メサラジン
リアルダ錠 1200 mg

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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概略 5
2.7.1.1 背景および概観 5
2.7.1.1.1 製剤開発過程 5
2.7.1.1.2 生物薬剤学に関連する試験の概要 6
2.7.1.1.3 分析方法の概要 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1 In Vitro 溶出試験 9
2.7.1.2.2 5-ASA の薬物動態と溶出速度の相関 9
2.7.1.2.3 本剤の消化管通過時間および崩壊 11
2.7.1.2.4 食事の影響 16
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.1.3.1 5-ASA の薬物動態と溶出速度の相関 21
2.7.1.3.2 本剤の消化管通過時間および崩壊 21
2.7.1.3.3 食事の影響 21

表一覧

表 2.7.1-1　国内および海外臨床試験で使用した本剤の製造バッチおよびロット 6
表 2.7.1-2　生物薬剤学の評価に用いた試験の一覧（評価資料） 7
表 2.7.1-3　生物薬剤学の評価に用いた試験の一覧（参考資料） 7
表 2.7.1-4　各試料中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度測定 9
表 2.7.1-5　国内臨床試験で使用した製剤の溶出試験結果（溶出率（%）） 9
表 2.7.1-6　各製剤の 5-ASA の溶出率（%） 10
表 2.7.1-7　各製剤における 5-ASA の薬物動態パラメータ 10
表 2.7.1-8　剤型 A および B の大腸各部位での存在時間 12
表 2.7.1-9　本剤および Asacol®錠の消化管通過時間 14
表 2.7.1-10　^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol の錠剤崩壊の要約 14
表 2.7.1-11　錠剤崩壊の部位 14
表 2.7.1-12　本剤群および Asacol®錠群の薬物動態パラメータの要約 15
表 2.7.1-13　本剤群および Asacol®錠群の全身および結腸の各部位における 5-ASA および Ac-5-ASA の合計濃度の AUC 16
表 2.7.1-14　本剤の空腹時単回経口投与後および食後反復経口投与初回投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ 18
表 2.7.1-15　本剤の空腹時および食後単回経口投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ 20

図一覧

図 2.7.1-1　剤型 A および剤型 B の pH7.2 における溶出プロファイル 11
図 2.7.1-2　本剤投与後の大腸におけるシンチグラム 12
図 2.7.1-3　本剤および Asacol®錠投与後のシンチグラム（被験者番号 3） 13
図 2.7.1-4　本剤群および Asacol®錠群の 5-ASA または Ac-5-ASA の血漿中濃度推移 15
図 2.7.1-5　本剤の空腹時単回経口投与後および食後反復経口投与初回投与後における 17
図 2.7.1-6　本剤の空腹時単回経口投与後における 5-ASA の血漿中濃度推移 19
図 2.7.1-7　本剤の空腹時および食後単回経口投与後における 5-ASA の血漿中濃度推移 20

略号一覧

略号	内容
5-ASA	5-アミノサリチル酸
Ac-5-ASA	N-アセチル-5-アミノサリチル酸
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-8}	投与後 8 時間までの AUC
AUC_{0-24}	投与後 24 時間までの AUC
AUC_{0-96}	投与後 96 時間までの AUC
AUC_{0-t}	投与後血漿中濃度が最後に定量下限であった測定時点までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	投与後無限大時間までの AUC
AUC_{8-36}	投与後 8 時間から 36 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-med tmax}}$	空腹時における t_{max} 中央値までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
CV	変動係数
%Dose Absorbed	経口吸収率
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計
MR_{AUC}	5-ASA の AUC に対する Ac-5-ASA の AUC の比
$MR_{AUC0-24}$	投与後 24 時間までの 5-ASA の AUC に対する Ac-5-ASA の AUC の比
MR_{Cmax}	5-ASA の C_{max} に対する Ac-5-ASA の C_{max} の比
$t_{1/2}$	消失半減期
$t_{25\%}$	AUC_{0-t} の 25%に到達した時間
t_{lag}	投与後最初に血漿中に薬物が定量されるまでの時間（定量値が得られた時点のひとつ前の時点）
t_{last}	血漿中濃度を最後に測定した時間
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$\sum Xu_{0-24}$	投与後 24 時間までの累積尿中排泄量
$\%\sum Xu_{0-24}$	投与後 24 時間までの累積尿中排泄率
$\%\sum Xu_{0-72}$	投与後 72 時間までの累積尿中排泄率
$\%\sum Xu_{ss}$	定常状態における累積尿中排泄率

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概略

2.7.1.1　背景および概観

2.7.1.1.1　製剤開発過程

本剤は、1 錠中に 1200 mg の 5-ASA を含有する経口製剤であり、5-ASA を含有する素錠部に、pH 約 7 の環境下で溶解する高分子フィルム（[redacted]）によるコーティングを施し、胃内および小腸付近での 5-ASA の放出を抑制するよう設計されている。さらに、素錠部の 5-ASA は親油性基剤および親水性基剤からなるマトリックス中に分散されており、製剤が大腸へと移行していくことに伴い、高分子フィルムが溶解して素錠部が腸液にさらされると、親水性基剤が膨潤するとともに親油性基剤が腸液の素錠部内部への浸水を抑制することで、5-ASA が徐々に消化管内に放出されるように設計されている。この製剤設計により、本剤は 5-ASA を大腸特異的に送達するとともに、大腸全域に持続的に放出することが可能である。

海外での製剤検討の経緯および in vitro の溶出試験の方法は、2.3.P.2 項および 2.3.P.5 項に示した。

国内で実施した 4 つの臨床試験（MD090111N11 試験、MD090111U31 試験、MD090111U32 試験および MD090111U33 試験）で使用した治験製剤および国内申請予定製剤は、海外市販製剤と同一処方の製剤を用いた。また、国内申請製剤の溶出試験は、海外市販製剤と同一の規格及び試験方法を設定した。すなわち、試験方法としてパドル法を用い、pH[redacted] の試験液で[redacted] 時間、続いて pH[redacted] の試験液で[redacted] 時間試験した際の溶出率はそれぞれ[redacted]%以下、さらに pH[redacted] の試験液における[redacted]、[redacted] および[redacted] 時間での溶出率は、それぞれ[redacted]%以下、[redacted]%以上[redacted]%以下および[redacted]%以上とした。なお、国内申請製剤の規格としては、2.3.P.5 項に示す通り、溶出試験の他、性状、確認試験、純度試験（類縁物質・[redacted]）、製剤均一性および含量を設定した。国内で実施した 4 つの臨床試験の治験製剤は、いずれも国内申請予定製剤の規格に適合していた。

国内および海外臨床試験で用いた治験製剤の製剤バッチおよびロットを表 2.7.1-1 に示した。

表 2.7.1-1　国内および海外臨床試験で使用した本剤の製造バッチおよびロット

試験番号	製剤バッチ／ロット
MD090111N11	[redacted]
MD090111U31	[redacted]
MD090111U32	[redacted]
MD090111U33	[redacted]
CRO-00-15	[redacted]
CRO-PK-00-42	[redacted]
SPD476-101	[redacted]
SPD476-102	[redacted]
SPD476-103	[redacted]
SPD476-104	[redacted]
SPD476-105	[redacted]
SPD476-106	[redacted]
SPD476-109	[redacted]
SPD476-111	[redacted]
SPD476-114	[redacted]
SPD476-115	[redacted]
SPD476-116	[redacted]
SPD476-117	[redacted]
SPD476-201	[redacted]
SPD476-202	[redacted]
SPD476-301	[redacted]
SPD476-302	[redacted]
SPD476-303	[redacted]
SPD476-304	[redacted]
SPD476-306	[redacted]
SPD476-404	[redacted]
SPD476-409	[redacted]
SPD476-313	[redacted]
SPD476-314	[redacted]

