

ケアロード LA 錠 60 μ g*
ベラサス LA 錠 60 μ g*

医薬品製造販売承認申請資料

C T D 第 2 部

CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の 概要

東レ株式会社
科研製薬株式会社

*新薬承認情報提供時に置き換え

用語及び略語一覧

用語及び略語	説明
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
AUC _{0-t}	t 時間までの AUC (AUC from time 0 to t)
BA	生物学的利用率 (bioavailability)
BPS	ベラプロストナトリウム (beraprost sodium)
BPS-314 <i>d</i>	ベラプロストナトリウムを構成する光学異性体の一つ (ベラプロストナトリウム活性体)
BPS-314 <i>l</i>	ベラプロストナトリウムを構成する光学異性体の一つ
BPS-315 <i>d</i>	ベラプロストナトリウムを構成する光学異性体の一つ
BPS-315 <i>l</i>	ベラプロストナトリウムを構成する光学異性体の一つ
C _{max}	最高血漿中濃度 (maximum plasma concentration)
C _{min}	最低血漿中濃度 (minimum plasma concentration)
<i>d</i> ₆ -BPS	血中・尿中濃度測定時の内部標準物質
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
GC-MS	ガスクロマトグラフ/質量分析 (gas chromatography mass spectrometry)
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry)
MRT	平均滞留時間 (mean residence time)
MRT _{0-t}	t 時間までの MRT (MRT from time 0 to t)
PEO	ポリエチレンオキシド 5000K (polyethylene oxide 5000K)
PGI ₂	プロスタグランジン I ₂ (prostaglandin I ₂)
PBS	リン酸緩衝生理食塩水 (phosphate buffered saline)
PK	薬物動態学 (pharmacokinetics)
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (time of maximum plasma concentration)
TRK-100	BPS を有効成分とする速放性製剤 (BPS 速放錠)
TRK-100STP	BPS を有効成分とする徐放性製剤
VRT	MRT の分散 (variance of MRT)

目 次

2.7.1	生物薬剤学及び関連する分析法の概要.....	7
2.7.1.1	背景及び概観.....	7
2.7.1.2	個々の試験結果の要約.....	11
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	18
2.7.1.4	付録.....	21
2.7.1.5	参考文献.....	22

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

(1) 製剤の開発経緯

ベラプロストナトリウム (BPS) は4種の光学異性体 (BPS-314*d*、BPS-314*l*、BPS-315*d*、BPS-315*l*) の混合物であり、BPS の薬理作用は主に BPS-314*d* に由来すると考えられるため、本剤の開発にあたっては BPS および BPS-314*d* の血漿中ならびに尿中濃度を高感度に分析可能な測定法を新たに開発した。

本剤の開発にあたっては、BPS 速放錠との比較試験および食事の影響試験を実施し (表 2.7.1-1)、持続性および生物学的利用率 (BA) の評価を行った。なお、本剤の開発時の臨床試験では初回に実施した製剤スクリーニング単回投与試験 (試験 S100STP01、5.3.3.1-1 項参照) 以降の、製剤の処方および基本製造方法の変更は行っていない (表 2.7.1-2)。

本項の試験を含む、開発過程で行われた臨床試験に使われた治験薬のロット対応表、およびその溶出試験結果を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-1: 当該試験一覧

治験の種類	投与期間	治験実施 計画書番号	主要目的	用法・用量	対照薬	例数
第 I 相試験	単回経口投与	100PIS01	TRK-100 との 比較	120 µg	TRK-100	12 例
第 I 相試験	7 日間反復 経口投与	100PIS03	TRK-100 との 比較	240 µg 分 2	TRK-100	12 例
第 I 相試験	単回経口投与	100PIS02	食事の影響の 検討	120 µg, 180 µg	なし	各 12 例

表 2.7.1-2: TRK-100STP 開発製剤の処方

成分	TRK-100STP	
	組成比(%)	1錠中含量(mg)
BPS	0.05	0.06
PEO		
マクロゴール 6000		
L-グルタミン酸		
ステアリン酸マグネシウム		
合 計	100.00	120.00

表 2.7.1-3: 臨床試験で用いた TRK-100STP 治験薬のロット、製造条件および溶出試験結果一覧 (3.2.P.5.4 ロット分析 の項参照)

