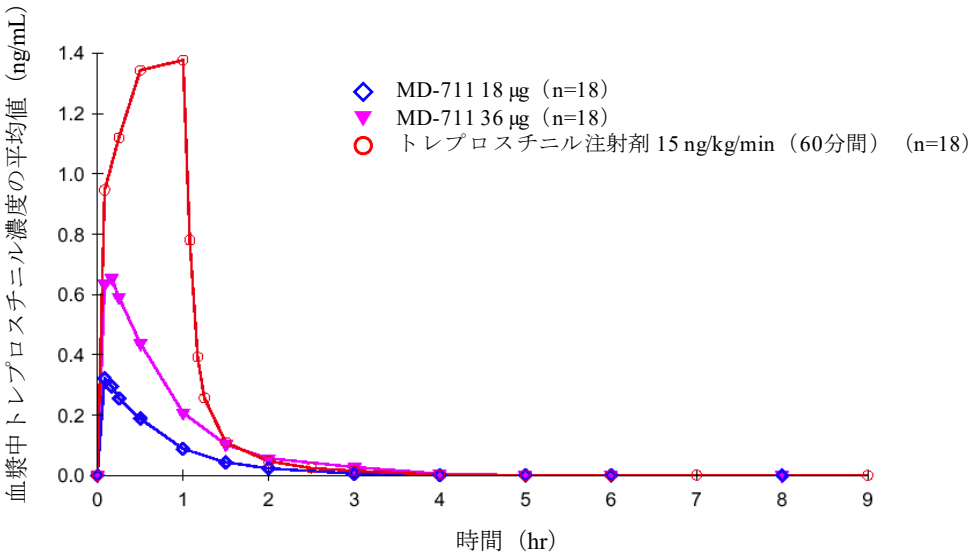
血漿中トレプロスチニル濃度が初めて定量可能となったのは、ほとんどの被験者で治験薬投与後 5 分（0.08 時間）であった。トレプロスチニル注射剤投与時の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は、投与後 60 分（1.00 時間）に最高値（1.38 ± 0.343 ng/mL）に達した。MD-711 18 µg 投与時においては、投与後 5 分（0.08 時間）に最高値（0.320 ± 0.153 ng/mL）に達し、MD-711 36 µg 投与時においては、投与後 10 分（0.17 時間）に最高値（0.653 ± 0.146 ng/mL）に達した。

表 2.7.6.2-4　血漿中トレプロスチニル濃度の推移（薬物動態解析対象集団）

	Treatment A: Remodulin IV				Treatment B: 3 Breaths Inhaled Treprostinil				Treatment C: 6 Breaths Inhaled Treprostinil			
Time (hr)	n	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	CV (%)	n	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	CV (%)	n	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	CV (%)
0.00	18	0.00	0.00	NC	18	0.00	0.00	NC	18	0.00	0.00	NC
0.08	1	0.946	.	NC	18	0.320	0.153	47.72	18	0.634	0.158	24.87
0.17	.	.	.	.	18	0.295	0.114	38.69	18	0.653	0.146	22.28
0.25	17	1.12	0.194	17.30	18	0.255	0.0859	33.72	18	0.590	0.151	25.53
0.50	18	1.34	0.231	17.22	18	0.188	0.0705	37.60	18	0.438	0.137	31.34
1.00	18	1.38	0.343	24.90	18	0.0876	0.0394	45.04	18	0.207	0.0913	44.17
1.08	18	0.779	0.271	34.79	.	.	.	.	.	.	.	.
1.17	18	0.392	0.105	26.76	.	.	.	.	.	.	.	.
1.25	18	0.256	0.0772	30.14	.	.	.	.	.	.	.	.
1.50	18	0.109	0.0322	29.64	18	0.0427	0.0224	52.55	18	0.102	0.0505	49.47
2.00	18	0.0466	0.0121	25.92	18	0.0231	0.0135	58.66	18	0.0561	0.0283	50.48
2.50	18	0.0237	0.00730	30.78	.	.	.	.	.	.	.	.
3.00	18	0.0145	0.00895	61.59	18	0.00470	0.00704	149.85	18	0.0270	0.0145	53.66
4.00	18	0.00184	0.00550	299.33	18	0.00	0.00	NC	18	0.00502	0.00751	149.72
5.00	17	0.00	0.00	NC	18	0.00	0.00	NC	17	0.00	0.00	NC
6.00	17	0.00	0.00	NC	18	0.00	0.00	NC	18	0.000683	0.00290	424.26
7.00	18	0.000617	0.00262	424.26	.	.	.	.	.	.	.	.
8.00	.	.	.	.	18	0.00	0.00	NC	18	0.00	0.00	NC
9.00	17	0.00	0.00	NC	.	.	.	.	.	.	.	.

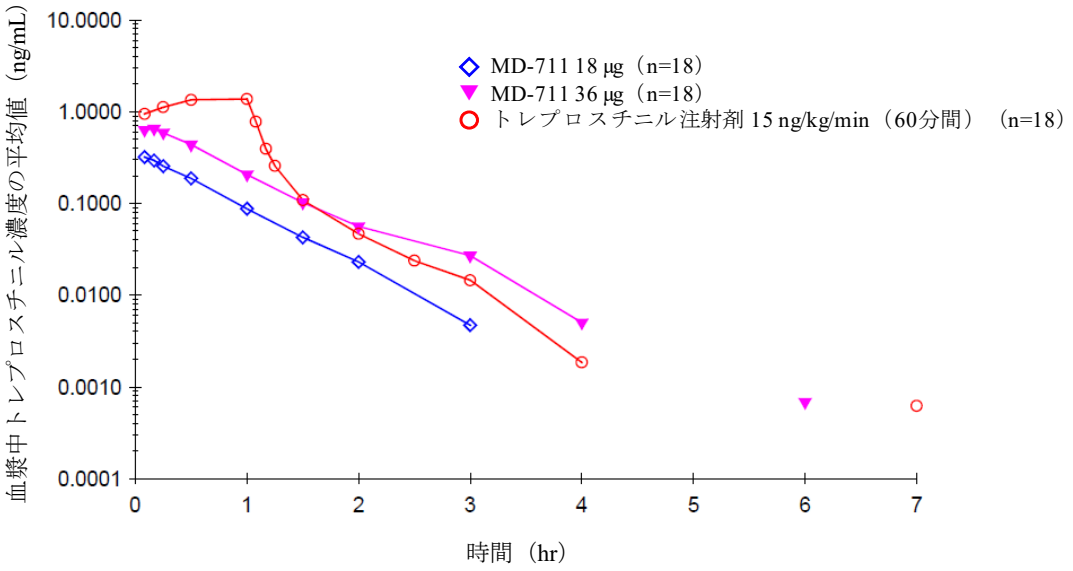
Concentrations reported in ng/mL to 3 significant figures
BLQ (< 0.0100 ng/mL or raised LLOQ if applicable) concentrations set to zero (0.00 ng/mL)
NC = Not calculated
Source：資料番号 5.3.3.1.2 Table 11.4.3.1

図 2.7.6.2-1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移（薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.3.1.2 Figure 11.4.3.1 を改変

図 2.7.6.2-2 血漿中トレプロスチニル濃度の推移（片対数表示）
（薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.3.1.2 Figure 11.4.3.1 を改変

2.7.6.2.2.2.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ

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 2.7.6.2-5 に、MD-711 18 µg（3 吸入）投与時および 36 µg（6 吸入）投与時の絶対的生物学的利用率を表 2.7.6.2-6 および表 2.7.6.2-7 に示した。

トレプロスチニル注射剤（治療群 A）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（平均値 ± 標準偏差）において、C_{max} は 1.46 ± 0.284 ng/mL、AUC_{last} および AUC_{inf} は、それぞれ 1.411 ± 0.2336 hr･ng/mL および 1.427 ± 0.2367 hr･ng/mL、$T_{1/2}$ は 0.70 ± 0.43 hr であった。また、CL は 0.6504 ± 0.1269 L/hr/kg であり、変動は小さかった（CV%=19.51%）。V_z および V_{ss} は、それぞれ 0.6320 ± 0.2965 L/kg および 0.1788 ± 0.04926 L/kg であった。

MD-711 18 µg（3 吸入、治療群 B）投与時および 36 µg（6 吸入、治療群 C）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（平均値 ± 標準偏差）について、C_{max} は、それぞれ 0.354 ± 0.137 ng/mL および 0.698 ± 0.141 ng/mL であった。AUC_{last} は、それぞれ 0.2432 ± 0.08149 hr･ng/mL および 0.5896 ± 0.1769 hr･ng/mL であった。MD-711 単回吸入投与時の血漿中トレプロスチニルの C_{max} および AUC_{last} は、MD-711 の用量の増加に伴って増加した。

MD-711 の Abs F（平均値 ± 標準偏差）は、MD-711 18 µg 投与時および 36 µg 投与時で、それぞれ 61.52 ± 18.26%および 74.05 ± 15.72%であった。MD-711 18 µg 投与時および 36 µg 投与時に 1 例ずつ外れ値が認められ（MD-711 18 µg 投与時：13.08%、36 µg 投与時：115.99%）、この 2 例を除いた場合の Abs F（平均値 ± 標準偏差）は、MD-711 18 µg 投与時および 36 µg 投与時で、それぞれ 64.37 ± 14.11%および 71.58 ± 12.09%であった。

表 2.7.6.2-5 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
（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Treatment A: Remodulin IV				Treatment B: 3 Breaths Inhaled Treprostinil				Treatment C: 6 Breaths Inhaled Treprostinil			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (hr)	18	0.81	0.26	31.50	18	0.15	0.11	70.61	18	0.15	0.07	46.77
C_{max} (ng/mL)	18	1.46	0.284	19.38	18	0.354	0.137	38.76	18	0.698	0.141	20.19
AUC_{last} (hr*ng/mL)	18	1.411	0.2336	16.55	18	0.2432	0.08149	33.50	18	0.5896	0.1769	30.01
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	18	1.427	0.2367	16.59	18	0.2556	0.08430	32.98	18	0.6115	0.1751	28.64
AUC_{Extrap} (%)	18	1.07	0.37	34.99	18	5.27	2.35	44.60	18	3.85	2.55	66.14
λ_z (hr^{-1})	18	1.1472	0.3132	27.30	18	1.3927	0.3597	25.83	18	1.0068	0.2426	24.10
$T_{1/2}$ (hr)	18	0.70	0.43	61.41	18	0.53	0.14	26.87	18	0.76	0.34	44.84
T_{last} (hr)	18	3.19	1.00	31.37	18	2.28	0.57	25.22	18	3.44	0.78	22.76
C_{last} (ng/mL)	18	0.0159	0.00458	28.83	18	0.0163	0.00543	33.43	18	0.0206	0.0125	60.67
MRT (hr)	18	0.28	0.09	33.7	18	0.74	0.18	23.93	18	0.90	0.21	23.20
Vz (L/kg)	18	0.6320	0.2965	46.91								
Vz/F (L)					18	62.86	37.69	59.96	18	67.69	28.73	42.44
Vss (L/kg)	18	0.1788	0.04926	27.55								
CL (L/hr/kg)	18	0.6504	0.1269	19.51								
CL/F (L/hr)					18	92.44	89.91	97.26	18	63.06	16.14	25.59