2.7.1.1.2　生物薬剤学に関連する試験の概要

本剤の開発ではヒトの生物薬剤学に関連する試験として、健康な被験者を対象に国内で実施した 1 試験（MD090111N11 試験）を評価資料、健康な被験者を対象に海外で実施した 4 試験（CRO-00-15 試験、SPD476-101 試験、SPD476-102 試験および SPD476-106 試験）を参考資料とし、以下の点について検討した。試験の一覧を表 2.7.1-2 および表 2.7.1-3 に示した。

（1）　5-ASA の薬物動態と溶出速度の相関（参考資料：SPD476-102 試験）
（2）　本剤の消化管通過時間および崩壊（参考資料：CRO-00-15 試験および SPD476-101 試験）
（3）　食事の影響（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-106 試験）

なお、SPD476-103 試験においても血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定し食事の影響を検討したが、血漿試料の保管期間の長期化による 5-ASA の分解が考えられたため評価

に用いなかった。また、SPD476-104 試験において、米国（Owing Mills）で製造された製剤についてイタリア（Cosmo SpA）で製造された海外市販製剤に対する生物学的同等性を検討したが、AUC に生物学的同等性が認められず市販に至らなかったため、本項に記載しなかった。

表 2.7.1-2　生物薬剤学の評価に用いた試験の一覧（評価資料）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与方法	投与薬剤・用量	投与条件	対象マトリックス	解析対象例数	添付資料
MD090111N11	投与量依存性、食事の影響および大腸粘膜中濃度の検討	二重盲検プラセボ対照2期並行群間比較	単回反復（1日1回、7日間）	本剤 2.4 g 4.8 g プラセボ	空腹食後	血漿 尿 大腸粘膜（男性）	30 例	5.3.3.1.1

表 2.7.1-3　生物薬剤学の評価に用いた試験の一覧（参考資料）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与方法	投与薬剤・用量	投与条件	対象マトリックス	解析対象例数	添付資料
CRO-00-15[1)]	本剤の崩壊部位の検討（シンチグラフィー試験）	前半：二重盲検2期クロスオーバー 後半：非盲険	単回	^{153}Sm-MD-0901（溶出プロファイルが異なる2製剤）1.2 g 前半：剤型A、B 後半：剤型A	空腹	血漿 尿	前半：全6例 後半：全6例	5.3.3.1.2
SPD476-101[1)]	本剤の崩壊部位の検討 類薬との薬物動態比較（シンチグラフィー試験）	非盲検2期クロスオーバー	単回	^{153}Sm-MD-0901 1.2 g ^{153}Sm-Asacol®錠 1.2 g	空腹	血漿	8 例	5.3.3.1.4
SPD476-102	薬物動態および溶出速度の相関の検討	非盲検3期クロスオーバー	単回	本剤 低速溶出型 中速溶出型 高速溶出型 1.2 g	空腹	血漿	48 例	5.3.1.3.1
SPD476-106	投与量依存性および食事の影響の検討	非盲検4期クロスオーバー	単回	本剤 1.2 g 2.4 g 4.8 g 4.8 g（食後）	空腹 高脂肪食後	血漿	48 例	5.3.1.1.2

1)　男性のみを対象とした。

2.7.1.1.3　分析方法の概要

2.7.1.1.3.1　血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度測定法

2.7.1.1.3.1.1　41K011C 試験（国内臨床試験）、YBS/064 試験（海外臨床試験）

各臨床試験における 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の測定方法を表 2.7.1-4 に示した。

国内臨床試験（MD090111N11 試験）では、血漿サンプル中の 5-ASA をプロピオン酸で誘導体化した後、5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を LC-MS/MS にて測定した。5-ASA および

Ac-5-ASA ともに検量線の範囲は 5.00～5000.00 ng/mL であり、相関係数は 0.999 以上であった。日内および日間変動における真度、精度は 5-ASA、Ac-5-ASA ともに評価基準を満たした。また、4 回までの凍結融解の安定性が確認され、−80°C では 82 日間安定であった。室温では 24 時間まで安定であった（41K011C 試験、添付資料 5.3.1.4.1）。

海外臨床試験では、LC-MS/MS または HPLC（蛍光）にて 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定した。なお、SPD476-102 試験において、一部の血漿サンプルの保存条件が安定性の担保条件外であったため、当該サンプルを除外して薬物動態の評価を行った（YBS/064 試験、添付資料 5.3.1.4.5）。

2.7.1.1.3.2　尿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度測定法

2.7.1.1.3.2.1　41K012C 試験（国内臨床試験）、YBS/063 試験（海外臨床試験）

各臨床試験における 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の測定方法を表 2.7.1-4 に示した。

国内臨床試験（MD090111N11 試験）では、尿サンプル中の 5-ASA をプロピオン酸で誘導体化した後、LC-MS/MS にて測定した。5-ASA および Ac-5-ASA ともに、検量線の範囲は 5.00～1000.00 µg/mL であり、相関係数は 0.996 以上であった。日内および日間変動における真度、精度は 5-ASA、Ac-5-ASA ともに標準基準を満たした。また、4 回までの凍結融解安定性が確認され、−80°C では 3 ヵ月間安定であった。室温では 24 時間まで安定であった（41K012C 試験、添付資料 5.3.1.4.2）。

海外臨床試験では、国内臨床試験と同様に前処理後、LC-MS/MS にて尿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定した（YBS/063 試験、添付資料 5.3.1.4.6）。

2.7.1.1.3.3　大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度測定法

2.7.1.1.3.3.1　41K013C 試験および 42K023C 試験（国内臨床試験）、YAH/083 試験（海外臨床試験）

各臨床試験における 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の測定方法を表 2.7.1-4 に示した。

国内臨床試験（MD090111N11 試験）では、大腸粘膜サンプルからホモジネートを調製し、ホモジネート中の 5-ASA をプロピオン酸で誘導体化した後、その遠心上清を LC-MS/MS にて測定した。5-ASA および Ac-5-ASA ともに検量線の範囲は 5.00～150.00 ng/mg であり、相関係数は 0.997 以上であった。日内および日間変動における真度、精度は 5-ASA、Ac-5-ASA ともに標準基準を満たした。また、両測定対象ともにホモジネート中における 5 回までの凍結融解安定性が確認され、−100°C 以下では 18 週まで安定であった。室温では 24 時間まで安定であった（41K013C 試験、添付資料 5.3.1.4.3）。測定値の多くが定量下限未満となったため、高感度分析法にて再測定を行った。5-ASA および Ac-5-ASA ともに検量線の範囲は 0.100～10.000 ng/mg であり、相関係数は 0.996 以上であった。真度、精度は 5-ASA、Ac-5-ASA ともに標準基準を満たした。また、両測定対象ともにホモジネート中における 5 回までの凍結融解安定性が確認され、−100°C 以下では 34 週まで安定であった（42K023C 試験、添付資料 5.3.1.4.4）。

海外臨床試験では、LC-MS/MS にてホモジネート中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定した（YAH/083 試験、添付資料 5.3.1.4.7）。