ロット番号		A-702	C-01181	C-01281	C-01101	C-01131	C-01141
含量 (µg)		60	60	90	60	60	60
原薬ロット		BPS611	BPS611	BPS611	BPS628	BPS631	BPS641
処方 1錠中配合量 (mg/錠)	BPS PEO マクロゴール6000 L-グルタミン酸 ステアリン酸マグネシウム	0.06	0.06	0.09	0.06	0.06	0.06
	錠剤径、重量	φ 7mm、120mg	φ 7mm、120mg	φ 7mm、120mg	φ 7mm、120mg	φ 7mm、120mg	φ 7mm、120mg
製造場所		東レ (株) ※1	東レ (株) ※1	東レ (株) ※1	東レ (株) ※1	東レ (株) ※1	東レ (株) ※2
用途		製剤スクリーニング試験	第1相臨床試験、 臨床薬理試験	第1相臨床試験、 臨床薬理試験	第1相臨床試験	第2相臨床試験	第2相臨床試験
治験管理番号		S100STP01	100PIS01/100PIS02 100PIS03/100PIS06	100PIS02/100PIS05	100PIS07	100PIS01	100PIS01/100CRS01 /100PIS02
試験項目	試験方法	規格					
溶出性	溶出試験法 ※3	3時間の平均溶出率: 15-35%	2%	2%	2%	2%	2%
		6時間の平均溶出率: 42-62%	2%	2%	2%	2%	2%
		10時間の平均溶出率: 72%以上	2%	2%	2%	2%	2%

※1東レ (株) 三島工場 医薬技術部

※2東レ (株) 三島工場 医薬技術部/医薬品生産部

※3試験条件: バドル法、回転数100rpm、試験液水、試験液500mL

(2) 分析法の概要

臨床試験において薬物の血漿中および尿中濃度の測定に用いた分析法の一覧を表 2.7.1-4 に示す。血漿 1 mL または尿 1 mL に内部標準物質として [REDACTED] を加えて測定試料とした。BPS の測定には [REDACTED]

[REDACTED] した後、[REDACTED] で BPS および BPS-314d を溶出した。溶出液を窒素気流下で濃縮乾固し、これを [REDACTED] に再溶解して、製剤スクリーニング単回投与試験 (試験 S100STP01、5.3.3.1-1 項参照) においては GC-MS 法、その他の試験においては LC-MS/MS 法で測定した。用いた測定法のバリデーション結果を表 2.7.1-5 に示す。その定量限界は、GC-MS 法では BPS-314d について血漿で 2.1 pg/mL であり、LC-MS/MS 法では BPS、BPS-314d ともに血漿が 5 pg/mL、尿が 20 pg/mL であった。ただし、GC-MS 法を用いて血漿中 BPS-314d 濃度を測定した製剤スクリーニング単回投与試験 (試験 S100STP01、5.3.3.1-1 項参照) においては、定量限界を 5 pg/ml と設定した。

表 2.7.1-4: 薬物濃度分析法の一覧

試験	対象試料	測定対象
製剤スクリーニング単回投与試験 (試験 S100STP01、5.3.3.1-1 項参照)	血漿	BPS-314d
単回投与試験 (試験 100PIS01、5.3.3.1-2 項参照)	血漿、尿	BPS
食事の影響に関する単回投与試験 (試験 100PIS02、5.3.3.1-3 項参照)		
反復投与試験 (1 日 2 回投与) (試験 100PIS03、5.3.3.1-4 項参照)		
血小板凝集抑制作用に関する単回投与試験 (試験 100PIS05、5.3.3.1-5 項参照)		
血小板凝集抑制作用に関するブラセボとの比較 単回投与試験 (試験 100PIS06、5.3.3.1-6 項参照)	血漿	BPS-314d
反復投与試験 (1 日 3 回投与) (試験 100PIS07、5.3.3.1-7 項参照)		

