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.....4
2.7.2.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....4
2.7.2.2.1.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移.....5
2.7.2.2.1.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量.....6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....8
2.7.2.3.1 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響.....8
2.7.2.3.1.1 肺高血圧症の有無および臨床分類.....8
2.7.2.3.1.2 民族.....9
2.7.2.4 特別な試験.....9
2.7.2.5 付録.....9

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
AUC_{Extrap}	Percentage of area under the 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 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 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
C_{last}	Plasma concentration at measurable final time point	最終測定可能時点での血漿中濃度
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
$T_{1/2}$	Elimination half time	消失半減期
T_{last}	Time of the last measurable 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
Vz/F	Apparent volume of distribution divided by absolute bioavailability	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 の臨床薬理の評価に用いた試験の概略を表 2.7.2-1 に示した。

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における臨床薬理は、評価資料として、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）の成績に基づき、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。

表 2.7.2-1 臨床薬理の評価に用いた試験の概略

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
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： 1 回 1～12 吸入(6～72 μg)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]	18 例

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。

MD711201 試験は、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、MD-711 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。治験薬の投与期間は、主要期が 16 週間、継続期 I が 36 週間、継続期 II が本承認事項一部変更申請の承認時までとした。治験薬の用法・用量は、MD-711 を 1 回 1～12 吸入（6～72 μg、3 吸入［18 μg］から開始し 12 吸入［72 μg］まで漸増、詳細は 2.7.6.2 項参照）、1 日 4 回吸入投与とした。

薬物動態評価用採血は、以下の時点で実施した。

- ベースライン
- 16 週時投与前（直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後）
- 16 週時投与後 5、10、15、30、60、120、240 分

薬物動態解析対象集団は、「治験薬を投与された被験者」かつ「主要期において少なくとも1時点の血漿中トレプロスチニル濃度データがある被験者」と定義した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

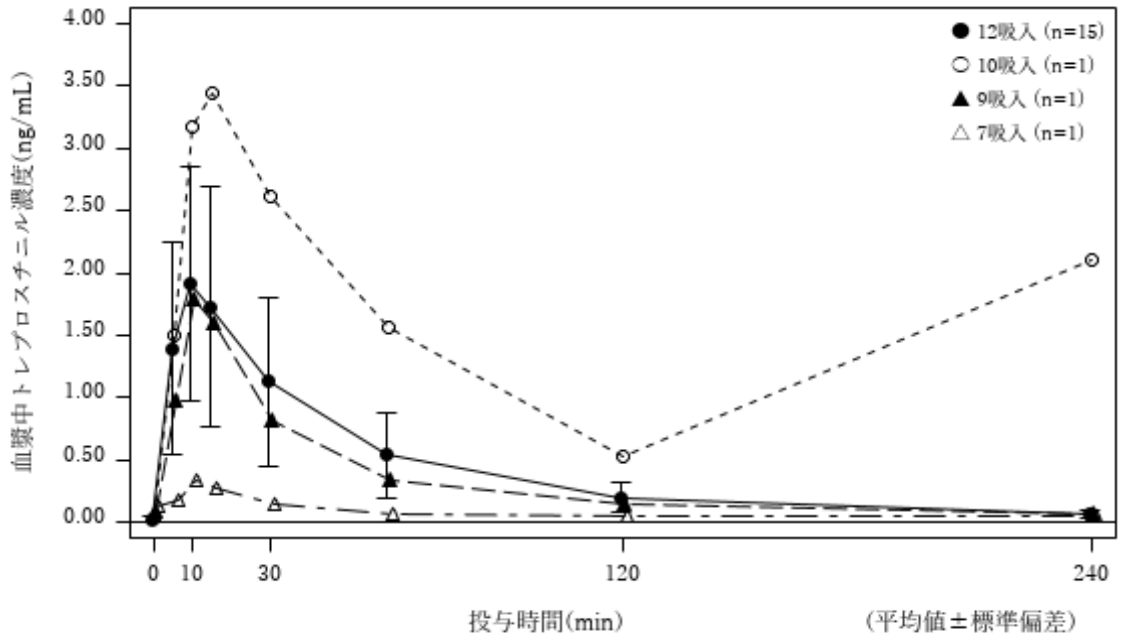
薬物動態解析対象集団は、18 例であり、治験薬を投与された 20 例中、主要期における血漿中トレプロスチニル濃度データが存在しなかった主要期投与中止例の 2 例が除外された。薬物動態解析対象集団における 16 週時の治験薬の 1 回あたりの投与量は、12 吸入（72 μg）が 15 例、10 吸入（60 μg）、9 吸入（54 μg）および 7 吸入（42 μg）が各 1 例であった。

2.7.2.2.1.1 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における血漿中トレプロスチニル濃度（平均値）の推移を図 2.7.2-1 に示した。また、薬物動態解析対象集団のうち、16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 12 吸入（72 μg）であった被験者における各評価時点の要約統計量を表 2.7.2-2 に示した。