表 2.7.1-4　各試料中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度測定

測定試料	定量分析装置	定量範囲	該当する臨床試験
血漿	HPLC（蛍光）	100-10000 ng/mL	SPD476-101
		10-4000 ng/mL (5-ASA) 20-4000 ng/mL (Ac-5-ASA)	SPD476-102
	LC-MS/MS	5-5000 ng/mL	MD090111N11, SPD476-105, SPD476-106, SPD476-109, SPD476-111, SPD476-114[1)], SPD476-115[1)], SPD476-116[1)], SPD476-117[1)]
尿	LC-MS/MS	5-1000 µg/mL	MD090111N11、SPD476-105、SPD476-109
大腸粘膜 ホモジネート	LC-MS/MS	5-150 ng/mg 0.1-10 ng/mg	MD090111N11
		5-150 ng/mg	SPD476-111

1)：定量下限値が 5 ng/mL

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　In Vitro 溶出試験

国内臨床試験（MD090111N11 試験、MD090111U31 試験、MD090111U32 試験および MD090111U33 試験）で使用した製剤の溶出試験結果を表 2.7.1-5 に示した。

いずれのロットも、国内申請製剤の規格に適合していた。

表 2.7.1-5　国内臨床試験で使用した製剤の溶出試験結果（溶出率（%））

試験液	試験時間（hr）	Lot No.
pH		
pH		
pH		

2.7.1.2.2　5-ASA の薬物動態と溶出速度の相関

2.7.1.2.2.1　海外臨床試験（参考資料）

2.7.1.2.2.1.1　SPD476-102 試験

5-ASA の溶出速度が血漿中 5-ASA の薬物動態に与える影響を検討するため、海外の健康な被験者（男女）48 例（男性 28 例、女性 20 例）を対象に、本剤からの溶出プロファイルの異なる 3 種類の製剤（低速溶出型、中速溶出型、高速溶出型）各 1.2 g を非盲検下 3 期クロスオーバーで単回経口投与した。3 種類の製剤の 5-ASA の溶出率を表 2.7.1-6 に示した。投与後 72 時間までの 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定し、それぞれの製剤における 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中薬物動態を比較した。なお、投与 1 期目の血漿サンプルの保存条件が適切ではなかったため、当該サンプルの血漿中濃度データは除外し、2 期および 3 期目の血

漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度データのみを薬物動態の解析に用いた。

表 2.7.1-6　各製剤の 5-ASA の溶出率（%）

試験液	試験時間（hr）	製剤		
		低速溶出型	中速溶出型	高速溶出型
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
pH[redacted]				
pH[redacted]				

Source: 5.3.1.3.1 Table 4 より作成

3 種類の製剤の薬物動態パラメータを表 2.7.1-7 に示した。血漿中 5-ASA 濃度の AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$の平均値は、高速溶出型および低速溶出型が中速溶出型より高く、AUC_{0-t} については有意な差が認められた。血漿中 5-ASA 濃度の C_{max} の平均値は、高速溶出型が低速溶出型および中速溶出型より高く、AUC とは異なる傾向を示した。また、血漿中 5-ASA 濃度の t_{lag} および t_{max} はこれら 3 種類の製剤間で同程度であった。血漿中 Ac-5-ASA 濃度の AUC_{0-t} および C_{max} の平均値は低速溶出型と中速溶出型で同程度であり、高速溶出型で高値を示した。したがって、本剤からの 5-ASA の溶出プロファイルと、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の AUC、C_{max}、t_{lag} および t_{max} との間に一定の傾向は認められなかった。これらの薬物動態パラメータは被験者間の変動が大きく、C_{max} および AUC_{0-t} の CV 値は 31～129%であった。

以上、5-ASA の薬物動態と[redacted]の間には明確な相関関係は認められず、3 種類の MD-0901 製剤の[redacted]の[redacted]において、一定した体内挙動が得られるものと考えられた（2.3.P.5.6 項）。

表 2.7.1-7　各製剤における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ 1)（単位）	低速溶出型製剤 (N=29)	中速溶出型製剤 (N=29)	高速溶出型製剤 (N=31)
AUC_{0-8} (ng•h/mL)	1137 (1324)	1183 (1805)	1763 (2534)
AUC_{8-36} (ng•h/mL)	4588 (1886)	3892 (2632)	5223 (3229)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	6247 (3151)	5656 (4011)	7910 (4525)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL) 2)	8981 (3470)	7357 (3333)	10039 (5544)
C_{max} (ng/mL)	651 (630)	701 (904)	1076 (1107)
t_{max} (h)	11.0 (4.00-24.0)	10.0 (4.01-36.0)	12.0 (4.00-36.0)
t_{lag} (h)	3.00 (2.00-7.00)	3.00 (2.00-10.0)	3.00 (0.998-14.0)
$t_{1/2}$ (h) 2)	16.5 (7.43)	13.1 (4.48)	12.1 (6.06)
$t_{25\%}$ (h)	10.0 (5.01-24.0)	12.0 (5.00-24.0)	12.0 (4.00-36.0)
t_{last} (h)	48.0 (24.0-72.0)	48.0 (24.0-72.1)	48.0 (24.0-72.1)

1) 各パラメータは算術平均値（標準偏差）で示した。ただし、t_{max}, t_{lag}, $t_{25\%}$および t_{last} は中央値（最小値－最大値）で示した。
2) $AUC_{0-\infty}$および $t_{1/2}$ の症例数は低速溶出型（n=15）、中速溶出型（n=9）および高速溶出型（n=14）
Source: 5.3.1.3.1 Table 8

血漿中 5-ASA 濃度の AUC_{0-t} はすべての製剤において男性に比べ女性で高値で、最大 2 倍

であった（低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤でそれぞれ、男性が 5655, 3828 および 5890 ng•h/mL、女性が 7217, 7906 および 10708 ng•h/mL）。

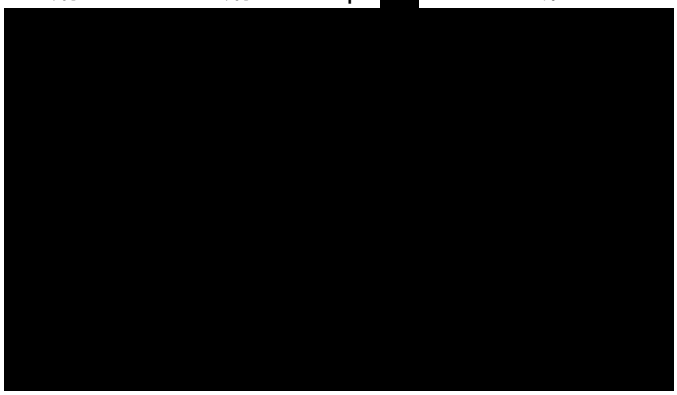
2.7.1.2.3　本剤の消化管通過時間および崩壊

2.7.1.2.3.1　海外臨床試験（参考資料）

2.7.1.2.3.1.1　CRO-00-15 試験

生体内における 5-ASA の崩壊部位を検討するため、海外の健康な被験者（男性）12 例に、放射性物質の酸化サマリウムを混合した、処方が異なる 2 種類（剤型 A および剤型 B）の本剤（^{153}Sm-MD-0901、1.6 MBq）各 1.2 g を空腹時に 2 期クロスオーバー（前半：二重盲検下、後半：非盲検下）で単回経口投与した。剤型 A および剤型 B の溶出プロファイルを図 2.7.1-1 に示した。消化管における各製剤の消化管の通過時間および崩壊部位を投与後 24 時間までガンマシンチグラフィーにて検討した。