Note: Full precision data used in pharmacokinetic analysis

Source：資料番号 5.3.3.1.2 Table 11.4.3.2

表 2.7.6.2-6 MD-711 18μg 投与時および 36 μg 投与時の絶対的生物学的利用率
（薬物動態解析対象集団）

Subject	Weight (kg)	Dose (A) (μg)	A AUC_{inf} (hr*ng/mL)	B- 18 μg AUC_{inf} (hr*ng/mL)	C- 36 μg AUC_{inf} (hr*ng/mL)	Bioavailability F(B) (%)	Bioavailability F(C) (%)
[redacted]	6[redacted].4	62.5	1.485	0.1931	0.4784	45.12	55.89
	6[redacted].2	56.9	0.9804	0.04059	0.4888	13.08*	78.77
	6[redacted].4	58.0	1.483	0.3177	0.7385	68.98	80.17
	8[redacted].5	79.7	1.564	0.1719	0.4495	48.64	63.59
	7[redacted].8	65.5	1.620	0.3082	0.8532	69.25	95.85
	6[redacted].1	60.4	1.568	0.2189	0.6280	46.84	67.19
	6[redacted].0	57.6	1.217	0.3449	0.5245	90.69	68.96
	8[redacted].4	72.4	1.534	0.2268	0.4821	59.44	63.17
	6[redacted].5	58.1	1.648	0.2981	0.5351	58.34	52.36
	6[redacted].0	54.0	0.9429	0.1442	0.3653	45.88	58.11
	6[redacted].9	62.0	1.431	0.2748	0.6539	66.16	78.71
	7[redacted].5	64.4	1.358	0.2945	0.5439	77.53	71.59
	6[redacted].4	58.9	1.155	0.2506	0.6315	70.95	89.39
	6[redacted].9	54.8	1.276	0.2464	0.9721	58.80	115.99*
	7[redacted].4	71.5	1.793	0.3866	0.6948	85.60	76.92
	7[redacted].3	71.4	1.550	0.2217	0.5152	56.71	65.90
	6[redacted].2	54.2	1.705	0.3526	0.9682	62.25	85.46
	7[redacted].5	66.2	1.369	0.3099	0.4833	83.19	64.87
n			18	18	18	18	18
Mean			1.427	0.2556	0.6115	61.52	74.05
SD			0.2367	0.08430	0.1751	18.26	15.72
Min			0.9429	0.04059	0.3653	13.08	52.36
Median			1.484	0.2627	0.5395	60.84	70.27
Max			1.793	0.3866	0.9721	90.69	115.99
CV%			16.59	32.98	28.64	29.68	21.23

Note: Dose for Treatment A based on 15 ng/kg/min over 60 min
* Anomalous values, potential outliers
Source：資料番号 5.3.3.1.2 Table 11.4.3.3

表 2.7.6.2-7　MD-711 18μg 投与時および 36 μg 投与時の絶対的生物学的利用率
（外れ値を示した 2 例を除外）（薬物動態解析対象集団）

Subject	Bioavailability F(B) (%)	Bioavailability F(C) (%)
[redacted]	45.12	55.89
	*	78.77
	68.98	80.17
	48.64	63.59
	69.25	95.85
	46.84	67.19
	90.69	68.96
	59.44	63.17
	58.34	52.36
	45.88	58.11
	66.16	78.71
	77.53	71.59
	70.95	89.39
	58.80	*
	85.60	76.92
	56.71	65.90
	62.25	85.46
	83.19	64.87
n	17	17
Mean	64.37	71.58
SD	14.11	12.09
Min	45.12	52.36
Median	62.25	68.96
Max	90.69	95.85
CV%	21.92	16.89

Note: Subjects 102 and 114 had anomalous Abs F values for Treatment B and Treatment C, respectively; Abs F values were summarized with and without these potential outliers.

Source：資料番号 5.3.3.1.2 Table 11.4.3.4

2.7.6.2.2.3 安全性

2.7.6.2.2.3.1 有害事象の簡潔な要約

治験薬投与開始から治験終了までの有害事象の発現率は、MD-711 18 µg 投与時、MD-711 36 µg 投与時およびトレプロスチニル注射剤投与時で、それぞれ 66.7%（12/18 例）、77.8%（14/18 例）および 27.8%（5/18 例）であった。認められた事象はいずれも軽度であり、トレプロスチニル注射剤投与時に認められた喉頭炎の 1 例を除き、いずれも回復した。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。なお、本治験では、個々の有害事象について治験薬との因果関係の判断結果を収集したものの、副作用は集計しなかった。

2.7.6.2.2.3.2 比較的よく見られる有害事象

有害事象の集計を表 2.7.6.2-8 に示した。

いずれかの治療群で 2 例以上に認められた有害事象は、咳嗽（MD-711 18 µg 投与時 9 例、MD-711 36 µg 投与時 12 例、トレプロスチニル注射剤投与時 0 例、以下同順）、鼻炎（2 例、0 例、0 例）、咽頭炎（0 例、2 例、0 例）、悪心（0 例、2 例、0 例）、血管迷走神経性反応（0 例、2 例、0 例）、下痢（0 例、0 例、2 例）および潮紅（0 例、0 例、2 例）であった。このうち咳嗽は、トレプロスチニル注射剤投与時では認められず、MD-711 投与時では、18 µg 投与時で 9 例、36 µg 投与時で 12 例に認められた。咳嗽は、いずれも軽度、非重篤で、治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、転帰は回復であった。

いずれかの治療群で 2 例以上に認められた有害事象のうち、MD-711 18 µg 投与時の鼻炎（1 例）、MD-711 36 µg 投与時の血管迷走神経性反応（1 例）およびトレプロスチニル注射剤投与時の下痢（1 例）は、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断され、その他は治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」または「関連あるかもしれない」と判断された。

表 2.7.6.2-8 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	有害事象					
	MD-711 18 µg (18 例)		MD-711 36 µg (18 例)		トレプロスチニル注射剤 (18 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	12	(66.7)	14	(77.8)	5	(27.8)
咳嗽	9	(50.0)	12	(66.7)	0	(0.0)
鼻炎	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽喉痛 [a]	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)
頭痛	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)
血管迷走神経性反応	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)
薬物の苦み(Drug tasted bitter)[b]	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
嗄声(Hoarse throat)[b]	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭部ふらふら感 [a]	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
喉のつまり感(Sensation of “lump in throat”)[b]	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
右人差し指裂傷(Laceration right 1st finger)[b]	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
ゆるい便(Loose stool)[b]	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
上肢痛(Arm pain)[b]	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
気分変化(Mood alteration)[b]	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)

a：LLT（下層語）として集計された。
b：MedDRA/J Ver. 24.0 に逐語訳が存在しなかったため、MedDRA/J Ver. 24.0 の収載用語を参考に和訳し、英語の医師記載名を併記した。
Source：資料番号 5.3.3.1.2 Table 14.3.1 より作成

2.7.6.2.2.3.3 臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査および標準 12 誘導心電図

臨床検査値について、複数例で基準値範囲外の臨床検査値が認められたが、治験責任医師により臨床的に重要と判断された検査値はなく、臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった。

バイタルサインの測定値について、有害事象に該当する変動は認められなかった。

理学的検査について、投与期において異常所見や有害事象は認められなかった。

標準 12 誘導心電図について、複数例で異常所見が認められたが、いずれも治験責任医師により臨床的意義なしと判断され、有害事象に該当する異常所見は認められなかった。

以上、臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査および標準 12 誘導心電図の結果について検討し、いずれも特筆すべき問題は認められなかった。

2.7.6.2.2.4 結論

健康成人 18 例が治験に登録され、すべての被験者が第 1 期、第 2 期および第 3 期に治験薬を投与された。治験を中止した被験者はなく、すべての被験者が治験を完了した。

トレプロスチニル注射剤を静脈内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（平均値 ± 標準偏差）のうち、CL は 0.6504 ± 0.1269 L/hr/kg、V_z および V_{ss} は、それぞれ 0.6320 ± 0.2965 L/kg、0.1788 ± 0.04926 L/kg であった。V_z と V_{ss} の間に差が認められていることは、トレプロスチニル注射剤を静脈内投与した後のトレプロスチニルの分布には時間を要することや、複数コンパートメントモデルを用いて薬物動態プロファイルを説明することが最適であることを示唆していた。また、$T_{1/2}$ は 0.70 ± 0.43 hr であったが、これは本来のトレプロスチニルの $T_{1/2}$（4.41 hr）[1)]を表すものではなく、本治験の $T_{1/2}$ は分布相や静脈内投与したトレプロスチニルの影響を受けていることが考えられた。

MD-711 の Abs F は、MD-711 18 µg（3 吸入）投与時および 36 µg（6 吸入）投与時で、それぞれ 64.37%および 71.58%であった。血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max} および AUC_{last} の平均値は、MD-711 の用量の増加に伴って増加した。

本治験で認められた有害事象はいずれも軽度、非重篤であり、その他の安全性の評価項目において、臨床的に意味のある所見や変化は認められなかった。

2.7.6.3 海外第 I 相試験（試験番号 RIN-PH-102）（資料番号 5.3.3.1.3、参考資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	健康成人（男女）を対象に、MD-711 を単回吸入投与したときの最大耐量（以下、MTD）、薬物動態および安全性を検討した。
実施国・医療機関数	米国・1 医療機関
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の投与日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の投与日）
開発のフェーズ	第 I 相
治験デザイン	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
被験者数（計画時）	40 例（1 コホート 8 例） ［設定根拠］ MD-711 の忍容性プロファイルを確認するために十分な人数として、1 用量あたり 8 例と設定した。
治験薬、用法・用量	［治験薬］ 被験薬：MD-711（0.6 mg/mL） 対照薬：プラセボ ［用法・用量］ スクリーニング完了時に、すべての被験者を無作為割付けし（MD-711：プラセボ=3：1）、コホート 1 から Optineb ネブライザを用いて MD-711（1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 μg）またはプラセボを単回吸入投与した。安全性（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、理学的検査）を確認後、次のコホートへ移行した。また、コホート 3 の 15 吸入時に忍容性がないと判断されたことから、15 吸入超の投与は行わず、コホート 4 では 13 吸入、コホート 5 では 14 吸入を投与した。 ・コホート 1：MD-711 54 μg（9 吸入）またはプラセボ（9 吸入） ・コホート 2：MD-711 72 μg（12 吸入）またはプラセボ（12 吸入） ・コホート 3：MD-711 90 μg（15 吸入）またはプラセボ（15 吸入） ・コホート 4：MD-711 78 μg（13 吸入）またはプラセボ（13 吸入） ・コホート 5：MD-711 84 μg（14 吸入）またはプラセボ（14 吸入）

項目	内容
主な組入れ基準	選択基準： (1) 18 歳以上 45 歳以下の男性または女性 (2) BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下、かつ、体重が 50 kg 以上の者 (3) 既往歴、理学的検査（心血管系、胃腸系、呼吸器系、中枢神経系などを含む）、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、臨床検査および一般所見から健康と診断された者 (4) 適切な避妊法を実施している女性、閉経後 1 年以上経過した女性（45 歳以下の場合は FSH が 30 mIU/mL 以上）または避妊手術を受けた女性 除外基準： (1) 臨床上問題となるような、心血管障害、呼吸器障害、腎障害、胃腸障害、免疫系障害、血液学的疾患、内分泌系障害、神経系障害もしくは精神障害を有する者またはこれらの既往がある者 (2) 体位性低血圧の既往もしくは原因不明の失神をきたしたことがある者または座位で 5 分経過後の収縮期／拡張期血圧が 85/50 mmHg 未満もしくは座位で 5 分経過後の脈拍数が 90 回/分超の者 (3) 治験薬投与開始前 14 日以内に処方箋医薬品（経口避妊薬を除く）を使用した者 (4) トレプロスチニルおよび関連薬に対してアレルギー反応の既往がある者 (5) 妊娠中または授乳中の女性
治験参加期間	スクリーニング期：−28 日～−2 日 ベースライン期：−1 日 投与期：1 日
評価項目	［薬物動態］ 血漿中トレプロスチニル濃度の推移および薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{max}、λ_z、$T_{1/2}$、CL/F、V_d/F） ［安全性］ - 有害事象 - 臨床検査 - バイタルサイン - 標準 12 誘導心電図 - 理学的検査 ［MTD］ MTD は、最大耐量検討試験において、安全性の理由から漸増を中止した用量の一段階下の用量と定義した。 治験薬の用量漸増（次のコホートへの移行）の判断は、検査所見および有害事象を含むすべての安全性情報を確認した後に行った。より高用量の投与が、被験者を過度の危険にさらすと治験責任医師または治験依頼者が判断した場合、または以下に示すような有害事象が被験者に認められた場合は、用量漸増（次のコホートへの移行）は実施しないこととした。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>有害事象名</th><th>用量漸増中止となる条件 [a]</th><th>用量漸増のために治験責任医師および治験依頼者の確認が必要な条件</th></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>麻薬性鎮痛薬を必要とするか、日常生活に支障が生じる</td><td>非麻薬性鎮痛薬を必要とする</td></tr>
<tr><td>低血圧</td><td>輸液などの処置が必要となる</td><td>収縮期血圧がベースラインから20 mmHg 超低下する</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>経口摂取の減少による脱水が起こる</td><td>経口摂取が顕著に減少する</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>2～5 回嘔吐する</td><td>1 回嘔吐する</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>1 日あたりの排便回数が、ベースラインから 5 回以上増加する</td><td>1 日あたりの排便回数が、ベースラインから 3 回以上増加する</td></tr>
<tr><td>顎痛</td><td>麻薬性鎮痛薬を必要とするか、日常生活に支障が生じる</td><td>非麻薬性鎮痛薬を必要とする</td></tr>
<tr><td>失神</td><td>意識を喪失する</td><td>－</td></tr>
<tr><td>気管支収縮</td><td>中等度の症状を示し、気管支拡張薬を必要とする</td><td>軽度の症状を示し、気管支拡張薬を必要とする</td></tr>
</table>
a：いずれかの有害事象が MD-711 投与時に 1 例でも認められた場合 [b]、当該コホートにおける用量超の増量は実施しないこととした。
b：用量漸増の中止基準を満たしているか判断するための情報が必要な場合、投与期終了後に開鍵を実施した。
</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>［薬物動態］
薬物動態解析対象集団は、MD-711 を投与された被験者を含む集団とした。

