

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 10

目 次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

目 次 2

表 目 次 3

略号と用語の定義 4

1 背景及び概観 5

1.1 ヒト血漿中濃度測定法 5

1.1.1 フェキソフェナジン 5

1.1.2 プソイドエフェドリン 5

2 個々の試験結果の要約 6

2.1 バイオアベイラビリティ試験 6

2.1.1 国内相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験） 6

3 全試験を通しての結果の比較と解析 8

4 付録 9

表 目 次

表 1 - 生物薬剤学試験の一覧表.....	6
表 2 - 定常状態における FEX/PSE 配合錠のアレグラ錠に対する フェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ	7
表 3 - バイオアベイラビリティ試験の要約（BDR11250, 初回投与後）	9
表 4 - バイオアベイラビリティ試験の要約（BDR11250, 投与開始 5 日目最終投与後）	10

略号と用語の定義

略語	英語（フルスペル）：日本語
CL_{ss}/F	Oral clearance at steady state：定常状態における見かけの全身クリアランス
CV	Coefficient of variation：変動係数
FEX	Fexofenadine hydrochloride：フェキソフェナジン塩酸塩
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計
MRT	Mean residence time：定常状態における平均滞留時間
PSE	Pseudoephedrine hydrochloride：塩酸プソイドエフェドリン
$t_{1/2z}$	Half-life at terminal phase：終末相における消失半減期
V_z/F	Oral volume of distribution associated with terminal phase：終末相における見かけの分布容積

1 背景及び概観

開発に際して臨床試験に用いた製剤は、有効成分としてフェキソフェナジン塩酸塩（FEX）及び塩酸プソイドエフェドリン（PSE）を各 1 錠中にそれぞれ 60 mg 及び 60 mg（FEX60/PSE60 配合錠）、並びに 30 mg 及び 60 mg（FEX30/PSE60 配合錠）を含む配合剤であり、海外で既に市販されている 1 日 2 回製剤 Allegra-D12（FEX60 mg、PSE120 mg を含有する配合錠）の製剤技術を基にして、錠剤中の賦形剤の量を変えてプソイドエフェドリンの配合割合が 10%以下になるよう製造した FEX（速放）と PSE（徐放）を含有する製剤である。FEX60/PSE60 配合錠は 1 回 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）1 日 2 回投与用として、また、FEX30/PSE60 配合錠は 1 回 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）1 日 2 回投与用として製造され、国内臨床試験に用いられた。このうち、FEX30/PSE60 配合錠が本申請製剤ディレグラ配合錠である。

医薬品医療機器総合機構との医薬品第 I 相試験開始前相談で得られた助言を参考に、日本人健康成人男性を対象として FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復投与したときのアレグラ錠 60mg（本邦での市販錠）に対するフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティを検討する試験（BDR11250 試験）を実施した。

1.1 ヒト血漿中濃度測定法

1.1.1 フェキソフェナジン

健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）及び食事の影響試験（ALI11251 試験）における血漿中フェキソフェナジン濃度は、バリデートされた方法により測定した。固相抽出法を用いてヒト血漿 50 μ L からフェキソフェナジンを抽出し、LC-MS/MS に注入した。定量範囲は 0.500～500 ng/mL であり、真度（mean % difference）は 0.62%～5.92%、精度（CV%）は 2.50%～6.64%であった（[Module4.2.2.1-1]）。

1.1.2 プソイドエフェドリン

健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）及び食事の影響試験（ALI11251 試験）における血漿中プソイドエフェドリン濃度は、バリデートされた方法により測定した。固相抽出法を用いてヒト血漿 50 μ L からプソイドエフェドリンを抽出し、LC-MS/MS に注入した。定量範囲は 3.00～750 ng/mL であり、真度（mean % difference）は-0.40%～7.58%、精度（CV%）は 2.89%～13.44%であった（[Module4.2.2.1-2]）。