図 2.7.1-1　剤型 A および剤型 B の pH [redacted] における溶出プロファイル



Source: 表 2.7.6.6-1 内の図を抜粋

剤型 A および剤型 B の大腸各部位での存在時間を表 2.7.1-8 に、剤型 A 投与後の大腸におけるシンチグラムの一例を図 2.7.1-2 に示した。

剤型 A および剤型 B は投与後 0.8±0.5 時間（平均±標準偏差、以降同じ）および投与後 0.8±0.7 時間に小腸に到達し、投与後 4.0±1.0 時間および 3.6±1.2 時間に回腸に到達した。全体的に、剤型 A の大腸通過時間は剤型 B と比較して遅かった。本剤の崩壊開始時間は、剤型 A では投与後 6.9±1.1 時間であり、崩壊開始部位は 12 例中 8 例の被験者では上行結腸、残りの 4 例の被験者では横行結腸であった。剤型 B の崩壊開始時間は投与後 7.1±1.0 時間であり、崩壊開始部位は 6 例中 3 例では上行結腸、他の 3 例では横行結腸であった。両剤型ともに崩壊が始まると、シンチグラム上において、本剤の後方に向かって伸びる帯状の放射能が確認された。すべての被験者で投与後 24 時間まで S 状結腸に放射能が検出され、多くの被験者で投与後 24 時間まで横行結腸および下行結腸に放射能が検出された。

以上、本剤は上部消化管を速やかに通過し、主として上行結腸到達後から崩壊を始め、大腸全域に渡って放射能を拡散させながら消化管下部へと進行し、投与 24 時間後においても横行結腸および下行結腸に放射能が検出された。

なお、海外では、本試験のガンマシンチグラフィーの結果より、剤型 A をもとにしてさらなる開発を行った。

表 2.7.1-8　剤型 A および B の大腸各部位での存在時間

大腸領域	存在時間（投与後時間、到達 － 排出）	
	剤型 A（N=12）	剤型 B（N=6）
上行結腸	5.8 ± 1.2 – 18.1 ± 6.5	5.0 ± 2.1 – 15.3 ± 7.5
横行結腸	7.3 ± 1.0 – 22.0 ± 3.6	7.0 ± 1.1 – >24.0
下行結腸	9.5 ± 2.1 – 22. 3 ± 4.0	9.1 ± 3.4 – >24.0
S 状結腸	13.0 ± 5.9 – >24.0	14.7 ± 7.8 – >24.0

平均値 ± 標準偏差を示した。

Source: 5.3.3.1.2 TABLE 5A および TABLE 5B より作成

図 2.7.1-2　本剤投与後の大腸におけるシンチグラム

（被験者番号 8、剤型 A 投与後 750 分）



Source: 5.3.3.1.2 Figure 1

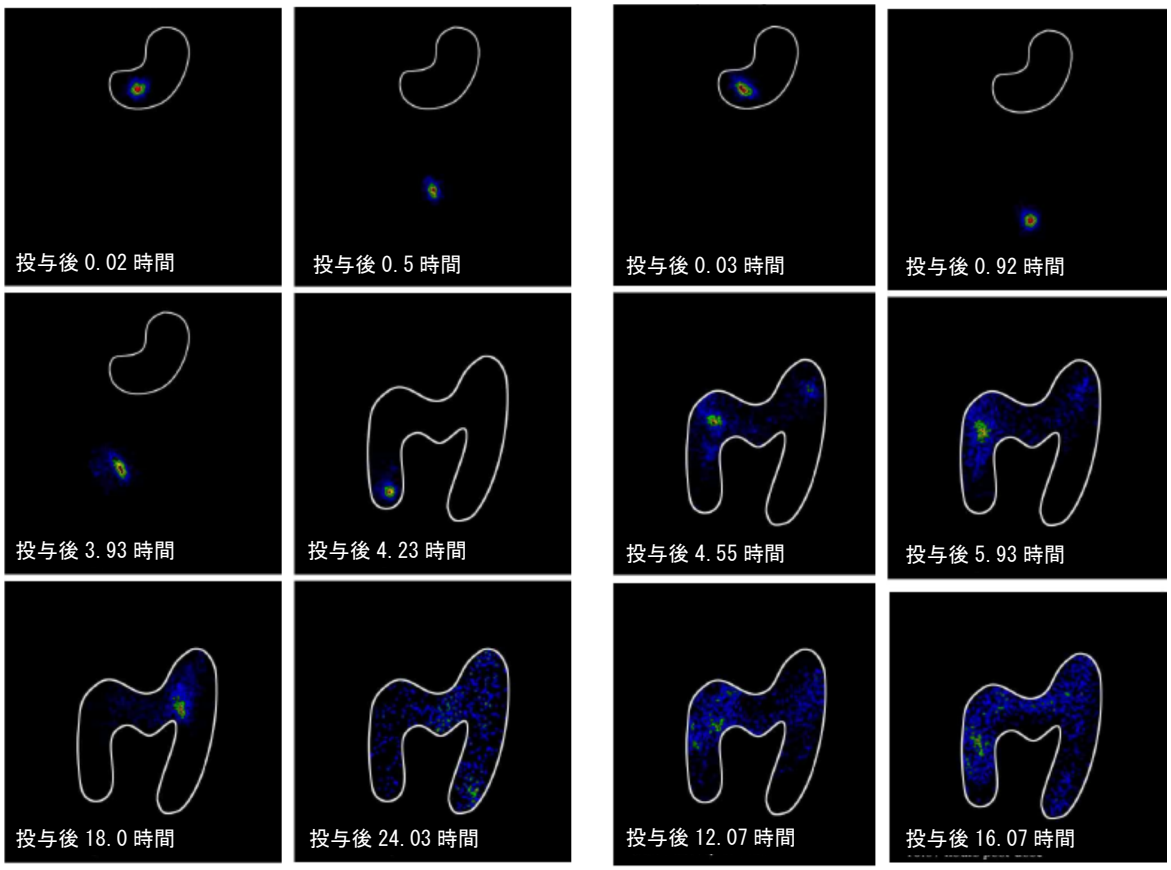
2.7.1.2.3.1.2　SPD476-101 試験

本剤の消化管通過時間、生体内における製剤の崩壊プロファイルおよび血漿中 5-ASA、Ac-5-ASA の薬物動態を Asacol®錠と比較するため、海外の健康な被験者（男性）8 例を対象に、放射性物質の酸化サマリウムを混合した本剤（^{153}Sm-MD-0901、約 1.5 MBq）1.2 g 錠 1 錠または Asacol®（^{153}Sm-Asacol、約 0.5 MBq）400 mg 錠 3 錠を、非盲検下 2 期クロスオーバーで空腹時に単回経口投与した。投与後 96 時間まで、ガンマシンチグラフィーの撮影ならびに 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度を測定した。

本剤および Asacol®錠投与後のシンチグラムを図 2.7.1-3 に示した。

図 2.7.1-3　本剤および Asacol®錠投与後のシンチグラム（被験者番号 3）

本剤　　Asacol®錠



Source：5.3.3.1.4 Figure 13.27 および Figure 13.28

本剤および Asacol®錠の消化管通過時間を表 2.7.1-9 に示した。

小腸の通過時間は、本剤および Asacol®錠においてそれぞれ 3.65±0.91 時間（平均値±標準偏差、以降同じ）および 4.32±1.67 時間であった。結腸へ到達した時間は本剤および Asacol®錠において、それぞれ投与後 5.03±1.37 時間および 5.27±2.12 時間であり、両製剤の消化管の通過時間はほぼ同じであった。