以下の薬物動態の解析を実施した。
- 血漿中トレプロスチニル濃度が定量下限（10 pg/mL）を下回った場合は、0 と取り扱うこととした。
- 投与量ごとに血漿中トレプロスチニル濃度の要約統計量を算出し、各用量の平均値の時間推移をグラフに示した。
- 投与量ごとに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算出した。また、C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} の用量比例性を評価し、回帰直線の傾きが 1 から有意にずれないとき、用量に比例するとみなした。

［安全性］
安全性解析対象集団は、投与期に治験薬を投与された被験者を含む集団とした。

以下の安全性の解析を実施した。なお、有害事象名（医師記載名）は、MedDRA Ver. 10.0 で読み替えたものを MedDRA/J Ver. 24.0 で和訳した。
- 有害事象の発現率の算出
- 臨床検査値の要約統計量の算出
- 臨床検査値の基準範囲内および範囲外の被験者数の集計
- バイタルサイン、標準 12 誘導心電図</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-2 試験スケジュール

評価項目	スクリーニング期	ベースライン期	投与期	治験の早期中止または退院
日程	－28～－2	－1	1	－
入院		○[a]	○[a]	
同意取得	○			
選択基準/除外基準	○	○[b]		
前治療薬	○	○[b]		
既往歴	○	○[b]		
バイタルサイン	○	○	○[c]	○
理学的検査	○	○		○
臨床検査 ・血液学的検査 ・血液生化学的検査 ・尿検査	○	○	○[d]	○
感染症検査 ・HIV 抗体 ・B 型肝炎 ・C 型肝炎	○			
妊娠検査（女性のみ）	○	○		○
FSH 検査 （閉経後の状態を確認する必要がある場合）	○			
尿中薬物検査/アルコール検査	○	○		
標準 12 誘導心電図	○	○	○[d]	○
治験薬投与			○	
薬物動態評価用採血			○[e]	
有害事象			○[f]	○
併用薬			○	○

a：入院期間に実施された手順は、各コホートの被験者に対して繰り返し実施した。
b：更新および／または再確認を行った。
c：治験薬投与前および治験薬投与後 1、2、3、4、6 および 8 時間に収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数を測定した。
d：治験薬投与後約 1 時間に実施した。
e：治験薬投与前（0 時間）、治験薬投与直後および治験薬投与後 0.083、0.167、0.25、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6 および 8 時間に実施した。
f：治験薬投与前および治験薬投与後 4、8、12 および 24 時間に有害事象を確認した。
Source：資料番号 5.3.3.1.3 Table 9.3 を改変

2.7.6.3.2 結果の要約

2.7.6.3.2.1 対象被験者

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

登録被験者数は 40 例（MD-711 群 : 30 例、プラセボ群 : 10 例）で、各コホートに 8 例（MD-711 群 : 6 例、プラセボ群 : 2 例）ずつ割付けられ、治験薬を投与された。治験を中止した被験者はなく、すべての被験者が治験を完了した。

2.7.6.3.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

薬物動態解析対象集団は MD-711 を投与された 30 例であった。

安全性解析対象集団は治験薬を投与された 40 例であった。

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.3-3 に示した。

被験者の性別は、男性の割合が 47.5%（19/40 例）、女性の割合が 52.5%（21/40 例）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 26.2 ± 7.4 歳、BMI（平均値 ± 標準偏差）は 24.7 ± 3.3 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.3-3 被験者背景（安全性解析対象集団）

項目	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)	プラセボ (n=10)	全体 (n=40)
年齢（歳）							
平均値 ± 標準偏差	27.83± 6.24	23.33± 2.58	25.67± 9.14	28.67± 10.27	27.00± 6.84	25.40± 8.28	26.2 ± 7.4
最小値 - 最大値	20.0 - 36.0	20.0 - 28.0	20.0 - 44.0	19.0 - 42.0	21.0 - 38.0	18.0 - 43.0	18.0 - 44.0
性別（例数（%））							
男性	2（33.3）	3（50.0）	3（50.0）	3（50.0）	3（50.0）	5（50.0）	19（47.5）
女性	4（66.7）	3（50.0）	3（50.0）	3（50.0）	3（50.0）	5（50.0）	21（52.5）
人種（例数（%））							
白人	5（83.3）	6（100）	6（100）	6（100）	6（100）	8（80.0）	37（92.5）
黒人またはアフリカ系アメリカ人	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（10.0）	1（ 2.5）
アメリカ先住民	1（16.7）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 2.5）
アメリカ先住民（白人）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（10.0）	1（ 2.5）
身長（cm）							
平均値 ± 標準偏差	168.48± 7.82	171.45± 9.88	174.42± 9.45	176.53± 10.97	173.99± 10.01	171.70± 5.77	—
最小値 - 最大値	160.0 - 180.3	160.0 - 188.0	165.1 - 185.4	160.0 - 193.0	162.6 - 190.5	162.6 - 180.3	—
体重（kg）							
平均値 ± 標準偏差	79.83± 16.55	71.29± 15.92	70.46± 6.11	74.99± 15.19	78.32± 18.74	70.67± 13.78	—
最小値 - 最大値	59.9 - 103.4	58.1 - 102.1	63.0 - 79.8	57.2 - 99.8	61.2 - 113.4	55.3 - 96.2	—
BMI（kg/m^2）							
平均値 ± 標準偏差	27.93± 4.08	24.08± 3.05	23.25± 2.14	23.82± 1.95	25.58± 3.15	23.84± 3.50	24.7 ± 3.3
最小値 - 最大値	22.0 - 31.8	20.3 - 28.9	20.0 - 26.0	21.5 - 26.8	22.5 - 31.3	19.7 - 31.3	19.7 - 31.8

Source：資料番号 5.3.3.1.3 Table 11.1、Table 14.1.1 および Table 14.1.2 より作成

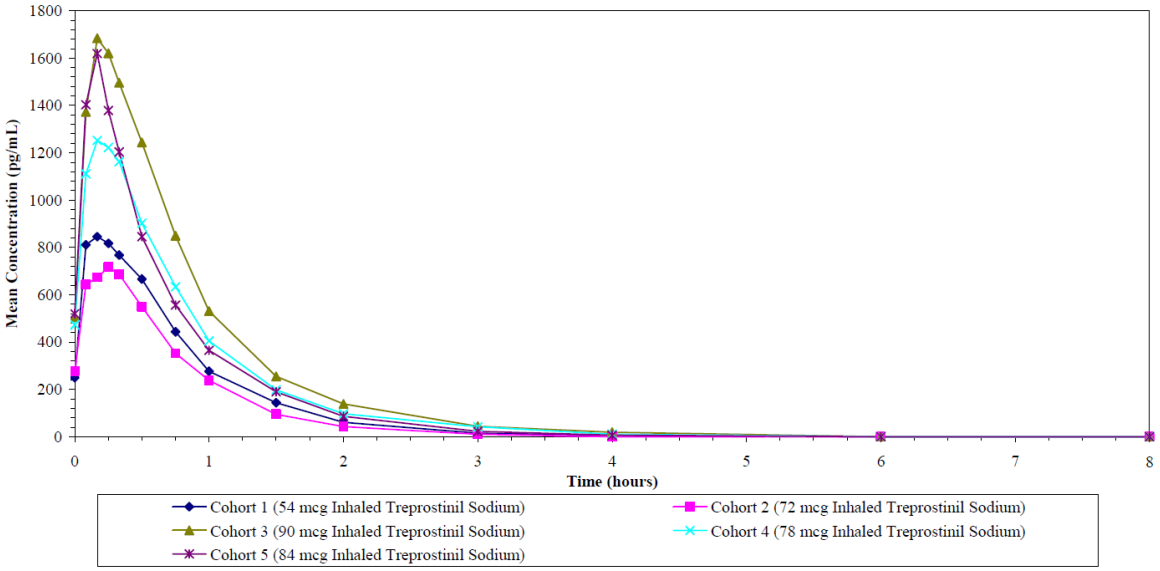
2.7.6.3.2.2 薬物動態

2.7.6.3.2.2.1 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平均値の推移を図 2.7.6.3-1 および図 2.7.6.3-2 に示した。

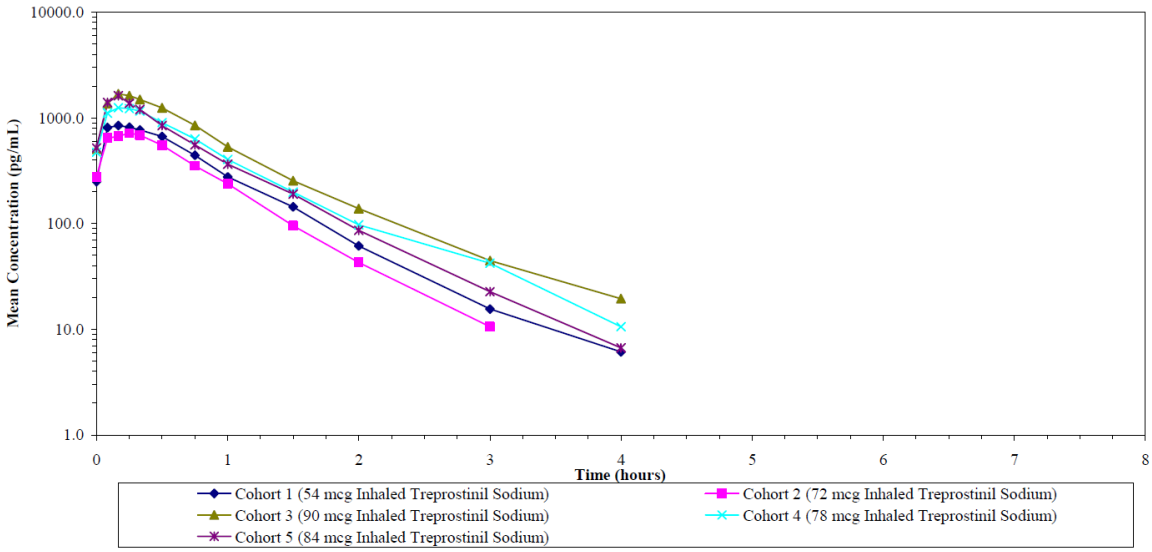
MD-711 を投与したすべての被験者で血漿中にトレプロスチニルが検出された。

図 2.7.6.3-1 血漿中トレプロスチニル濃度の平均値の推移（薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.3.1.3 Figure 11.1

図 2.7.6.3-2 血漿中トレプロスチニル濃度の平均値の推移（片対数グラフ）
（薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.3.1.3 Figure 11.2