2 個々の試験結果の要約

2.1 バイオアベイラビリティ試験

2.1.1 国内相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）

日本人健康成人男性被験者を対象とした BDR11250 試験は、2 コホートから成る。コホート 1 ではアレグラ錠 60 mg 1 錠と FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）、コホート 2 ではアレグラ錠 60 mg 1 錠と FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）をクロスオーバー法により空腹時に 1 日 2 回 5 日間反復投与し、アレグラ錠 60 mg 投与時に対する FEX/PSE 配合錠投与時の血漿中フェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティを検討した。

表 1 - 生物薬剤学試験の一覧表

試験番号 [添付資料番号]	目的	試験デザイン	投与量 投与方法・期間	被験者数	対象	実施国 実施期間
BDR11250 第 I 相 [Module5.3.1.2] 評価資料	相 対 的 バ イ オ ア ベ イ ラ ビ リ ティ 安全性	二重盲検 ランダム化 2 期クロスオ ーバー試験	試験製剤： FEX60 mg / PSE 60 mg FEX60 mg / PSE120 mg 標準製剤：FEX 60 mg 経口投与、1 日 2 回、5 日間	計 54	20 歳 - 45 歳 健康成人	日本 ■■■■~ ■■■■

FEX：フェキソフェナジン塩酸塩, PSE：塩酸ブソイドエフェドリン

その結果、FEX60/PSE60 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）のアレグラ錠 60 mg に対する C_{max} 及び AUC_{0-12} の比の 90%両側信頼区間（点推定値）は、それぞれ C_{max} が 0.88~1.05 (0.96)、 AUC_{0-12} が 0.89~1.03 (0.96) であり、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）のアレグラ錠 60 mg に対する C_{max} 及び AUC_{0-12} の比の 90%両側信頼区間（点推定値）は、それぞれ C_{max} が 0.95~1.32 (1.12)、 AUC_{0-12} が 0.97~1.24 (1.10) であった。以上の結果から、FEX60/PSE60 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）及び FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）反復投与時の定常状態におけるフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティはアレグラ錠 60 mg と同様であった（表 2）。

表 2 - 定常状態における FEX/PSE 配合錠のアレグラ錠に対する
フェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ

	B/A		C/A	
	点推定値	90%信頼区間	点推定値	90%信頼区間
C_{\max}	0.96	0.88 – 1.05	1.12	0.95 – 1.32
AUC_{0-12}	0.96	0.89 – 1.03	1.10	0.97 – 1.24

A : アレグラ錠 60 mg 1 回 1 錠 1 日 2 回 5 日間反復投与

B : FEX60/PSE60 配合錠 1 回 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 1 日 2 回 5 日間反復投与

C : FEX30/PSE60 配合錠 1 回 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) 1 日 2 回 5 日間反復投与

3 全試験を通しての結果の比較と解析

日本人健康男性被験者に、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したときの定常状態におけるフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは、アレグラ錠 60 mg 反復投与時と同様であったことから、FEX/PSE 配合錠とアレグラ錠のバイオアベイラビリティには差がないことが示された。