表 2.7.1-9　本剤および Asacol®錠の消化管通過時間

	胃排出（時間）	回腸盲腸移行部到達（時間）	結腸到達（時間）	小腸通過時間（時間）	回腸盲腸移行部滞留時間（時間）
^{153}Sm-MD-0901	1.38 ± 1.22 (N=8)	4.44 ± 1.56 (N=5 [1)])	5.03 ± 1.37 (N=8)	3.65 ± 0.91 (N=8)	0.95 ± 0.35 (N=5 [1)])
^{153}Sm-Asacol	0.86 ± 0.90 (N=8)	3.66 ± 0.72 (N=4 [1)])	5.27 ± 2.12 (N=7)	4.32 ± 1.67 (N=7)	1.76 ± 1.73 (N=3 [1), 2)])

平均 ± 標準偏差

1) 小腸から結腸までの連続した画像において放射性標識製剤が移動していたため、^{153}Sm-MD-0901 の 3 例および ^{153}Sm-Asacol の 4 例の回腸盲腸移行部出現時間および回腸盲腸移行部滞留時間は計測できなかった。

2) ^{153}Sm-Asacol の 1 例は結腸到達前に崩壊が完了したため、結腸到達、小腸通過時間および回腸盲腸移行部滞留時間は検討できなかった。

Source: 5.3.3.1.4 Table 14 を改変

本剤および Asacol®錠の崩壊開始および崩壊完了時間を表 2.7.1-10 に、崩壊部位を表 2.7.1-11 に示した。

本剤は投与後 4.75±1.31 時間に小腸中央部から上行結腸の間で崩壊を始め、17.37±8.63 時間に上行結腸から下行結腸の間で完全に崩壊した。Asacol®錠は投与後 6.16±1.80 時間に主として遠位小腸から上行結腸の間で崩壊を始め、7.27±2.13 時間に主に上行結腸において完全に崩壊した。本剤は Asacol®錠と比較して崩壊の開始から完了までの時間が長く、より下部で崩壊が完了した。

表 2.7.1-10　^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol の錠剤崩壊の要約

錠剤の崩壊（時間）	^{153}Sm-MD-0901（N=8）	^{153}Sm-Asacol（N=8）
崩壊開始	4.75 ± 1.31	6.16 ± 1.80
崩壊完了	17.37 ± 8.63	7.27 ± 2.13

平均 ± 標準偏差

Source: 5.3.3.1.4 Table 18 および Table 19 を改変

表 2.7.1-11　錠剤崩壊の部位

	各消化管部位における被験者数 [1)]									
	胃	近位小腸	小腸中央部	遠位小腸	回腸盲腸移行部	上行結腸	右結腸曲	横行結腸	左結腸曲	下行結腸
^{153}Sm-MD-0901										
崩壊開始	0	0	1	2	2	2	0	0	0	0
崩壊完了	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1
^{153}Sm-Asacol										
崩壊開始	0	0	0	2	2	3	0	1	0	0
崩壊完了	0	0	0	0	1	6	0	1	0	0

1) ^{153}Sm-MD-0901 または ^{153}Sm-Asacol の崩壊開始または崩壊完了した消化管部位ごとの被験者数

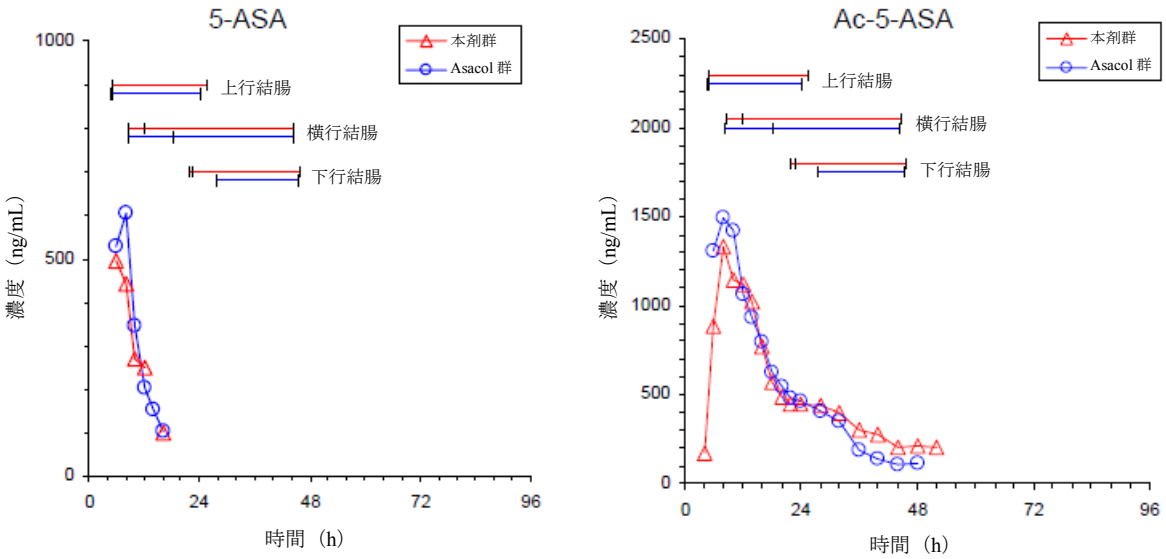
Source: 5.3.3.1.4 Table 20

投与後 24 時間以降も大腸全域で放射能が検出された被験者の割合は、^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol において、それぞれ 75%（6/8 例）であった（図 2.7.6.8-3～図 2.7.6.8-18）。

本剤および Asacol®錠の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度推移を図 2.7.1-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-12 および表 2.7.1-13 に示した。

本剤および Asacol®錠の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは類似しており、薬物動態に明らかな違いは認められなかった。製剤が下行結腸に到達した後は、本剤の Ac-5-ASA の血漿中濃度（AUC）が Asacol®錠に比べて高い傾向が認められた。

図 2.7.1-4　本剤群および Asacol®錠群の 5-ASA または Ac-5-ASA の血漿中濃度推移



消化管の該当部位（上行結腸、横行結腸、下行結腸）における $T_{15\%(first)}$, $T_{50\%}$, $T_{15\%(last)}$

$T_{15\%(first)}$　：遠位小腸内に放射能が 100%到達した時間と結腸の各部位を総放射能の推定 15%が通過した時間との間の時間（結腸の各部位へ放射性物質が到達した時間）

$T_{15\%(last)}$　：結腸の各部位に残存する放射標識製剤が 15%未満となった時間（結腸の各部位から放射性物質が排出された時間）

$T_{50\%}$　：放射性物質の 50%が結腸の各部位に到達した時間（到達速度）

Source: 5.3.3.1.4 Figure 1

表 2.7.1-12　本剤群および Asacol®錠群の薬物動態パラメータの要約

パラメータ	5-ASA		Ac-5-ASA	
	本剤群（N=8）	Asacol®錠群（N=8）	本剤群（N=8）	Asacol®錠群（N=8）
$AUC_{0\text{-}96h}$(ng•h/mL)	4069±3028	4444±2610	25613±9104	25380±5783
C_{max}(ng/mL)	711±540	790±626	1563±808	1915±931
t_{lag}(h)	3.5±1.4	4.3±2.5	2.8±1.0	3.8±2.0
t_{max}(h)	7.0±3.0	8.8±3.2	12.0±8.0	10.0±4.0