2.7.6.3.2.2.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ

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 2.7.6.3-4 に示した。

MD-711 54 µg、72 µg、78 µg、84 µg および 90 µg 投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の AUC_{inf}（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 812.34 ± 472.22 pg•hr/mL、660.65 ± 444.40 pg•hr/mL、1205.63 ± 534.00 pg•hr/mL、1181.70 ± 238.71 pg•hr/mL および 1578.76 ± 816.61 pg•hr/mL であった。C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 914.67 ± 545.52 pg/mL、789.67 ± 479.81 pg/mL、1284.00 ± 572.15 pg/mL、1582.17 ± 836.83 pg/mL および 1708.33 ± 1055.25 pg/mL であった。MD-711 72 µg 投与時における AUC_{inf} および C_{max} の平均値は、MD-711 54 µg 投与時の結果よりわずかに低かった。これは MD-711 72 µg 投与時において、トレプロスチニルの濃度が異常に低い被験者が 2 例（2 例の最高濃度：202 pg/mL および 252 pg/mL）認められたためと考えられた。

自然対数変換された AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} について、パワーモデルを用いて用量比例性を評価した結果、自然対数変換された用量の傾きの 90%信頼区間が 1 を含んでおり、血漿中トレプロスチニル濃度の AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} は、MD-711 の用量に比例して増加すると示唆された。なお、パワーモデルにおける用量の傾き=0 の検定において、AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の p 値は、それぞれ 0.1597、0.1784 および 0.1531 であった。

体重で標準化されたトレプロスチニルの全身クリアランスおよび分布容積（平均値 ± 標準偏差）は、用量間で大きな違いはなく、MD-711 を投与された全例において、それぞれ 1.69 ± 0.96 L/hr/kg および 1.19 ± 0.57 L/kg であった。トレプロスチニルの $T_{1/2}$ は用量間でほとんど差がなく、MD-711 を投与された全例におけるトレプロスチニルの $T_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は、0.54 ± 0.05 時間であった。

表 2.7.6.3-4 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
（薬物動態解析対象集団）

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)	MD-711 全例 (n=30)
AUC_{inf} (pg•hr/mL)	812.34±472.22	660.65±444.40	1205.63±534.00	1181.70±238.71	1578.76±816.61	-
AUC_{last} (pg•hr/mL)	799.73±474.10	646.49±442.70	1189.19±530.93	1168.22±237.87	1558.78±818.01	-
C_{max} (pg/mL)	914.67±545.52	789.67±479.81	1284.00±572.15	1582.17±836.83	1708.33±1055.25	-
T_{max} (hr)	0.25±0.15	0.18±0.11	0.18±0.06	0.19±0.11	0.21±0.05	0.20±0.03
k_e (1/hr)	1.3536±0.34	1.5441±0.27	1.2844±0.35	1.3869±0.45	1.2502±0.25	1.3638±0.11
$T_{1/2}$ (hr)	0.55±0.18	0.46±0.08	0.58±0.15	0.54±0.14	0.57±0.11	0.54±0.05
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	1.69±0.96
V_d/F (L/kg)	1.00±0.78	2.20±2.38	0.95±0.63	0.78±0.28	1.00±1.05	1.19±0.57

平均値 ± 標準偏差で示す。
Source：資料番号 5.3.3.1.3 Table 11.2、Table 14.2.7～Table 14.2.11 および Appendix 16.1.9 Table 3 より作成

2.7.6.3.2.3 安全性

2.7.6.3.2.3.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現率は、MD-711 群の 54 μg、72 μg、78 μg、84 μg および 90 μg 投与時ならびにプラセボ群で、それぞれ 33.3%（2/6 例）、50.0%（3/6 例）、33.3%（2/6 例）、66.7%（4/6 例）、83.3%（5/6 例）および 20.0%（2/10 例）であった。認められた事象は、いずれも軽度または中等度で、治験終了時には回復した。副作用の発現率は、MD-711 群の 54 μg、72 μg、78 μg、84 μg および 90 μg 投与時ならびにプラセボ群で、それぞれ 16.7%（1/6 例）、50.0%（3/6 例）、0.0%（0/6 例）、66.7%（4/6 例）、83.3%（5/6 例）および 10.0%（1/10 例）であった。

死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、および重度の有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.2 比較的よく見られる有害事象

有害事象の集計結果を表 2.7.6.3-5 に、副作用の集計結果を表 2.7.6.3-6 に示した。

発現例数が 2 例以上の有害事象は、MD-711 群の 54 μg 投与時で浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「神経系障害」）（2 例）、72 μg 投与時で気道刺激症状、咽喉刺激感、多汗症および浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「血管障害」）（各 2 例）、84 μg 投与時で浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「神経系障害」）および多汗症（各 2 例）ならびに 90 μg 投与時で頭痛（4 例）、浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「神経系障害」）、振戦、悪心、胸部不快感、胸痛および咳嗽（各 2 例）であった。これらの事象のうち、発現例数が 2 例以上の副作用は、MD-711 群の 54 μg 投与時における浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「神経系障害」）を除く事象であった。

MD-711 群の 90 μg 投与時で、胸痛と胸部不快感が各 2 例に認められ、そのうち 1 例において気管支収縮が認められたことから、90 μg を超える用量への増量は中止され、健康成人における MD-711 の MTD は 84 μg と判断された。

表 2.7.6.3-5 有害事象の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象													
	MD-711 群												プラセボ群	
	54 μg (コホート 1) (6 例)		72 μg (コホート 2) (6 例)		78 μg (コホート 4) (6 例)		84 μg (コホート 5) (6 例)		90 μg (コホート 3) (6 例)		全体 (30 例)		コホート 1～5 併合 (10 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(33.3)	3	(50.0)	2	(33.3)	4	(66.7)	5	(83.3)	16	(53.3)	2	(20.0)
神経系障害														
浮動性めまい	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(33.3)	6	(20.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	4	(13.3)	1	(10.0)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(33.3)	3	(10.0)	0	(0.0)
錯感覚	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)
視野欠損	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)
胃腸障害														
悪心	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	4	(13.3)	0	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(3.3)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(3.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態														
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(10.0)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(6.7)	0	(0.0)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害														
咽喉刺激感	1	(16.7)	2	(33.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(13.3)	0	(0.0)
気道刺激症状	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.7)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(6.7)	0	(0.0)
喉頭痛	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(3.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害														
多汗症	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	4	(13.3)	0	(0.0)
血管障害														
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(13.3)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害														
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：5.3.3.1.3 Table 14.3.1.1 を改変

表 2.7.6.3-6 副作用の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用													
	MD-711 群												プラセボ群	
	54 µg (コホート 1) (6 例)		72 µg (コホート 2) (6 例)		78 µg (コホート 4) (6 例)		84 µg (コホート 5) (6 例)		90 µg (コホート 3) (6 例)		全体 (30 例)		コホート 1～5 併合 (10 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	1	(16.7)	3	(50.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	5	(83.3)	13	(43.3)	1	(10.0)
神経系障害														
浮動性めまい	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(33.3)	5	(16.7)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	4	(13.3)	1	(10.0)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(6.7)	0	(0.0)
視野欠損	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)
胃腸障害														
悪心	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	4	(13.3)	0	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(3.3)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(3.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態														
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(10.0)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(6.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害														
咽喉刺激感	1	(16.7)	2	(33.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(13.3)	0	(0.0)
気道刺激症状	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.7)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(6.7)	0	(0.0)
喉頭痛	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(3.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害														
多汗症	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	4	(13.3)	0	(0.0)
血管障害														
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	3	(10.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0
Source：5.3.3.1.3 Table 14.3.1.3 および資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.1 より作成

2.7.6.3.2.3.3 臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査および標準 12 誘導心電図

臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査および標準 12 誘導心電図については、臨床的に意義のある変動は認められず、有害事象に該当する異常所見も認められなかった。

2.7.6.3.2.4 結論

健康成人（男女）40 例が治験に参加し、すべての被験者が治験を完了した。

MD-711 を投与されたすべての被験者で血漿中にトレプロスチニルが検出され、血漿中トレプロスチニル濃度の平均値の推移は、これまでの MD-711 投与例の結果と一致していた。MD-711 54 µg、72 µg、78 µg、84 µg および 90 µg 投与時の AUC_{inf} の平均値は、それぞれ 812.34 pg•hr/mL、660.65 pg•hr/mL、1205.63 pg•hr/mL、1181.70 pg•hr/mL および 1578.76 pg•hr/mL であった。MD-711 72 µg 投与時における AUC_{inf} および C_{max} の平均値は、MD-711 54 µg 投与時の結果よりわずかに低かった。これは MD-711 72 µg 投与時において、血漿中トレプロスチニル濃度が異常に低い被験者が 2 例認められたためであり、濃度が低い原因として、MD-711 投与時のネブライザ

の使い方が不適切であることなどがあげられた。AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} は、MD-711 の用量に比例して増加したと考えられた。

体重で標準化されたトレプロスチニルの全身クリアランスおよび分布容積は、用量間で大きな違いはなく、平均値は、それぞれ 1.69 L/hr/kg および 1.19 L/kg であった。トレプロスチニルの $T_{1/2}$ は、用量間でほとんど差がなく MD-711 を投与された全例における平均値は 0.54 時間であった。

本治験において、神経系に関連する有害事象の発現頻度が高かったが、いずれの有害事象も軽度または中等度であり、治験終了時には回復した。本治験において、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。MD-711 群の 90 µg 投与時に胸痛、胸部不快感、悪心および嘔吐の有害事象が発現し、忍容性がないと判断されたため、健康成人における MD-711 の MTD は 84 µg であると判断した。

2.7.6.4 海外第 IV 相試験（試験番号 RIN-PH-402）（資料番号 5.3.3.2.1、参考資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	MD-711 を 1 日 4 回長期間吸入投与している肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者において、任意の 1 日の 1 回目の MD-711 吸入投与時の薬物動態を検討した。
実施国・医療機関数	米国・4 医療機関
公表論文	Kumar P, Thudium E, Laliberte K, Zaccardelli D, Nelsen A. A Comprehensive Review of Treprostinil Pharmacokinetics via Four Routes of Administration. Clin Pharmacokinet. 2016 Dec;55(12):1495-1505. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB, et al. Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Ther. 2013 Feb;31(1):38-44.
試験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の投与日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の投与日）
開発のフェーズ	第 IV 相
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
被験者数（計画時）	最大登録被験者数として 60 例 ［設定根拠］ 被験者数は実現可能性に基づいて算出した。RIN-PH-401 試験（資料番号 5.3.5.2.3）の最大登録被験者数（400 例）に対し、参加率 15%とした。
試験薬、用法・用量	［試験薬］ MD-711： 1 アンプルに 0.6 mg/mL トレプロスチニルを 2.9 mL 封入 （1 アンプル中にトレプロスチニルを 1.74 mg 含む） ［用法・用量］ MD-711 を朝に 1 回 18 µg、24 µg、30 µg、36 µg、54 µg または 72 µg 吸入投与した。
主な組入れ基準	RIN-PH-401 試験（資料番号 5.3.5.2.3）に組み入れられており、以下の基準を満たす被験者を組み入れた。 (1) RIN-PH-401 試験（資料番号 5.3.5.2.3）に 30 日以上参加しており、かつ、本試験参加前 3 日以内に MD-711 の用量を変更していない被験者 (2) 本試験参加前 7 日以内に併用薬を変更していない被験者 (3) 薬物動態用血液採取日の MD-711 の投与が、試験協力者によって医療機関にて確認可能な被験者 (4) 本試験参加前 6 週間以内に 450 mL を超える著しい失血のない被験者
検体採取時期	試験薬投与前 10 分、試験薬投与後 5、10、15、20、30、45 分、1、1.5、3、4.5 および 6 時間

評価項目	［薬物動態］ 血漿中トレプロスチニル濃度の推移および薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、AUC_{0-6}、AUC_{last}、AUC_{inf}）
統計手法	［薬物動態］ 薬物動態解析対象集団は、一回でも試験薬の投与を受けており、血漿中トレプロスチニル濃度のデータがある被験者を含む集団とした。 以下の薬物動態の解析を実施した。 - 血漿中トレプロスチニル濃度が定量下限（10 pg/mL）を下回った場合は、以下の場合を除き 0 と取り扱うこととした。 • 定量下限未満の時点が定量可能な 2 時点に挟まれている場合は、当該定量下限未満のデータは欠測値とした。 - 投与量ごとに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算出した。また、被験者ごとに血漿中トレプロスチニル濃度の推移をグラフに示した。