16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 12 吸入（72 μg）であった 15 例において、16 週時の治験薬投与前（直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後）の血漿中トレプロスチニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は 0.02390 ± 0.02170 ng/mL であった。16 週時の治験薬投与後は、投与後 10 分に最高値（1.90900 ± 0.93776 ng/mL）に達し、投与後 240 分にほぼ消失した。なお、16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 10 吸入（60 μg）、9 吸入（54 μg）および 7 吸入（42 μg）については、例数が各 1 例と少なかったため、用量反応関係を評価することは困難であった。これらの投与量における各被験者の結果について、16 週時の治験薬投与後における血漿中トレプロスチニル濃度は、10 吸入（60 μg）、9 吸入（54 μg）および 7 吸入（42 μg）でそれぞれ投与後 15 分、投与後 10 分および投与後 10 分に最高値（3.4500 ng/mL、1.7900 ng/mL、0.3300 ng/mL）に達した。10 吸入（60 μg）の被験者において、投与後 240 分に血漿中トレプロスチニル濃度の上昇が認められた。原因として、投与後 240 分の薬物動態評価用採血前に治験薬投与が行われた可能性が考えられたが、詳細は不明であった。9 吸入（54 μg）および 7 吸入（42 μg）の被験者では、血漿中トレプロスチニル濃度は投与後 240 分にほぼ消失した。

図 2.7.2-1 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 5.3.5.2.2 図 12.7-1

表 2.7.2-2 血漿中トレプロスチニル濃度の要約統計量（薬物動態解析対象集団）

投与量(吸入)	評価時期	血漿中トレプロスチニル濃度(ng/mL)					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
-	ベースライン	18	0.00000	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000
12	16 週投与前	15	0.02390	0.02170	0.0000	0.01830	0.0690
	投与後 5 分	15	1.39573	0.84963	0.3310	1.33000	3.1100
	投与後 10 分	15	1.90900	0.93776	0.3510	2.13000	3.1900
	投与後 15 分	15	1.73053	0.96002	0.2930	1.60000	3.3800
	投与後 30 分	15	1.12620	0.67752	0.2080	1.05000	2.1700
	投与後 60 分	15	0.53800	0.34609	0.1100	0.47600	1.1700
	投与後 120 分	15	0.19896	0.12400	0.0390	0.19500	0.4550
	投与後 240 分	15	0.06383	0.02791	0.0167	0.05950	0.1100

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.7-2

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

薬物動態解析対象集団のうち、16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 12 吸入（72 μg）であった被験者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（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 2.7.2-3 に示した。

16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 12 吸入（72 μg）であった 15 例において、各薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差は、C_{max} が 1.95653 ± 0.97303 ng/mL、C_{last} が 0.06383 ± 0.02791 ng/mL、T_{max} が 0.1778 ± 0.0544 h、$T_{1/2}$ が 0.9523 ± 0.1645 h、T_{last} が 3.9633 ± 0.0730 h、AUC_{last} が 1.70530 ± 0.93260 h•ng/mL、AUC_{inf} が 1.79127 ± 0.95409 h•ng/mL、AUC_{Extrap} が 5.691 ± 3.544%、λ_z が 0.74466 ± 0.10512/h、MRT が 1.1555 ± 0.2693 h、CL/F が 56.86860 ± 39.45977 L/h および V_z/F が 82.59742 ± 66.21775 L であった。

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

（薬物動態解析対象集団）

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
12	C_{max} (ng/mL)	15	1.95653	0.97303	0.3830	2.13000	3.3800
	C_{last} (ng/mL)	15	0.06383	0.02791	0.0167	0.05950	0.1100
	T_{max} (h)	15	0.1778	0.0544	0.067	0.1667	0.267
	$T_{1/2}$ (h)	15	0.9523	0.1645	0.803	0.9117	1.354
	T_{last} (h)	15	3.9633	0.0730	3.883	3.9500	4.083
	AUC_{last} (h•ng/mL)	15	1.70530	0.93260	0.4297	1.53551	3.1440
	AUC_{inf} (h•ng/mL)	15	1.79127	0.95409	0.4521	1.61190	3.2787
	AUC_{Extrap} (%)	15	5.691	3.544	2.12	4.739	17.39
	λ_z (/h)	15	0.74466	0.10512	0.5119	0.76024	0.8632
	MRT (h)	15	1.1555	0.2693	0.827	1.0985	2.008
	CL/F (L/h)	15	56.86860	39.45977	21.9596	44.66780	159.2736
	V_z/F (L)	15	82.59742	66.21775	26.7018	67.97028	223.3865