表 2.7.1-5: 分析法バリデーション一覧

試験番号	K302270 (5.3.1.4-1 項参照)	KPTK/T98/07010 (5.3.1.4-2 項参照)	KPTK/T98/07020 (5.3.1.4-3 項参照)	KPTK/T98/07030 (5.3.1.4-4 項参照)	KPTK/T98/07040 (5.3.1.4-5 項参照)	
生体試料 (容量)	血漿 (1 mL)	血漿 (1 mL)	尿 (1 mL)	血漿 (1 mL)	尿 (1 mL)	
測定対象	BPS-314d	BPS		BPS-314d		
測定機器	GC-MS	LC-MS/MS				
選択性	妨害ピークあり	測定系を妨害する物質の影響なし				
定量範囲 (pg/mL)	2.1～210.8 R = 0.999	5～500 r ≧ 0.995	20～2000 r ≧ 0.995	5～100 r ≧ 0.995	20～500 r ≧ 0.995	
日内変動	真度 (%)	-3.8～25.9	-15.5～-2.1	2.6～15.9	-0.5～4.1	4.7～12.9
	精度 (%)	1.5～7.6	2.8～4.8	3.8～5.6	1.4～15.6	0.7～5.6
日間変動	真度 (%)	N.T.	-7.6～-0.1	2.2～17.4	0.0～18.1	4.3～12.6
	精度 (%)	3.4～7.3	4.7～7.9	2.0～4.9	1.3～12.9	1.8～3.8
回収率 (%)	N.T. ^a	71.7～113.2	65.4～76.2	89.1～119.8	89.5～102.7	
凍結融解	凍結融解(回)	2				
安定性	変動率 (%)	N.T. ^a	-7.2～9.8	-4.6～8.0	-4.8～5.9	-14.6～-9.3
実測試料	保存条件	-	10℃、24～96 時間	10℃、24～48 時間		
	変動率 (%)	N.T. ^a	-14.7～-0.8	-14.4～3.0	-5.2～5.7	-0.9～3.3

a: N.T.は未試験

(3) 生物薬剤学的試験

生物薬剤学的試験として、本剤と BPS 速放錠の比較試験である単回投与試験（試験 100P1S01、5.3.3.1-2 項参照）および反復投与試験（1 日 2 回投与）（試験 100P1S03、5.3.3.1-4 項参照）ならびに食事の影響に関する単回投与試験（試験 100P1S02、5.3.3.1-3 項参照）を実施した。これらの試験は健康成人男子を対象とし、クロスオーバー法で実施した。本デザインは「徐放性製剤（経口製剤）の設計および評価に関するガイドライン」¹⁾および同解説²⁾を参考に、個体差を消去し、感度の高い推定を行うために採用した。結果は 2.7.1.2 項に記載した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

(1) 単回投与試験

（試験 100P1S01、添付資料 5.3.3.1-2）

健康成人男子を対象として、空腹時単回投与クロスオーバー法で本剤（120 μ g）と BPS 速放錠（40 μ g）の薬物動態を、血漿中 BPS ならびに BPS-314d 濃度を指標に比較した。その結果、両血漿中濃度推移において、本剤 120 μ g 投与は、BPS 速放錠 40 μ g 投与の C_{max} を下回ることが確認された（表 2.7.1-6）。また、持続化の指標となる MRT は、BPS-314d では BPS 速放錠に比べ約 9 倍長くなり、本剤は BPS が徐放化することにより、血中濃度が持続できることが確認された。一方、BPS 速放錠に対する本剤の相対的生物学的利用率（BA）は、最終採血時点までの血漿中 BPS 濃度から算出すると 62.9%、血漿中 BPS-314d 濃度から算出すると 49.1%となり、徐放化により相対的 BA が低下する傾向を示した。

以上の結果より、空腹時投与における本剤の徐放性が確認された。

表 2.7.1-6: 単回投与時の血漿中 BPS および BPS-314d の PK パラメータ

製剤	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	解析時間 (hr)	AUC (pg·hr/mL)	MRT (hr)	VRT (hr ²)
BPS						
TRK-100STP (120 μ g)	97.1 $\pm$ 30.8	4.7 $\pm$ 4.2	0~24 0~48	1119 $\pm$ 384 1352 $\pm$ 402	9.7 $\pm$ 0.9 12.6 $\pm$ 2.0	38.6 $\pm$ 6.8 75.4 $\pm$ 37.7
TRK-100 (40 μ g)	485.6 $\pm$ 184.2	0.5 $\pm$ 0.3	0~24	717 $\pm$ 269	2.5 $\pm$ 0.5	11.1 $\pm$ 4.1
BPS-314d						
TRK-100STP (120 μ g)	27.7 $\pm$ 10.3	3.3 $\pm$ 3.5	0~24 0~48	234 $\pm$ 90 234 $\pm$ 90	7.7 $\pm$ 1.3 7.7 $\pm$ 1.3	24.0 $\pm$ 9.9 24.0 $\pm$ 9.9
TRK-100 (40 μ g)	184.3 $\pm$ 81.3	0.5 $\pm$ 0.3	0~24	159 $\pm$ 51	0.9 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.2