2.7.6.4.2 結果の要約

2.7.6.4.2.1 対象被験者

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

RIN-PH-401 試験（資料番号 5.3.5.2.3）に組み入れられた被験者のうち 17 例が本試験に登録され、すべての被験者が試験を完了した。

登録被験者 17 例全例が、薬物動態解析対象集団として採用された。

2.7.6.4.2.1.2 人口統計学的および他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.4-2 に、薬物動態評価時の MD-711 投与量の分布を図 2.7.6.4-1 に示した。

被験者の性別は、男性の割合が 17.6%（3/17 例）、女性の割合が 82.4%（14/17 例）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は、50.8 ± 13.41 歳であった。

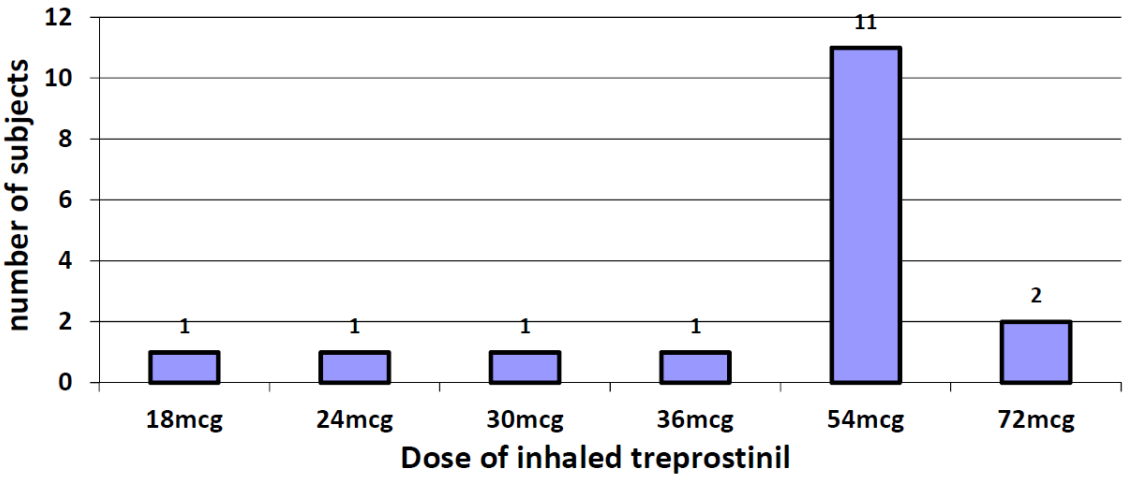
薬物動態評価時の MD-711 投与量は、18 µg、24 µg、30 µg および 36 µg が各 1 例、54 µg が 11 例、72 µg が 2 例であった。

表 2.7.6.4-2 被験者背景（薬物動態解析対象集団）

項目	全体 (n=17)
年齢（歳）	
平均値 ± 標準偏差	50.8 ± 13.41
最小値 - 最大値	18 - 74
性別（例数（%））	
男性	3（ 17.6）
女性	14（ 82.4）
人種（例数（%））	
白人	16（ 94.1）
アジア人	1（ 5.9）

Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 11-1 および Table 14.1 より作成

図 2.7.6.4-1　薬物動態評価時の MD-711 投与量の分布（薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.3.2.1 Figure 11-1

2.7.6.4.2.2　薬物動態

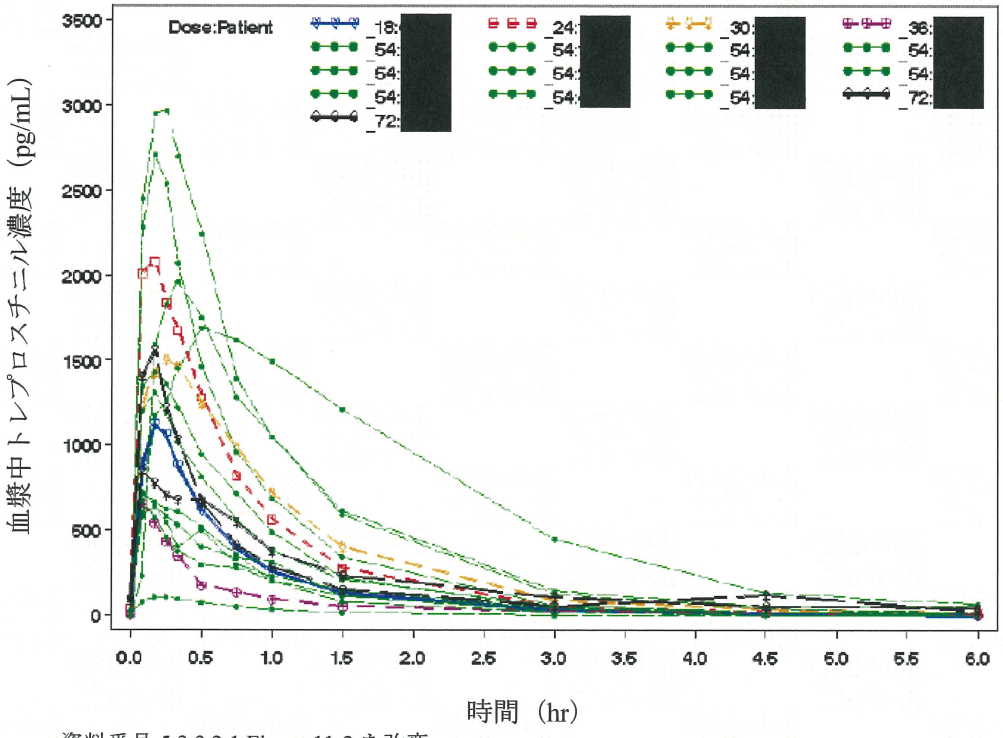
2.7.6.4.2.2.1　血漿中トレプロスチニル濃度の推移

MD-711 18 µg、24 µg、30 µg、36 µg、54 µg または 72 µg 投与例の血漿中トレプロスチニル濃度の個別推移を図 2.7.6.4-2 に、MD-711 54 µg 投与例の血漿中トレプロスチニル濃度の推移を表 2.7.6.4-3 および図 2.7.6.4-3 に示した。

本試験における MD-711 投与前の血漿中トレプロスチニル濃度が定量された被験者数は、MD-711 18 µg、24 µg、30 µg、36 µg、54 µg および 72 µg 投与例で、それぞれ 0 例、1 例、0 例、0 例、5 例および 2 例であった。投与前の血漿中トレプロスチニル濃度の最高値は、MD-711 54 µg を投与された被験者の 99 pg/mL であった。

本試験における最終評価時点である MD-711 投与後 6 時間の血漿中トレプロスチニル濃度が定量されなかった被験者数は、MD-711 18 µg、24 µg、30 µg、36 µg、54 µg および 72 µg 投与例で、それぞれ 1 例、0 例、0 例、1 例、6 例および 0 例であった。

図 2.7.6.4-2 MD-711 18 μg～72 μg 投与例の
血漿中トレプロスチニル濃度の個別推移（薬物動態解析対象集団）



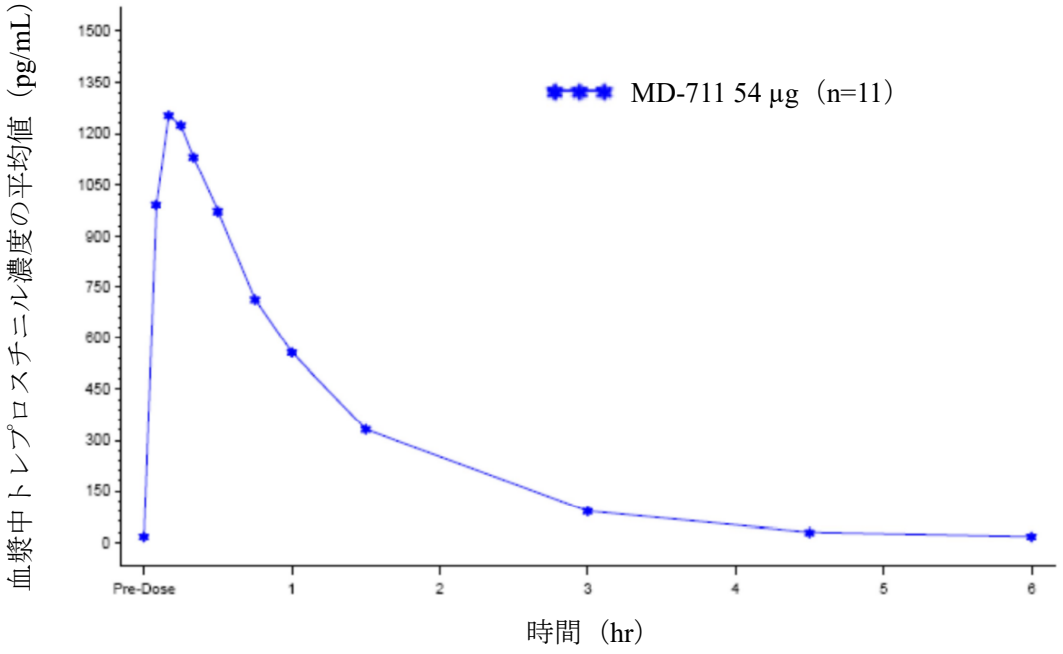
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Figure 11-2 を改変

表 2.7.6.4-3 血漿中トレプロスチニル濃度の推移（MD-711 54 μg 投与例）

採血時間	n	平均値 ± 標準偏差 (pg/mL)	最小値 - 最大値 (pg/mL)
投与前	11	16 ± 30	0 - 99
5 分	11	989 ± 771	78 - 2450
10 分	11	1253 ± 896	105 - 2950
15 分	11	1224 ± 908	106 - 2970
20 分	11	1131 ± 834	95 - 2700
30 分	11	971 ± 708	72 - 2240
45 分	11	712 ± 526	49 - 1620
1 時間	11	556 ± 459	34 - 1490
1.5 時間	11	332 ± 352	14 - 1210
3 時間	11	90 ± 126	0 - 448
4.5 時間	11	28 ± 38	0 - 133
6 時間	11	16 ± 23	0 - 65

Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 11-2 を改変

図 2.7.6.4-3　血漿中トレプロスチニル濃度の推移（MD-711 54 µg 投与例）



Source：資料番号 5.3.3.2.1 Figure 11-3 を改変

2.7.6.4.2.2.2　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 投与例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 2.7.6.4-4 に示した。

MD-711 54 µg 投与例の血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータにおいて、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 1357 ± 910 pg/mL であり、幾何平均を用いた被験者間変動係数は 118%であった。また、AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）は 1475 ± 1168 pg･hr/mL であり、T_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 0.21 ± 0.13 hr、$T_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は 0.72 ± 0.18 hr であった。

表 2.7.6.4-4　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
（MD-711 54 µg 投与例）

項目	全体 （n=11）
C_{max}（pg/mL）	
平均値 ± 標準偏差	1357 ± 910
最小値 - 最大値	106 - 2970
幾何 CV%[a]	118
AUC_{last}（pg･hr/mL）	
平均値 ± 標準偏差	1475 ± 1168
最小値 - 最大値	78 - 3730
幾何 CV%[a]	151
T_{max}（hr）	
平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 0.13
最小値 - 最大値	0.08 - 0.50
幾何 CV%[a]	N/A
$AUC_{0\text{-}6}$（pg･hr/mL）	
平均値 ± 標準偏差	1482 ± 1165
最小値 - 最大値	87 - 3730
幾何 CV%[a]	144
AUC_{inf}（pg･hr/mL）	
平均値 ± 標準偏差	1504 ± 1189
最小値 - 最大値	87.4 - 3827
幾何 CV%[a]	145
$T_{1/2}$（hr）	
平均値 ± 標準偏差	0.72 ± 0.18
最小値 - 最大値	0.43 - 1.04
幾何 CV%[a]	26

a：幾何平均を用いた被験者間変動係数の百分率
N/A：Not Applicable
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 11-3 を改変