平均 ± 標準偏差

Source: 5.3.3.1.4 Table 5 および Table 6 より作成

表 2.7.1-13　本剤群および Asacol®錠群の全身および結腸の各部位における 5-ASA および Ac-5-ASA の合計濃度の AUC

投与群	$AUC_{0\text{-}96\ h}$ (ng•h/mL)	$AUC_{Asc\text{-}96\ h}$ (%) [1]	$AUC_{Tra\text{-}96\ h}$ (%) [1]	$AUC_{Des\text{-}96\ h}$ (%) [1]
本剤群　（N=8）	24165 ± 9877	90 ± 12	72 ± 20	43 ± 21 [2]
Asacol®錠群（N=8）	24357 ± 6385	93 ± 10	75 ± 16	33 ± 27

平均 ± 標準偏差
1) $AUC_{0\text{-}96\ h}$ との比率
2) N=7
$AUC_{Asc\text{-}96\ h}$, $AUC_{Tra\text{-}96\ h}$, $AUC_{Des\text{-}96\ h}$：製剤がそれぞれ上行結腸、横行結腸、下行結腸に到達してから投与後 96 時間（治験終了）までの AUC
Source: 5.3.3.1.4 Table 8 を改変

2.7.1.2.4　食事の影響

2.7.1.2.4.1　国内臨床試験（評価資料）

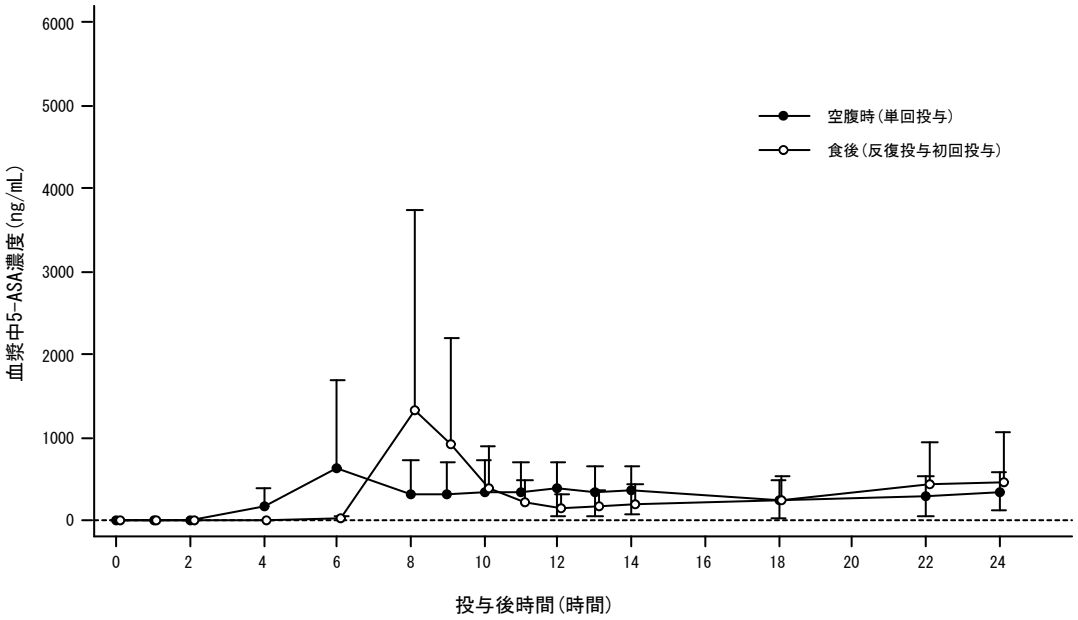
2.7.1.2.4.1.1　MD090111N11 試験

空腹時単回経口投与後および反復経口投与時の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中および尿中薬物動態、薬物動態への食事の影響および定常状態における大腸粘膜中濃度を評価するため、国内の健康な被験者 30 例（男女各 15 例）を対象に、二重盲検下にて本剤 2.4 g、4.8 g またはプラセボ錠を空腹時単回経口投与したのち、同じ被験者に同じ用量を朝食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中および尿中濃度は、単回経口投与時では血液を投与後 120 時間まで、尿を投与後 72 時間まで、反復経口投与時では最終回投与後 24 時間まで測定した。単回経口投与後および反復経口投与時の薬物動態および定常状態における大腸粘膜中濃度は 2.7.2 項にて論述し、本項では食事の影響についてのみ記載した。

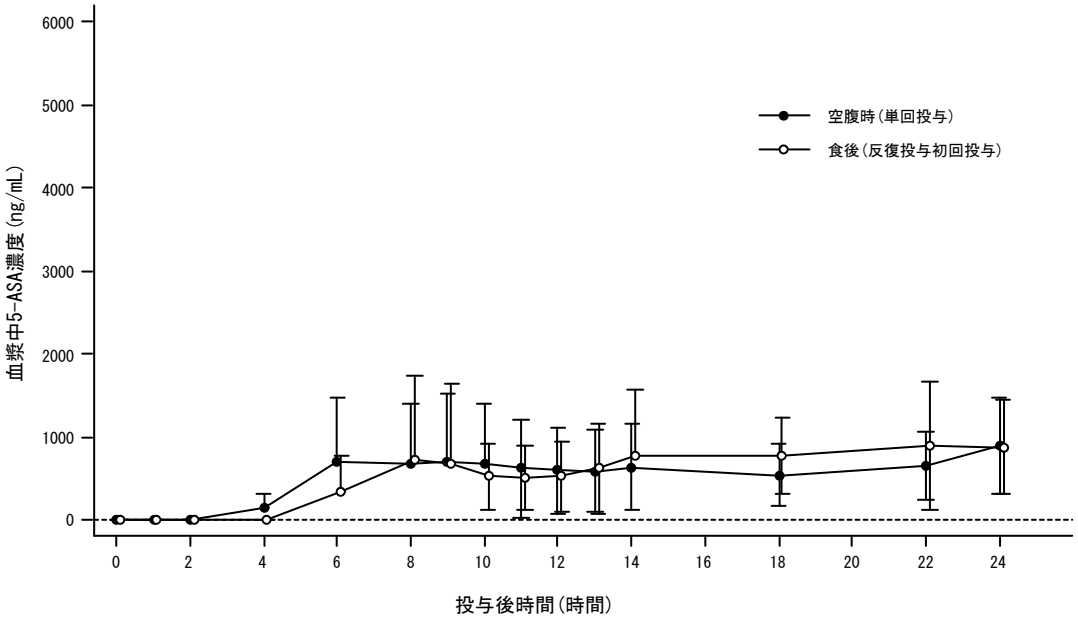
食事の影響は、反復経口投与初日（食後投与）および空腹時単回経口投与後 24 時間までの薬物動態パラメータを比較することで評価した。血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.1-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-14 に示した。血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は、いずれの用量でも血漿中 5-ASA 濃度の t_{lag} の中央値が空腹時では 2 時間、食後では本剤 2.4 g/日群で 6 時間、本剤 4.8 g/日群で 4 時間であり食事により 5-ASA の吸収開始が遅延したものの、概ね類似していた。血漿中 5-ASA 濃度の C_{max} の平均値は、空腹時および食後でそれぞれ本剤 2.4 g/日群で 803 ng/mL および 1951 ng/mL、本剤 4.8 g/日群で 1221 ng/mL および 1542 ng/mL であり、いずれの用量でも空腹時に対し食後で増加した。一方、$AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は、空腹時および食後で、本剤 2.4 g/日群でそれぞれ 6912 ng•h/mL および 6763 ng•h/mL、本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 12374 ng•h/mL および 13057 ng•h/mL であり、いずれの用量でもほぼ同程度であった。血漿中 Ac-5-ASA 濃度について、本剤 4.8 g/日群の C_{max} が空腹時と食後でほぼ同程度であった以外は、血漿中 5-ASA と異なる傾向は認められなかった。また、投与後 24 時間までの 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、いずれの用量でも空腹時および食後で同程度であった。