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.7-3

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.1.1 肺高血圧症の有無および臨床分類

MD711201 試験における C_{max} および AUC_{last} について、健康成人を対象とした試験（MD711101 試験、PAH 申請時の CTD2.7.2.2.1.1 項参照）および PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験、PAH 申請時の CTD2.7.2.2.2.1 項参照）と比較した。MD711201 試験、MD711101 試験および MD711102 試験（以下同順）では、治験薬の 1 回あたりの投与量がそれぞれ 7～12 吸入（42～72 μg）、3 または 6 吸入（18 または 36 μg）および 4～9 吸入（24～54 μg）と異なったことから、被験者ごとに治験薬の 1 回あたりの投与量で補正を行い、表 2.7.2-4 に示した。

C_{max} の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 28.12 ± 15.09 pg/mL/μg、23.92 ± 4.34 pg/mL/μg および 22.13 ± 11.66 pg/mL/μg、AUC_{last} の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 27.18 ± 22.36 h·pg/mL/μg、18.64 ± 4.46 h·pg/mL/μg および 20.43 ± 10.87 h·pg/mL/μg であり、C_{max}、AUC_{last} ともに、MD711101 試験および MD711102 試験と比較して、MD711201 試験で高値を示したものの、C_{max} については各試験間での数値はバラツキの範囲内と考えられた。

AUC_{last} については、2.7.2.2.1.1 項で述べた通り 10 吸入（60 μg）の被験者において、投与後 240 分に血漿中トレプロスチニル濃度の上昇が認められ、AUC_{last} が 6108.9 h·pg/mL と高値を示したことから、当該被験者を除外したところ、MD711201 試験における C_{max} および AUC_{last} の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 26.39 ± 13.59 pg/mL/μg および 22.79 ± 12.75 h·pg/mL/μg であり、AUC_{last} についても、各試験間での数値はバラツキの範囲内と考えられた。

以上より、MD-711 を投与したときの薬物動態は、MD711201 試験、MD711101 試験および MD711102 試験で大きく異ならず、肺高血圧症の有無および臨床分類の違いによって、MD-711 を投与したときの薬物動態は大きく異ならないと考えられた。

表 2.7.2-4 MD711201 試験、MD711101 試験および MD711102 試験における C_{max} および AUC_{last} の比較（治験薬の 1 回あたりの投与量による補正）
（薬物動態解析対象集団）

対象	試験番号	評価項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者	MD711201 試験	C_{max}(pg/mL/μg)	18	28.12	15.09	5.3	16.53	30.63	36.94	57.5
		AUC_{last}(h·pg/mL/μg)	18	27.18	22.36	6.0	12.61	23.05	35.47	101.8
健康被験者	MD711101 試験	C_{max}(pg/mL/μg)	12	23.92	4.34	17.3	20.08	23.89	26.24	33.9
		AUC_{last}(h·pg/mL/μg)	12	18.64	4.46	13.1	15.13	18.48	20.45	29.3
肺動脈性肺高血圧症患者	MD711102 試験	C_{max}(pg/mL/μg)	17	22.13	11.66	4.4	13.35	24.26	28.89	50.6
		AUC_{last}(h·pg/mL/μg)	17	20.43	10.87	4.2	14.88	16.94	26.51	39.7

治験薬の 1 回あたりの投与量補正式：C_{max} または AUC_{last} ÷ 治験薬の 1 回あたりの投与量(μg)

2.7.2.3.1.2 民族

健康成人に MD-711 を投与したときの薬物動態については、MD711101 試験および海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）の成績に基づき評価済みである（PAH 申請時の CTD2.7.2.3.1 項参照）。MD711101 試験および LRX-TRIUMPH BA.001 試験において、健康成人に MD-711 3 吸入（18 μg）または 6 吸入（36 μg）を単回投与したときの C_{max} および AUC_{last}（いずれも体重 60 kg 換算）は大きく異ならず、健康成人に MD-711 を投与したときの薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた。

PAH 患者に MD-711 を投与したときの薬物動態については、MD711102 試験および海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）の成績に基づき評価済みである（PAH 申請時の CTD2.7.2.3.2 項参照）。MD711102 試験および RIN-PH-402 試験において、PAH 患者に MD-711 9 吸入（54 μg）を投与したときの C_{max} および AUC_{last} は、RIN-PH-402 試験と比較して MD711102 試験で低値であったものの、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 MD-711 を投与したときの薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた。

海外において間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に MD-711 を投与したときの薬物動態を検討した臨床試験は実施していないものの、MD-711 を投与したときの薬物動態は、健康成人、PAH 患者ともに、国内外で大きく異ならないと考えられたこと、2.7.2.3.1.1 項で述べた通り肺高血圧症の有無および臨床分類の違いによって大きく異ならないと考えられたことから、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に MD-711 を投与したときの薬物動態も国内外で大きく異ならないと考えた。

2.7.2.4 特別な試験

該当資料なし。

2.7.2.5 付録

該当資料なし。