2.7.6.4.2.3　結論

MD-711 を 1 日 4 回長期間吸入投与している PAH 患者に、MD-711 18 µg、24 µg、30 µg、36 µg、54 µg または 72 µg を投与した結果、すべての被験者で血漿中トレプロスチニル濃度が検出された。MD-711 54 µg 投与例における薬物動態パラメータは被験者間差が大きかった。また、MD-711 54 µg 以外の用量については被験者数が限られており、薬物動態の線形性を確認することはできなかった。

2.7.6.5 海外第 I 相試験（試験番号 TDE-PH-120）（資料番号 5.3.3.3.1、参考資料）

2.7.6.5.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	腎機能障害患者にトレプロスチニル経口剤を単回投与したときの薬物動態および安全性を健康成人と比較検討した。
実施国・医療機関数	米国・1 医療機関
公表論文	Jenkins A, Walker S, Flinchbaugh R, Marbury T and Laliberte K. Pharmacokinetic Evaluation of Treprostinil Diethanolamine in Volunteers with End Stage Renal Disease on Dialysis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:A5911.
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
開発のフェーズ	第 I 相
治験デザイン	単一施設、非盲検試験
被験者数	健康成人ならびに軽度、中等度および末期（血液透析を要する）の腎機能障害患者の 4 コホートで、登録被験者数は最大 32 例とした（1 コホート 8 例）。ただし、軽度および中等度の腎機能障害患者の登録の要否は、血液透析直後に治験薬を投与した末期腎疾患患者と治験薬投与後の健康成人の薬物動態プロファイルを比較し、有意な変動が認められるかどうかに基づき決定することとした。 結果として、軽度および中等度の腎機能障害患者のコホートを中止した。 ［設定根拠］ 健康成人 8 例および腎機能障害患者 8 例の並行群間デザインにおける AUC_{inf} に関して、2 つの片側検定を用いた同等性検定に基づき検討した。自然対数変換後のデータにおいて、平均値の差が 0.2（逆変換した比として 1.22）、標準偏差が 0.40、同等性許容域が－0.73～0.73（逆変換した比として 0.48～2.0）の場合、有意水準が片側 5%で検出力が 80%以上となった。
治験薬、用法・用量	［治験薬］ トレプロスチニル経口剤 1 mg ［用法・用量］ 健康成人： 腎機能障害患者と性別、体重（±30%以内）および年齢（±10 歳以内）が一致する健康成人にトレプロスチニル経口剤 1 mg を単回投与した。 腎機能障害患者（血液透析を要する末期腎疾患患者）： 腎機能障害患者は以下の 2 つのシーケンスで 4 例ずつ実施する 2 期クロスオーバーの計画であったが、実際には 8 例全例がシーケンス 2 で実施した。結果の解釈には影響がないと判断された。 ・シーケンス 1：血液透析の 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、血液透析直後にトレプロ

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>スチニル経口剤 1 mg を単回投与した。
・シーケンス 2：血液透析直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、血液透析の 4 時間前にトレプロスチニル経口剤 1 mg を単回投与した。</td></tr>
<tr><td>主な組入れ基準</td><td>選択基準：
(1) 18 歳以上 79 歳以下の者
(2) BMI が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の者
(3) 既往歴、理学的検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図および臨床検査から健康と診断された者（腎機能障害患者においては、腎機能障害患者として標準的であると診断された者）
(4) 妊娠の可能性がある女性の場合、適切な避妊法を実施している者
(5) 腎機能が以下のカテゴリーに該当し、かつ、治験開始の 1 ヵ月以上前から同じカテゴリーであり続けている者
<table><tr><th>腎機能</th><th>クレアチニンクリアランス[a]（mL/min）</th></tr><tr><td>末期腎疾患（重度）</td><td>血液透析下で 30 未満</td></tr><tr><td>中等度</td><td>30～50</td></tr><tr><td>軽度</td><td>50～80</td></tr><tr><td>正常</td><td>80 超</td></tr></table>a：Cockcroft-Gault 式を用いて算出

除外基準：
(1) 臨床上問題となるような神経系障害、心血管障害、呼吸器障害、内分泌系障害、血液学的疾患、肝障害、胃腸障害、泌尿生殖器障害、肺障害および／もしくは筋骨格系障害、緑内障、精神障害またはその他の慢性疾患の既往がある者（腎機能障害患者においては、肝障害または臨床上問題となるような不安定な病状にある者）
(2) 体位性低血圧の既往または原因不明の失神をきたしたことがある者、座位で 5 分経過後の収縮期／拡張期血圧が 85/50 mmHg 未満または座位で 5 分経過後の脈拍数が 95 回/分より高い者
(3) コントロール不良な高血圧の者、または収縮期／拡張期血圧が 160/90 mmHg より高い者（腎機能障害患者においては、収縮期／拡張期血圧が 180/100 mmHg 以上である者）
(4) 薬物の吸収、分布、代謝または排泄に影響する素因的疾患がある者（健康成人のみ）
(5) 妊娠中または授乳中の女性
(6) ベースライン時前 14 日から治験期間終了までに、処方箋医薬品を使用した者、またはベースライン時前 7 日から治験期間終了までに、非処方箋医薬品（総合ビタミン剤を除く）またはハーブサプリメントを使用した者
(7) ベースライン時前の 4 週間以内に血液または血漿の提供または 450 mL を超える失血があった者</td></tr>
<tr><td>治験参加期間</td><td>第 I 期投与日から起算した日数
スクリーニング期：−21 日～−1 日
ベースライン 1：−1 日（入院）</td></tr>
</table>

項目	内容
	第 I 期：1 日～3 日（退院） ベースライン 2（腎機能障害患者群のみ）：14 日（入院） 第 II 期（腎機能障害患者群のみ）：15 日～17 日（退院）
評価項目	［薬物動態］ 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}、$T_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z/F） ［安全性］ 安全性は以下の項目により評価した。 - 有害事象 - 臨床検査 - バイタルサイン - 理学的検査

統計手法	［薬物動態］
	薬物動態解析対象集団は、治験薬を投与され、治験薬投与後の薬物動態プロファイルを評価するのに十分な検体を採取できた被験者を含む集団とした。
	
	以下の薬物動態の解析を実施した。
	- 各被験者の血漿中トレプロスチニル濃度の時間推移データについて、ノンコンパートメント薬物動態解析を実施した。
	- 被験者ごとおよび被験者群ごとに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算出した。
	- 血漿中トレプロスチニル濃度が定量下限（10 pg/mL）未満の場合は、以下のように取り扱うこととした。
	  - 薬物動態プロファイル中の最高濃度到達より前の時点で測定値が定量下限未満となった場合は、0 とした。
	  - T_{max} より後の時点で定量下限未満となった測定値が 1 つあり、かつ当該時点が定量可能な 2 時点に挟まれている場合は、欠測値として扱い、薬物動態解析から除外した。
	  - T_{max} より後の時点で定量下限未満となった測定値が 2 つ以上連続した場合は、最初に定量下限未満となった時点以降の測定値をすべて欠測値として扱い、薬物動態解析から除外した。
	
	［安全性］
	安全性解析対象集団は、1 回でも治験薬を投与された被験者を含む集団とした。
	
	以下の安全性の解析を実施した。なお、有害事象名（医師記載名）は、MedDRA Ver. 13.1 で読み替えたものを MedDRA/J Ver. 24.0 で和訳した。
	- 有害事象の発現率の算出
	- 臨床検査値およびバイタルサインの要約統計量の算出
	- 臨床検査値の基準範囲内および範囲外の被験者数の集計

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール

	スクリーニング期 [a]	ベースライン 1	第 I 期			ベースライン 2[b]	第 II 期 [b]			治験終了時
スケジュール（日）	−21〜−1	−1	1	2	3	14	15	16	17	3 または 17
同意取得	○									
選択基準/除外基準	○	○				○				
既往歴	○					○				
理学的検査	○	○								○
体重	○	○				○				
BMI	○	○								
バイタルサイン [c]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12 誘導心電図	○									
HIV、B 型肝炎、C 型肝炎スクリーニング検査	○									
薬物検査 [d]	○	○				○				
妊娠検査	○	○				○				○
臨床検査 [e]	○	○			○	○				○
治験薬投与			○				○			
併用薬	○	○ ◀	←	←	←	←	←	←	→	○
有害事象	○	○	○ ◀	←	←	←	←	←	→	○
薬物動態評価用採血 [f]			○ ◀	←	←	←	←	←	→	○
入院		○ ◀	←	→	○	○ ◀	←	→	○	
退院										○[g]

a：スクリーニングは、−21 日から−1 日までに実施した。

b：腎機能障害患者のみ実施した。

c：バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、心拍数、体温、呼吸数）の測定は、スクリーニング時、ベースライン時、薬物動態評価用採血前（治験薬投与前、治験薬投与後 2、4、8、12 および 24 時間のみ）および治験終了時に実施した。

d：薬物検査は、健康成人では尿で、腎機能障害患者では唾液で実施した。

e：血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査（実施可能な場合）を実施した。

f：薬物動態評価用採血は、治験薬投与前および治験薬投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、18、20、24、30、36、42、48 および 60 時間（治験薬投与後 60 時間は腎機能障害患者の血液透析直後のみ）に実施した。採血は予定時刻の±2 分以内に実施した。

g：評価終了後、被験者は退院した。

Source：資料番号 5.3.3.3.1 Table 9-1 を改変

2.7.6.5.2 結果の要約

2.7.6.5.2.1 対象被験者

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

登録被験者数は 16 例（健康成人 8 例、腎機能障害患者 8 例）で、健康成人は第 I 期に、腎機能障害患者は第 I 期および第 II 期に治験薬を単回投与された。また、治験を中止した被験者はなく、すべての被験者が治験を完了した。

2.7.6.5.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

腎機能障害患者については、第 I 期と第 II 期のそれぞれにおいて、解析を実施した。

薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団は、いずれも治験薬を投与された 16 例（健康成人 8 例、腎機能障害患者 8 例）であった。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.5-3 に示した。

被験者の性別は、健康成人および腎機能障害患者ともに、男性の割合が 62.5%（5/8 例）、女性の割合が 37.5%（3/8 例）であった。健康成人および腎機能障害患者の年齢（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 54.4 ± 10.13 歳および 53.1 ± 7.34 歳、体重（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 84.1 ± 17.7 kg および 92.2 ± 23.1 kg、クレアチニンクリアランス（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 125.8 ± 25.6 mL/min および 11.5 ± 4.5 mL/min であった。

表 2.7.6.5-3 被験者背景（薬物動態解析対象集団）

項目	健康成人 （n=8）	腎機能障害患者 （n=8）
年齢（歳）		
平均値 ± 標準偏差	54.4±10.13	53.1±7.34
最小値 - 最大値	37 - 64	42 - 62
性別（例数（%））		
男性	5（62.5）	5（62.5）
女性	3（37.5）	3（37.5）
人種（例数（%））		
アメリカまたはアラスカ先住民	0（ 0.0）	2（25.0）
アフリカ系アメリカ人	2（25.0）	7（87.5）
白人	6（75.0）	0（ 0.0）
体重（kg）		
平均値 ± 標準偏差	84.1±17.7	92.2±23.1
最小値 - 最大値	61.5 - 106.0	64.3 - 124.6
身長（cm）		
平均値 ± 標準偏差	169.6±7.35	174.4±7.61
最小値 - 最大値	158 - 178	164 - 186
BMI（kg/m^2）		
平均値 ± 標準偏差	28.9±4.1	30.2±6.8
最小値 - 最大値	22.3 - 34.1	22.8 - 38.9
クレアチニンクリアランス（mL/min）		
平均値 ± 標準偏差	125.8±25.6	11.5±4.5
最小値 - 最大値	91.9 - 158.3	5.8 - 19.8