図 2.7.1-5　本剤の空腹時単回経口投与後および食後反復経口投与初回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移

本剤 2.4 g/日群



本剤 4.8 g/日群



平均値 ± 標準偏差
本剤 2.4 g/日群：空腹時（単回投与）n=10、食後（反復投与初回投与）n=9
本剤 4.8 g/日群：空腹時（単回投与）n=10、食後（反復投与初回投与）n=9
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.13

表 2.7.1-14　本剤の空腹時単回経口投与後および食後反復経口投与初回投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

測定対象	パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
		空腹時 (n=10)	食後 (n=9)	空腹時 (n=10)	食後 (n=9)
5-ASA	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	6912 (6696)	6763 (5307)	12374 (9400)	13057 (7891)
	C_{max} 1) (ng/mL)	803 (962)	1951 (2238)	1221 (726)	1542 (1033)
	t_{max} 1) (h)	12.5 (6.00-24.0)	18.0 (8.00-24.0)	19.0 (6.00-24.0)	18.0 (6.00-24.0)
	t_{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	6.00 (4.00-14.0)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (4.00-14.0)
	$\sum Xu_{0-24}$ (g)	0.00879(0.0196)	0.0117 (0.0226)	0.0132 (0.0204)	0.0189 (0.0212)
	$\%\sum Xu_{0-24}$ (%)	0.366 (0.817)	0.486 (0.944)	0.274 (0.425)	0.393 (0.441)
Ac-5-ASA	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	14530 (10202)	13009 (10193)	25219 (14166)	23266 (11235)
	C_{max} 1) (ng/mL)	1236 (806)	2238 (1802)	2140 (938)	2097 (1130)
	t_{max} 1) (h)	18.0 (6.00-24.0)	18.0 (9.00-24.0)	19.0 (6.00-24.0)	22.0 (9.00-24.0)
	t_{lag} (h)	2.00 (1.00-4.00)	6.00 (4.00-13.0)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (4.00-9.00)
	$MR_{AUC0-24}$	3.62 (3.04)	2.07 (0.562)	2.39 (0.632)	2.19 (0.924)
	MR_{Cmax} 1)	2.38 (0.982)	1.38 (0.358)	2.03 (0.597)	1.60 (0.519)
	$\sum Xu_{0-24}$ (g)	0.255 (0.201)	0.201 (0.166)	0.390 (0.226)	0.367 (0.179)
	$\%\sum Xu_{0-24}$ (%)	8.35 (6.57)	6.59 (5.43)	6.38 (3.69)	6.01 (2.93)
%Dose Absorbed 1)		8.72 (7.09)	7.07 (6.27)	6.65 (4.04)	6.40 (3.25)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した

1) 空腹時（単回経口投与）については 24 時間までの C_{max}（C_{max24}）、t_{max}（t_{max24}）、MR_{Cmax}（MR_{Cmax24}）、% Dose Absorbed（% Dose $Absorbed_{24}$）を表示した

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.7、表 11.4.8、表 11.4.9 および表 11.4.10 より作成

2.7.1.2.4.2　海外臨床試験（参考資料）

2.7.1.2.4.2.1　SPD476-106 試験

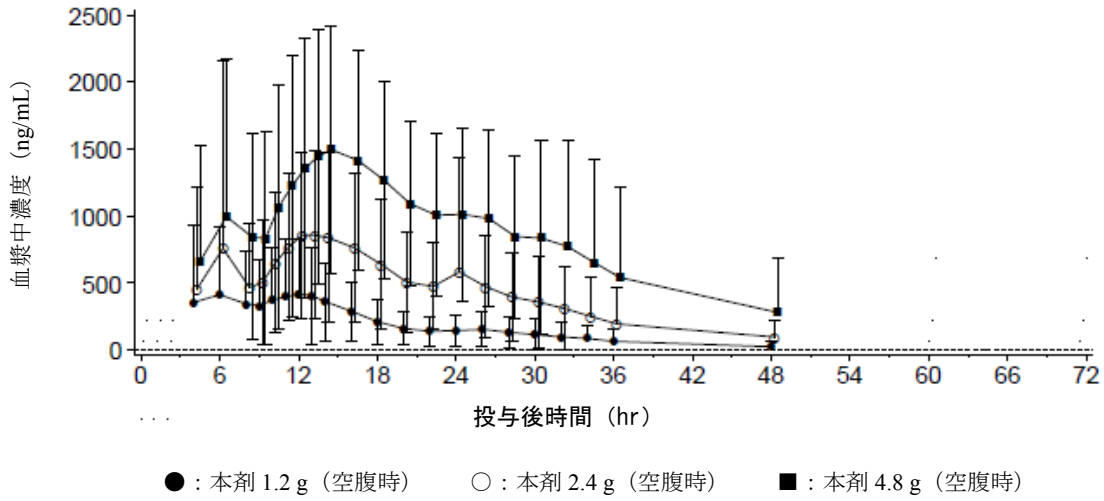
単回経口投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中薬物濃度の投与量依存性および薬物動態への食事の影響を検討するため、海外の健康な被験者 48 例（男女各 24 例）を対象に、3 期クロスオーバーにて空腹時に本剤 1.2 g、2.4 g および 4.8 g を単回経口投与した後、全被験者に対し高脂肪食後に本剤 4.8 g を単回経口投与した。投与後 168 時間までの血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定した。薬物動態の詳細は 2.7.2 項にて論述し、本項では食事の影響についてのみ記載した。

本剤 4.8 g を空腹時および食後に単回経口投与したときの 5-ASA の平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.1-6 および図 2.7.1-7 に示した。本剤 4.8 g 単回経口投与後の 5-ASA の平均血漿中濃度推移は、空腹時および高脂肪食後ともに 2 峰性の吸収ピークを示した。その出現時間は、空腹時は投与後約 6 時間および約 12 時間、高脂肪食後は投与後 8 時間と約 24 時間であった。

本剤 4.8 g を空腹時および食後に単回経口投与したときの 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.1-15 に示した。血漿中 5-ASA 濃度の t_{lag} の中央値は空腹時では 2 時間、高脂肪食後では 4 時間であり、空腹時と比較して高脂肪食後で有意に増大し、食事によって吸収開始が遅延した。血漿中 5-ASA 濃度の t_{max} および $t_{1/2}$ は空腹時と高脂肪食後で同程度であった。空腹時に対する高脂肪食後の血漿中 5-ASA 濃度の C_{max}、AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比の両側 90%信頼区間は、事前に定義した範囲（70～143%）から逸脱したことから、同等であることを証明できなかった。空腹時および食後の血漿中 5-ASA 濃度の C_{max} は