平均値 $\pm$ 標準偏差

BPS の尿中排泄は、BPS 速放錠投与後では 4 時間までにほとんど終了し、48 時間までの累積尿中排泄率は 0.926%であった。一方、本剤の投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は 0.653%であり、BPS 速放錠投与後に比べて有意に少なかった（ $p=0.0278$ ）。

BPS-314d の尿中排泄は、BPS と同様、BPS 速放錠投与後では投与後 4 時間までにほとんど終了

し、投与後 48 時間の累積尿中排泄率は 0.836%であった。本剤投与後では 48 時間の累積尿中排泄率は 0.593%と、BPS 速放錠投与後に比べて有意に少なかった ($p=0.0054$)。

(2) 反復投与試験 (1 日 2 回投与)

(試験 100P1S03、添付資料 5.3.3.1-4)

健康成人男子を対象として、本剤 1 回 120 μg 、1 日 2 回 7 日間食後反復投与時の薬物動態と、BPS 速放錠 1 回 40 μg 、1 日 3 回 7 日間食後反復投与時の薬物動態をクロスオーバー法にて比較した (表 2.7.1-7)。本剤の BPS 速放錠に対する相対的 BA は、血漿中 BPS 濃度から算出した場合は初回投与時で 59.1%、投与 7 日目で 75.9%、血漿中 BPS-314d 濃度から算出した場合は初回投与時で 67.6%、投与 7 日目で 68.8%であった。本剤投与開始後の血漿中 BPS-314d 濃度は投与 2 日目には定常状態に達し蓄積性は認められなかった。本剤投与 7 日目の $C_{\max}$ および $C_{\min}$ は、本剤 120 μg を食後に単回投与した試験 (試験 100P1S02、5.3.3.1-3 項参照) の結果から求めたシミュレーションの予測範囲内であり、反復投与により本剤の体内動態は変動しないことが示唆された。本剤投与群の 7 日目の $C_{\max}$ は BPS 速放錠群に比べて有意に低く、 $C_{\max}$ と $C_{\min}$ の差は有意に小さかった。

以上の結果、本剤は食後反復投与においても蓄積性を認めず、BPS 速放錠に対して徐放性が確認された。

表 2.7.1-7: 反復投与時の BPS および BPS-314d の PK パラメータ

投与日	製剤	$C_{\max}$ (pg/mL)	$C_{\min}$ (pg/mL)	AUC_{0-t}^a (pg·hr/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}/C_{\min}$	$C_{\max}-C_{\min}$
BPS							
1	TRK-100STP	170.4 ± 63.1	34.9 ± 23.1	810 ± 295	4.2 ± 2.6	7.2 ± 4.9	135.6 ± 63.1
	TRK-100	228.4 ± 94.6	9.0 ± 7.5	462 ± 144	1.3 ± 0.6	15.8 ± 10.2	219.4 ± 98.4
7	TRK-100STP	214.7 ± 89.1	68.4 ± 39.6	1225 ± 344	3.0 ± 1.0	3.7 ± 1.9	146.4 ± 82.0
	TRK-100	242.2 ± 81.4	14.9 ± 6.7	550 ± 148	1.2 ± 0.5	18.6 ± 7.3	227.3 ± 79.0
BPS-314d							
1	TRK-100STP	46.7 ± 17.7	5.7 ± 5.5	190 ± 84	3.2 ± 1.0	5.7 ± 2.2	41.1 ± 18.1
	TRK-100	67.6 ± 32.8	0.0 ± 0.0	105 ± 38	1.3 ± 0.6	—	67.6 ± 32.8
7	TRK-100STP	45.3 ± 18.0	7.1 ± 7.1	221 ± 51	3.0 ± 1.0	4.8 ± 3.1	38.2 ± 19.7
	TRK-100	66.7 ± 24.8	0.0 ± 0.0	115 ± 35	1.1 ± 0.5	—	66.7 ± 24.8

平均値 ± 標準偏差

$C_{\min}$ は、1 日目については 2 回目投与前、7 日目については 7 日目投与前の値を示す。

a : AUC_{0-t} は、TRK-100STP 投与時については AUC_{0-12hr} 、TRK-100 投与時については AUC_{0-6hr} を示す。