Source：資料番号 5.3.3.3.1 Table 11-1 および Table 14.1.3.1 より作成

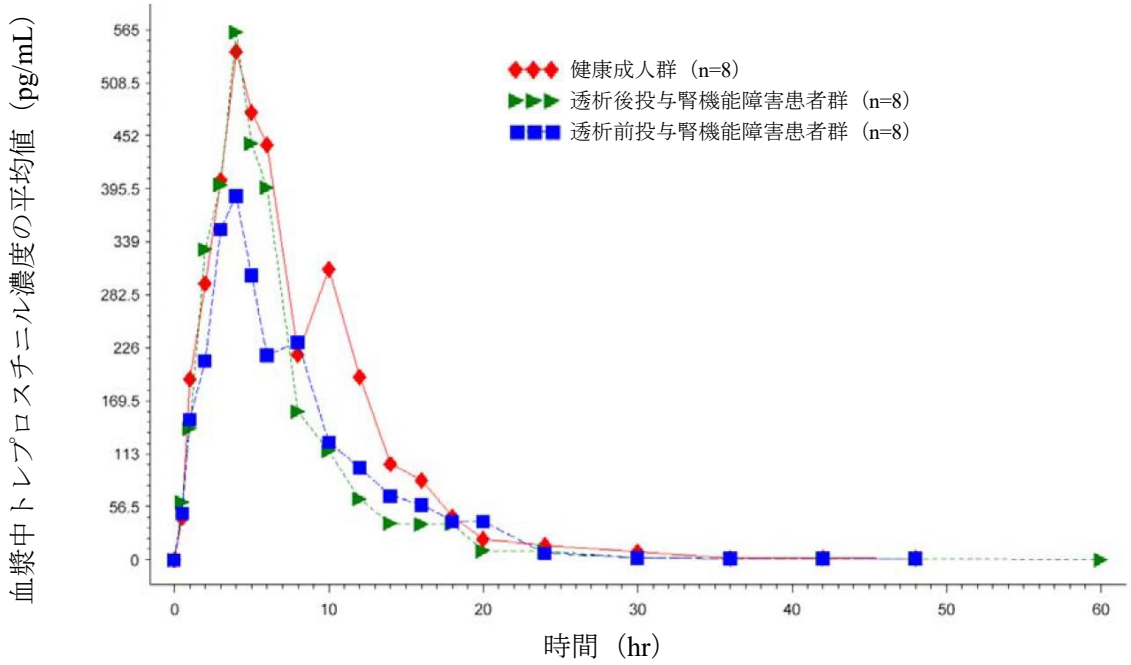
2.7.6.5.2.2 薬物動態

2.7.6.5.2.2.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

トレプロスチニル経口剤投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の推移を図 2.7.6.5-1 に示した。

治験薬投与後の初回測定時点である治験薬投与後 0.5 時間に血漿中トレプロスチニル濃度が定量された被験者数は、腎機能障害患者の血液透析直後投与では 8 例中 8 例、腎機能障害患者の血液透析 4 時間前投与および健康成人ではいずれも 8 例中 6 例であった。治験薬投与後 1 時間までに、すべての被験者で血漿中トレプロスチニル濃度が定量された。その後、すべての被験者で血漿中トレプロスチニル濃度が定量された時間は、腎機能障害患者の血液透析直後投与で治験薬投与後 10 時間まで、腎機能障害患者の血液透析 4 時間前投与で治験薬投与後 8 時間まで、健康成人で治験薬投与後 16 時間までであった。腎機能障害患者の血液透析直後投与および血液透析 4 時間前投与の大半は、それぞれ治験薬投与後 12 時間および 16 時間に血漿中トレプロスチニル濃度が定量された。健康成人の大半は、治験薬投与後 24 時間に血漿中トレプロスチニル濃度が定量された。腎機能障害患者および健康成人の多くの被験者において、治験薬投与後の血漿中トレプロスチニル濃度に、2～3 回の吸収ピークが認められた。

図 2.7.6.5-1　血漿中トレプロスチニル濃度の推移（薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.3.3.1 Figure 11-1 を改変

2.7.6.5.2.2.2　血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ

トレプロスチニル経口剤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 2.7.6.5-4 に示した。

T_{max} の中央値（最小値 - 最大値）は、健康成人、腎機能障害患者の血液透析直後投与および血液透析 4 時間前投与で、それぞれ 5.5 hr（3.0 - 10 hr）、4.5 hr（2.0 - 10 hr）および 4.0 hr（1.0 - 8.0 hr）であり、同程度であった。各被験者には複数の吸収ピークがあり、いずれの群においても C_{max} は治験薬投与後 1～10 時間の広範囲で認められた。

$T_{1/2}$ の幾何平均値（幾何 CV）は、健康成人、腎機能障害患者の血液透析直後投与および血液透析 4 時間前投与で、それぞれ 3.18 hr（56.2%）、2.36 hr（54.7%）および 1.88 hr（60.7%）であり、腎機能障害患者の血液透析直後投与と血液透析 4 時間前投与で同程度であったが、健康成人よりもわずかに短かった。一方で、各群の幾何 CV は被験者間で大きなばらつきがあった。また、大半の被験者の%AUC_{extrap} は 3%未満であったことから、薬物動態評価用血液の採血時間は十分な長さであった。

各群の薬物動態パラメータには、被験者間で大きなばらつきがあった。AUC_{inf} および AUC_{last} は、幾何平均値、平均値および中央値のいずれにおいても健康成人が腎機能障害患者の血液透析直後投与に比しやや高かった（付図 2.7.6.5-1 および付図 2.7.6.5-2）。なお、健康成人 2 例の AUC（AUC_{inf} が 8164.0 pg•hr/mL および 8719.0 pg•hr/mL、AUC_{last} が 8141.0 pg•hr/mL および 8647.0 pg•hr/mL）は、他の 6 例に比し 2～4 倍高値であった（付図 2.7.6.5-3 および付図 2.7.6.5-4）。また、腎機能障害患者の血液透析直後と血液透析 4 時間前の AUC_{inf} および AUC_{last} を比較すると、幾何平均値、平均値および中央値のいずれにおいても同程度であることが示された。

C_{max} の平均値（CV）は、健康成人および腎機能障害患者の血液透析直後投与で、それぞれ 702 pg/mL（21.9%）および 822 pg/mL（50.3%）であり、同程度であったが、腎機能障害患者の血液透析直後投与では、健康成人に比し大きなばらつきが認められた。また、腎機能障害患者の血液透析直後投与と血液透析 4 時間前投与で C_{max} を比較すると、平均値は血液透析 4 時間前投与の方が低かったが、中央値は同程度であった。

表 2.7.6.5-4　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（薬物動態解析対象集団）

被験者群（各 n=8）	項目	C_{max}（pg/mL）	T_{max}（hr）	AUC_{last}（pg•hr/mL）	AUC_{inf}（pg•hr/mL）	$T_{1/2}$（hr）
健康成人	幾何平均値	686	N/A	4103	4180	3.18
	幾何 CV	23.9%	N/A	57.1%	55.9%	56.2%
	平均値	702	6.1	4648	4713	3.56
	CV	21.9%	N/A	54.2%	53.2%	47.9%
	中央値	730	5.5	3713	3802	3.54
	最小値	456	3.0	2120	2190	1.51
	最大値	862	10	8647	8719	6.00
腎機能障害患者の血液透析直後	幾何平均値	732	N/A	3162	3224	2.36
	幾何 CV	56.3%	N/A	46.0%	45.3%	54.7%
	平均値	822	5.0	3440	3499	2.62
	CV	50.3%	N/A	44.0%	43.4%	44.2%
	中央値	680	4.5	3191	3240	2.35
	最小値	310	2.0	1901	1919	0.89
	最大値	1430	10	5930	5986	4.29
腎機能障害患者の血液透析 4 時間前	幾何平均値	492	N/A	2487	2546	1.88
	幾何 CV	54.8%	N/A	87.8%	84.9%	60.7%
	平均値	551	4.3	3118	3162	2.13
	CV	51.0%	N/A	66.1%	65.1%	52.0%
	中央値	551	4.0	3110	3152	2.05
	最小値	248	1.0	865	918	0.78
	最大値	1110	8.0	6817	6853	4.19

N/A：Not Applicable
Source：資料番号 5.3.3.3.1 Table 11-2 を改変

2.7.6.5.2.2.3　健康成人と腎機能障害患者の血液透析直後投与との比較

健康成人と腎機能障害患者の血液透析直後投与における血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5-5 に示した。

最小二乗幾何平均比の結果より、健康成人に比し腎機能障害患者の血液透析直後投与の方が、C_{max} がわずかに 7%高く、AUC_{last} および AUC_{inf} がいずれも約 23%低かった。また、被験者間のばらつきが大きかったことと、サンプルサイズが小さかったことにより、いずれのパラメ

ータにおいても最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は広かったものの、1.0 が含まれており、各薬物動態パラメータについて、2 群間で統計学的に有意な差がないことが示された。

表 2.7.6.5-5 健康成人と腎機能障害患者の血液透析直後投与の薬物動態パラメータの比較（ANCOVA）（薬物動態解析対象集団）

項目	群間比較 （腎機能障害患者の血液透析直後／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

2.7.6.5.2.3 安全性

2.7.6.5.2.3.1 有害事象の簡潔な要約

健康成人、腎機能障害患者の血液透析直後投与および血液透析 4 時間前投与の有害事象の発現率は、いずれも 25.0%（各 2/8 例）であった。いずれの有害事象も、軽度または中等度であった。発現した有害事象のほとんどは、トレプロスチニル経口剤を用いた他の臨床試験で報告されているプロスタサイクリン関連の有害事象と類似しており、想定外のものはなかった。

健康成人群、腎機能障害患者の血液透析直後投与および血液透析 4 時間前投与の副作用の発現率は、それぞれ 25.0%（2/8 例）、12.5%（1/8 例）および 25.0%（2/8 例）であった。

死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.2 比較的よく見られる有害事象

有害事象の集計を表 2.7.6.5-6 に示した。

発現例数が 2 例以上の有害事象は、健康成人では頭痛（2 例）、腎機能障害患者の血液透析直後投与では頭痛（2 例）、血液透析 4 時間前投与では悪心（2 例）であった。発現例数が 2 例以上の副作用は、健康成人では頭痛（2 例）、腎機能障害患者の血液透析 4 時間前投与では悪心（2 例）であった。

表 2.7.6.5-6 有害事象の集計（安全性解析対象集団）

PT（基本語）	健康成人（n=8）	腎機能障害患者の血液透析直後（n=8）	腎機能障害患者の血液透析 4 時間前（n=8）
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
全体	2 （25.0）	2 （25.0）	2 （25.0）
頭痛	2 （25.0）	2 （25.0）	0 （ 0.0）
悪心	1 （12.5）	0 （ 0.0）	2 （25.0）
顎痛	1 （12.5）	0 （ 0.0）	0 （ 0.0）
点状出血	1 （12.5）	0 （ 0.0）	0 （ 0.0）
羞明	1 （12.5）	0 （ 0.0）	0 （ 0.0）
嘔吐	0 （ 0.0）	0 （ 0.0）	1 （12.5）

Source：資料番号 5.3.3.3.1 Table 12-1 を改変

2.7.6.5.2.3.3 臨床検査値およびバイタルサイン

スクリーニング期、ベースライン 1、ベースライン 2 および治験終了時の臨床検査において、多くの被験者で基準値範囲外の測定値が 1 つ以上認められたが、いずれも臨床的に意義のある変動とは判断されなかった。また、腎機能障害患者では、ヘマトクリット、BUN およびクレアチニンの変動が認められたものの、いずれも腎機能障害に関連した変動であった。また、臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった。

バイタルサインについては、すべての被験者（主に健康成人）は、治験薬投与後 24 時間の間に血圧の平均値に減少が認められたものの、有害事象とは判断されなかった。

2.7.6.5.2.4 結論

腎機能障害患者にトレプロスチニル経口剤 1 mg を単回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（特に AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}）を、健康成人と比較した。

