MD-711

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

持田製薬株式会社

目次

略号一覧.....3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....4
2.7.1.1 背景および概観.....4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯.....4
2.7.1.1.2 分析法.....5
2.7.1.2 付録.....5

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景および概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

MD-711 は、トレプロスチニルを有効成分とする吸入剤であり、本邦において、2022 年に「肺動脈性肺高血圧症」（以下、PAH）を効能又は効果として製造販売承認を取得した（販売名：トレプロスト吸入液 1.74mg）。今回、「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」の効能又は効果の追加を目的として、承認事項一部変更申請を行う。本申請に際し、製造法および分析法の変更はなく、生物製剤学試験は実施していない。

MD-711 は、ネジ切りキャップ一体成型の低密度ポリエチレン製プラスチックアンプルに充填されており、専用ネブライザを用いて吸入する。MD-711 の間質性肺疾患または気腫合併肺線維症（以下、CPFE）に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験では、2 種類のネブライザ（TD-100 ネブライザ、TD-300/J ネブライザ）を使用したが（表 2.7.1-1 参照）、市販後には TD-300/J ネブライザの使用を規定する予定である（1.8.1 項 添付文書（案）7.2 項参照）。これら 2 種類のネブライザ間で構造および機能は大きく異ならず、[redacted]、[redacted]および[redacted]は類似していたことから、ネブライザの違いが MD-711 の有効性および安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（PAH 申請時の CTD3.2.P.2.6 項参照）。TD-100 ネブライザおよび TD-300/J ネブライザは、一般医療機器（クラス I）の超音波ネブライザに該当し、医療機器届出番号は 13B1X10195N00004 および 13B1X10195N00005 である（一般医療機器の届出は、いずれも京西テクノス株式会社が実施）。

臨床データパッケージを表 2.7.1-1 に示した。

臨床データパッケージは、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）、海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）の 3 試験を評価資料とした。MD711201 試験は、本申請時点で継続中であり、本 2.7 項においては、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（すべての被験者において 52 週時の評価が完了した日）のカットオフデータに基づき評価した。

表 2.7.1-1 臨床データパッケージ

試験番号 (国内／海外) 資料番号 資料区分	相	評価区分			試験 デザイン	対象	用法・用量[a]および投与期間
		薬物動態	有効性	安全性			
MD711201 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	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： TD-300/J ネブライザを用いて、1 回 1～12 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、本承認事項一部変更申請の承認時まで)吸入投与[c]
RIN-PH-201 試験 (海外) 5.3.5.1.1 評価	II/III	－	○	○	多施設共同、無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711 またはプラセボ： TD-100 ネブライザを用いて、1 回 1～12 吸入を 1 日 4 回、16 週間吸入投与
RIN-PH-202 試験 (海外) 5.3.5.2.4 評価	II/III	－	○	○	多施設共同、非盲検、非対照試験	RIN-PH-201 試験を完了した間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： TD-100 ネブライザを用いて、1 回 1～15 吸入を 1 日 4 回、108 週間吸入投与

a：MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 μg
b：CPFE を含む。
c：有効性および安全性の評価期間は 52 週間とし、薬物動態は 16 週時に評価した。

臨床試験に用いた MD-711 の製剤の一覧を表 2.7.1-2 に示した。MD-711 の製剤の処方は、いずれの Lot においても同一であった。

表 2.7.1-2 臨床試験に用いた MD-711 の製剤の一覧

試験番号 (資料番号)	Lot No.
MD711201 試験 (5.3.5.2.2)	[redacted]、[redacted]
RIN-PH-201 試験 (5.3.5.1.1)	[redacted]、[redacted]、[redacted]
RIN-PH-202 試験 (5.3.5.2.4)	[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

2.7.1.1.2 分析法

臨床試験において血漿中トレプロスチニル濃度は、PAH 申請時と同様、試料を[redacted]抽出した後、LC-MS/MS 法により測定した（PAH 申請時の CTD2.7.1.1.2 項参照）。新たな分析法バリデーション試験は実施しなかった。

2.7.1.2 付録

該当資料なし。