4 付録

表 3 - バイオアベイラビリティ試験の要約（BDR11250, 初回投与後）

試験番号 (実施国)	試験の 目的	試験 デザイン	対象 被験者 被験者数 年齢範囲	製剤 [Batch No.] 投与経路	分析対象	コホート 用量	パラメータの算術平均（標準偏差） t_{max} については中央値（最小 - 最大）			[添付資料番号]
							C_{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	
BDR11250 (日本)	相対的バイオア ベイラビリティ 試験 安全性	二重盲検 ランダム化 2期クロス オーバー 反復投与	健康 被験者 男性 54 名 20-45 歳	FEX60 [] プラセボ-FC 錠 [] FEX60/PSE60 配合錠 [] FEX30/PSE60 配合錠 [] プラセボ -FDC 錠 [] 空腹時 反復経口投与	フェキソ フェナジ ン	Cohort1 FEX60 mg	224 (91.6)	1240 (435)	2.50 (0.50-4.00)	[Module5.3.1.2]
						Cohort1 FEX60 mg / PSE60 mg	218 (102)	1230 (388)	2.00 (1.00-6.00)	
						Cohort2 FEX60 mg	207 (92.5)	1120 (345)	2.00 (1.00-6.00)	
						Cohort2 FEX60 mg / PSE120 mg	315 (126)	1690 (580)	1.75 (1.00-5.00)	
				プソイド エフェド リン		Cohort1 FEX60 mg / PSE60 mg	119 (17.0)	1090 (165)	5.00 (2.50-8.00)	
						Cohort2 FEX60 mg / PSE120 mg	251 (34.7)	2240 (339)	5.00 (3.00-6.00)	

プラセボ-FC 錠：プラセボ-フィルムコート錠

プラセボ-FDC 錠：プラセボ-配合錠

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ディレグラ配合錠

表 4 -バイオアベイラビリティ試験の要約 (BDR11250, 投与開始 5 日目最終投与後)

試験番号 (実施国)	試験の 目的	試験 デザイン	対象 被験者 被験 者数 年齢 範囲	製剤 投与経路 [Batch No.]	分析 対象	コホート 用量	パラメータの算術平均 (標準偏差) t_{\max} については中央値 (最小 - 最大)							幾何平均の 比の 点推定値 [90%CI] (配合錠/ Allegra)	添 付 資 料 番 号
							C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	t_{\max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)	MRT (h)	CL_{ss}/F (mL/h)	V_z/F (mL)		
BDR11250 (日本)	相対的 バイオ アベ イリ ティ 試験 安全性	二重盲検 ランダム化 2 期 クロス オーバー 反復投与	健康 被験者 男性 54 名 20-45 歳	FEX60 [] プラセボ -FC 錠 [] FEX60/PSE60 配合錠 [] FEX30/PSE60 配合錠 [] プラセボ -FDC 錠 []	フェ キソ フェ ナジ ン	Cohort1 FEX60 mg	266 (104)	1490 (419)	1.50 (1.00 - 4.00)	15.1 (8.43)	10.3 (2.83)	43300 (12300)	964000 (663000)	C_{\max} 0.96 [0.88-1.05]	[Mo dule 5.3. 1.2]
						Cohort1 FEX60 mg/ PSE60 mg	259 (120)	1450 (472)	1.50 (1.00 - 4.02)	15.6 (10.2)	10.5 (2.92)	46100 (17300)	1090000 (1030000)	AUC_{0-12} 0.96 [0.89-1.03]	
						Cohort2 FEX60 mg	286 (133)	1610 (589)	1.50 (1.00 - 4.00)	15.3 (10.7)	10.3 (2.63)	41700 (13700)	877000 (581000)	C_{\max} 1.12 [0.95-1.32]	
						Cohort2 FEX60 mg/ PSE120 mg	328 (148)	1790 (613)	1.75 (1.00 - 4.00)	18.4 (8.58)	10.0 (3.00)	37600 (12900)	1020000 (713000)	AUC_{0-12} 1.10 [0.97-1.24]	
				空腹時 反復経口投与	プソ イド エフ ェド リン	Cohort1 FEX60 mg/ PSE60 mg	186 (38.0)	1780 (408)	5.00 (2.50 - 5.00)	6.76 (1.70)	12.9 (1.66)	35400 (8060)	332000 (53100)	-	
						Cohort2 FEX60 mg/ PSE120 mg	371 (64.0)	3500 (655)	5.00 (2.50 - 6.02)	6.39 (1.40)	12.7 (1.43)	35400 (6300)	323000 (79200)	-	

プラセボ-FC 錠：プラセボ-フィルムコート錠

プラセボ-FDC 錠：プラセボ-配合錠