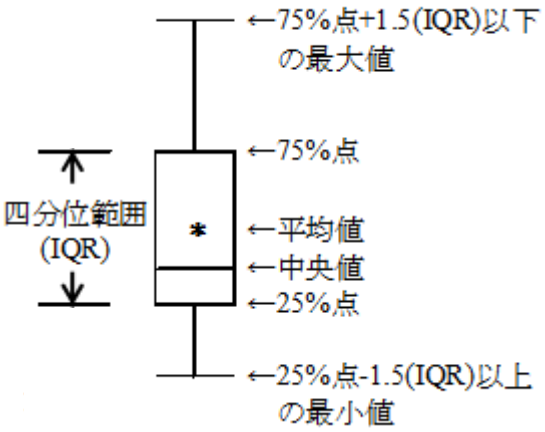
薬物動態および安全性の結果は以下の通りであった。

- トレプロスチニル経口剤 1 mg を単回投与した場合の、健康成人と腎機能障害患者の薬物動態に大きな違いはなかった。腎機能障害患者の血液透析直後投与における AUC_{inf} および AUC_{last} の最小二乗幾何平均比は、健康成人に比し約 23%低かった。
- 腎機能障害患者におけるトレプロスチニルの薬物動態は、トレプロスチニル経口剤を血液透析 4 時間前に投与した場合と血液透析直後に投与した場合で、ほぼ同等の結果が得られたことから、腎機能障害患者において、血液透析はトレプロスチニルの体内循環からの除去にほとんど影響がないと考えられた。
- 最も発現頻度の高かった有害事象（頭痛、悪心）は、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも報告されている事象であり、トレプロスチニル経口剤を用いた他の臨床試験でも高頻度に発現していた。
- 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査およびバイタルサインのいずれにおいても、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

以上より、トレプロスチニル経口剤は、重度腎機能障害患者や血液透析下においても、減量や投与スケジュールの変更を必要とせずに投与することができる薬剤であると考えられた。トレプロスチニル経口剤は用量の漸増が可能な薬剤であるため、個々の患者を最適に治療するために、十分な観察のもと、0.125 mg または 0.25 mg の 1 日 2 回投与から開始する必要がある。

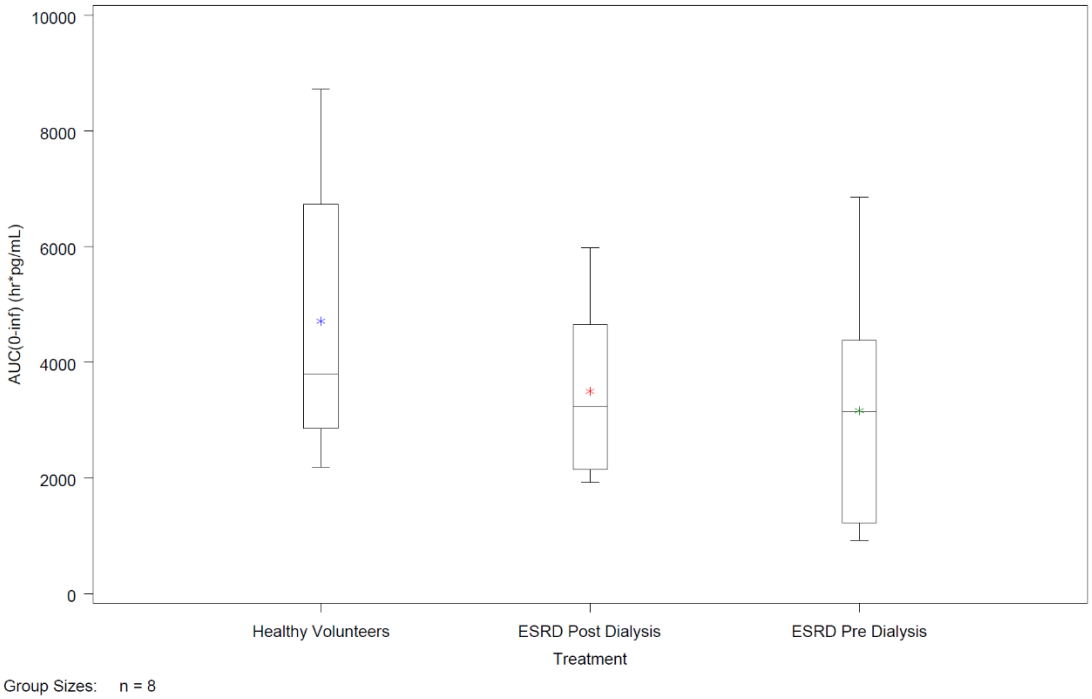
2.7.6.5.3 付録

箱ひげ図の凡例



＊：平均値

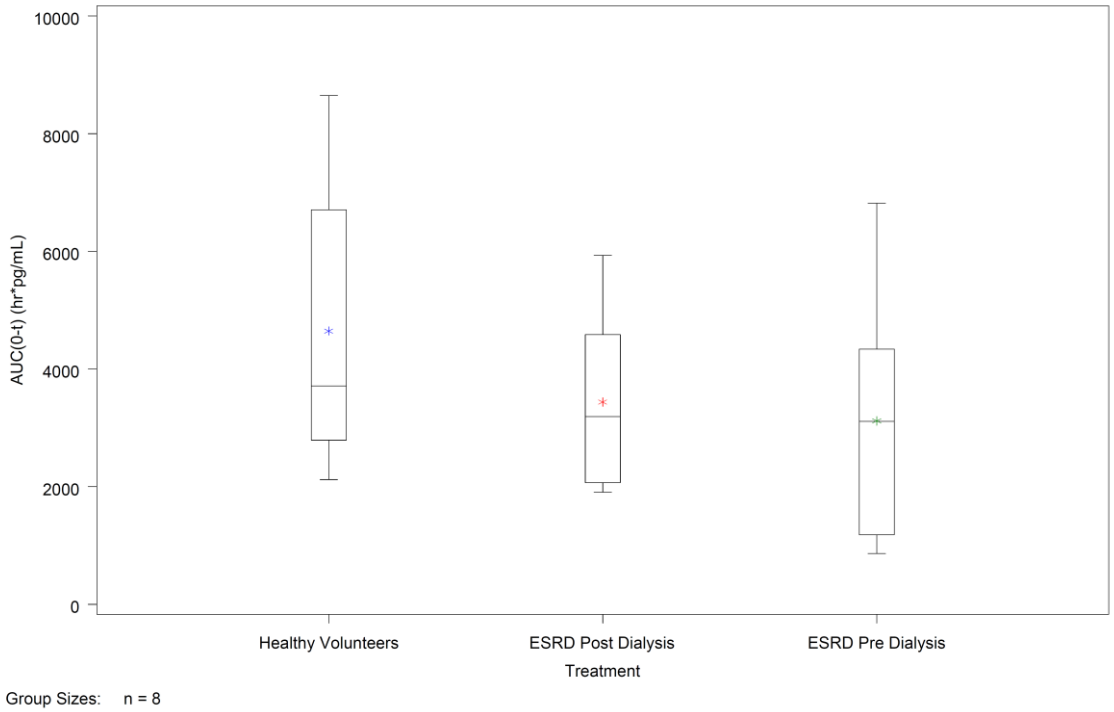
付図 2.7.6.5-1 被験者群ごとの AUC_{inf} の箱ひげ図（薬物動態解析対象集団）



Group Sizes: n = 8

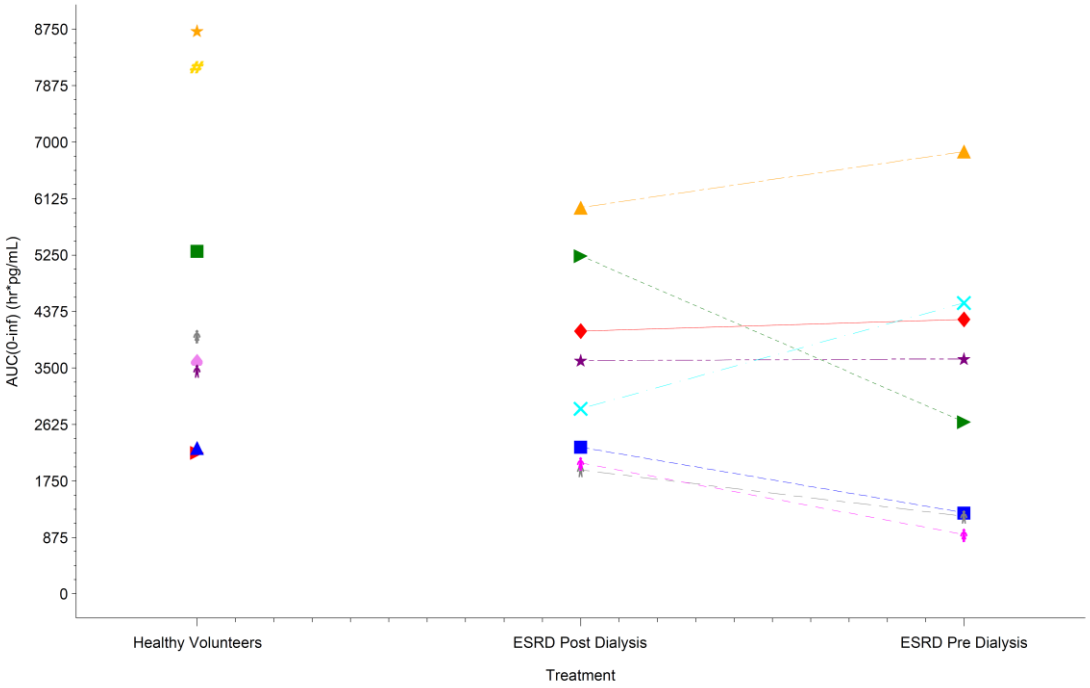
Source：資料番号 5.3.3.3.1 Pharmacokinetic Report Figure 8.2.2

付図 2.7.6.5-2　被験者群ごとの AUC_{last} の箱ひげ図（薬物動態解析対象集団）



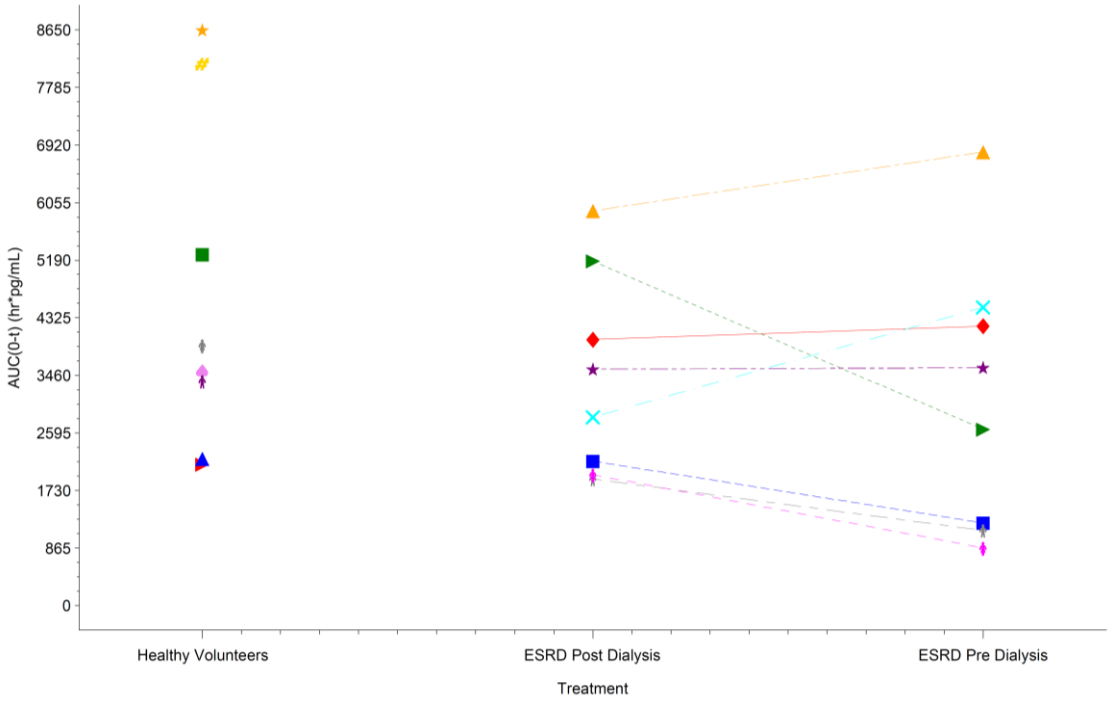
Source：資料番号 5.3.3.3.1 Pharmacokinetic Report Figure 8.2.3

付図 2.7.6.5-3　被験者群ごとの AUC_{inf} プロット（薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.3.3.1 Pharmacokinetic Report Figure 8.2.5

付図 2.7.6.5-4　被験者群ごとの AUC_{last} プロット（薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.3.3.1 Pharmacokinetic Report Figure 8.2.6