食後で 91%高く、AUC の差は 20%未満であった。Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは 5-ASA と類似した傾向を示し、血漿中 Ac-5-ASA 濃度の t_{lag} は食後で増大した。AUC_{0-t} は空腹時と食後で同程度であり、$AUC_{0-\infty}$および C_{max} は食後が空腹時と比較してそれぞれ 25%および 36%高かった。

図 2.7.1-6　本剤の空腹時単回経口投与後における 5-ASA の血漿中濃度推移

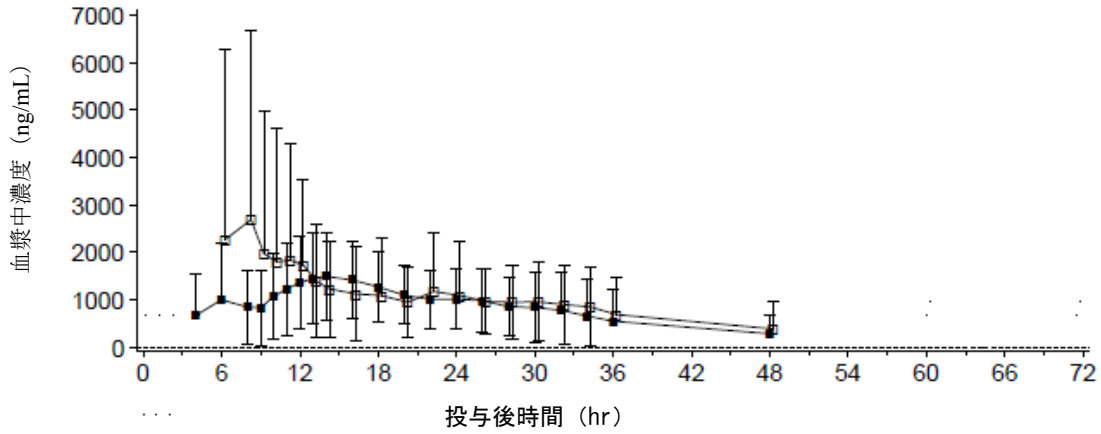


●：本剤 1.2 g（空腹時）　○：本剤 2.4 g（空腹時）　■：本剤 4.8 g（空腹時）

- - -　定量下限（5.00 ng/mL）

平均値 ± 標準偏差
エラーバーが X 軸と交差する場合、下半分は示していない。
Source: 5.3.1.1.2 Figure 2

図 2.7.1-7　本剤の空腹時および食後単回経口投与後における 5-ASA の血漿中濃度推移



■：本剤 4.8 g（空腹時）　　□：本剤 4.8 g（食後）

- - -　定量下限（5.00 ng/mL）

平均値 ± 標準偏差
エラーバーが X 軸と交差する場合、下半分は示していない。
Source: 5.3.1.1.2 Figure 6

表 2.7.1-15　本剤の空腹時および食後単回経口投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

測定対象	パラメータ	本剤 4.8 g 群	
		空腹時 (N=48)	食後 (N=47)
5-ASA	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	41434 (26640)	52073 (41460)
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	44775 [2] (30302)	56951 [4] (46320)
	C_{max} (ng/mL)	2154 (1140)	5181 (4901)
	$AUC_{0\text{-med tmax}}$ (ng•h/mL)	8296 (6432)	15911 (20234)
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	23195 (13098)	29580 (26398)
	t_{max} [1] (h)	12.0 (4.00-34.0)	10.0 (4.00-48.0)
	t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (1.00-18.0)
	$t_{1/2}$ (h)	7.25 [2] (8.32)	8.35 [4] (7.14)
Ac-5-ASA	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	85126 (45810)	91774 (62099)
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	82170 [3] (45380)	94840 [2] (63924)
	C_{max} (ng/mL)	3403 (1427)	5265 (3991)
	$AUC_{0\text{-med tmax}}$ (ng•h/mL)	20978 (11917)	24651 (24601)
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	42333 (19044)	42866 (31475)
	t_{max} [1] (h)	15.0 (6.00-34.0)	12.0 (6.00-48.0)
	t_{lag} [1] (h)	2.00 (0-4.00)	4.00 (0-10.0)
	$t_{1/2}$ (h)	11.6 [3] (8.71)	10.7 [2] (7.41)
	MR_{AUC}	2.34 (0.695)	2.07 50.719)
	MR_{Cmax}	1.79 (0.575)	1.33 (0.608)

算術平均値（標準偏差）を示した。
1)　中央値（最大値－最小値）
2)　N=36
3)　N=32
4)　N=38
Source: 5.3.1.1.2 Table 11 および Table 15 より作成

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　5-ASA の薬物動態と溶出速度の相関

海外の SPD476-102 試験において、海外の健康な被験者（男女）を対象に、本剤からの 5-ASA の溶出速度が異なる 3 種類の製剤（低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型）を単回経口投与したところ、5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中曝露量（AUC、C_{max}）ならびに吸収速度の指標となる t_{lag}、t_{max} について、5-ASA の[redacted]との間には明確な相関関係は認められなかった。

2.7.1.3.2　本剤の消化管通過時間および崩壊

海外の CRO-00-15 試験および SPD476-101 試験において、海外の健康な被験者（男性）を対象に、放射性酸化サマリウムを混合した本剤（^{153}Sm-MD-0901）1.2 g を単回経口投与し、本剤の消化管通過時間、崩壊部位および崩壊時間についてガンマシンチグラフィーを用いて検討したところ、本剤は上部消化管を速やかに通過し、大腸で崩壊を開始した。また、本剤は、崩壊開始から完了までの時間が長く、上行結腸から下行結腸に渡って広範に崩壊することが確認され、少なくとも投与 24 時間後まで横行結腸および下行結腸に放射能が検出された。また、本剤は Asacol®錠と比較して崩壊の開始から完了までの時間が長く、より下部で崩壊が完了した。

これらの結果は、5-ASA を大腸特異的に送達するとともに、大腸全域に持続的に放出することを目的とした、本剤の製剤設計を支持するものであった。

2.7.1.3.3　食事の影響

健康な被験者（男女）を対象に、国内臨床試験（MD090111N11 試験）では空腹時および朝食後に本剤 2.4 g または 4.8 g を、海外臨床試験（SPD476-106 試験）では空腹時および高脂肪食後に本剤 4.8 g を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

国内臨床試験では、血漿中 5-ASA 濃度について、食後の t_{lag} の値が増大し、食事によって 5-ASA の吸収開始が遅延することが示唆された。5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中曝露量は、食後の C_{max} に増加傾向が認められ、AUC_{0-24} は空腹時とほぼ同程度であった。5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量から計算したメサラジンの吸収率は、食後と空腹時とで同程度であった。

海外の SPD476-106 試験では、国内臨床試験と同様に食後の t_{lag} の値が増大し、食事によって 5-ASA の吸収開始が遅延することが示唆された。血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の C_{max} および血漿中 5-ASA 濃度の AUC_{0-t} は、空腹時と比較して食後で増大する傾向が認められたが、AUC_{0-t} の差は 20%以内であった。

以上、本剤の血漿中薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した国内臨床試験において、本剤は食事により 5-ASA の吸収遅延および C_{max} が増大する傾向が認められたものの、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移、尿中排泄率および吸収率に、食事による著し

い影響は認められなかった。また、海外臨床試験の成績は、国内臨床試験の成績と特段異なるものではなかった。