MD-0901

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

持田製薬株式会社

2.2 緒言

MD-0901 は、メサラジンを有効成分とする経口剤であり、メサラジン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メサラジンの放出を抑制するよう設計されている。さらに、素錠部のメサラジン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、メサラジンが徐々に消化管中に放出されるように設計されている。MD-0901 はメサラジン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な放出制御製剤である。

メサラジンは、活性酸素種産生の抑制[1) -5)]、活性酸素種による組織/細胞傷害の抑制[6) -8)]、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（PPAR-γ）活性化[9)]、核内因子 κB（NF-κB）活性化の抑制[10) -12)]、アラキドン酸代謝物産生の抑制[13) , 14)] およびホスホリパーゼ D 活性化[15)] を示す。

MD-0901 は、1200 mg 錠が既に国内外で市販されている。国内においては、持田製薬株式会社が 2009 年 1 月に開発・販売権を Shire 社（現 Takeda 社）から取得し、2016 年 9 月に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」の効能・効果にて製造販売承認を取得している。海外においては、2006 年 12 月にオランダで初めて承認され、2025 年 3 月時点で、米国、カナダおよび欧州を含む 35 ヵ国で、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎（以下 UC）の寛解導入および寛解維持の効能・効果にて承認を取得している。また、小児 UC 患者の使用に関しては、2020 年 6 月に米国（体重 24 kg 以上の患者が対象）および欧州（体重 50 kg 超かつ 10 歳以上の患者が対象）でそれぞれ承認され、2025 年 3 月時点で、世界 15 ヵ国で承認を取得している。

UC は、「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症」と定義される慢性難治性炎症性腸疾患[16)] で、クローン病と共に厚生労働省の指定難病とされている[17)]。UC の代表的な臨床症状は、持続性または反復性の血便もしくは粘血便で、しばしば下痢、腹痛、発熱を伴うが、罹患部位、罹患範囲および炎症の程度によって、多彩な臨床症状を呈する[18)]。これら症状の重症度、病変の拡がり（直腸、左側大腸もしくは大腸全体）および病期（活動期もしくは寛解期）によって病態が分類される[19)]。また、腸管部位のみならず、皮膚粘膜病変、関節病変および胆・肝・膵の合併症など、免疫異常によると考えられる多彩な腸管外合併症が全身に出現する[20)]。

UC は 30 歳以下の成人に好発するが小児や 50 歳以上の成人にも発症するとされ、小児での臨床症状および病態の分類は成人と同様である。一方、小児では進行が早く、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比し病変範囲の拡大、重症化が見られやすいとされている[21)]。国内における UC の診断は、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班が作成した「潰瘍性大腸炎診断基準」に従って行われる。持続性または反復性の粘血便・血性下痢などがあり UC が疑われる場合には、理学的検査、血液検査ならびに病歴（放射線照射歴、抗

菌薬服用歴、海外渡航歴など）聴取を行い、細菌学的・寄生虫学的検査、上部消化管検査および小腸検査などにて感染性腸炎や他の炎症性腸疾患などを除外し、大腸内視鏡検査（または注腸 X 線検査）および生検によって診断される[19]。「潰瘍性大腸炎診断基準」には小児 UC に特有の診断方法は記載されていないが、成人と同じ診断基準を用いても不都合はなく、成人と小児で同じ基準に沿って診断が行われる[22]。

小児 UC の治療については、成人に比べて病変範囲の拡大および重症化が見られやすいため成人よりも積極的な治療が望ましいことや、薬用量は原則として体重もしくは体表面積を基に換算する必要があることなどの違いはあるものの、寛解導入療法および寛解維持療法において 5-アミノサリチル酸（化学名、一般名はメサラジン）製剤（以下、5-ASA 製剤）が第一選択薬として位置づけられている点は、成人と同様である[23),24)]。経口 5-ASA 製剤について、成人 UC と同様に、小児 UC においても寛解導入時には高用量（最大量）を使用することが推奨されており[21),25)]、小児 UC 治療指針では、寛解導入療法では 50～100 mg/kg/日、寛解維持療法では 30～60 mg/kg/日とされている[21)]。国内で小児 UC に対する用法・用量が承認されている経口 5-ASA 製剤はペンタサ錠/顆粒のみであり[26)-28)]、ペンタサ錠/顆粒は小児において 2250 mg/日を超える用量は承認されておらず、寛解導入療法で推奨されている高用量での治療ができない。これに対し MD-0901 は、小児においても高用量（80 mg/kg/日［体重区分に応じ 2400～4800 mg/日］）での治療を可能とする。また、ペンタサ錠/顆粒は 1 日 3 回投与であるのに対し、MD-0901 は 1 日 1 回投与であるため朝食後の服薬で済み、学校への持参忘れなどによる未服薬を防止することで服薬アドヒアランスの向上による再燃リスクの軽減が期待できる。さらに、長期間にわたり学校内で服薬を続けなければならない思春期患者特有の心理的なストレスを解消することにもつながると考える。以上より、MD-0901 は活動期から寛解期を通じて 1 日 1 回投与が可能であり、かつ寛解導入時に高用量での治療が可能であることから、小児 UC 患者における経口 5-ASA 製剤の新たな治療選択肢となると考えた。

これまでに Shire 社（現 Takeda 社）および持田製薬株式会社が実施した臨床試験の結果より、国内小児 UC 患者の推奨用法・用量における曝露量は、国内成人 UC 患者の用法・用量における曝露量と大きく異ならないと考えた。また、MD-0901 の小児 UC 患者に対する有効性が認められ、MD-0901 を小児 UC 患者に投与したときの安全性プロファイルは、成人 UC 患者に投与したときと大きく異ならないと考えた。既承認の 1200 mg 錠と剤形追加となる 600 mg 錠については、国内の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン[29)]に沿った生物学的同等性が評価されていないものの、Shire 社（現 Takeda 社）が海外で実施した第 I 相試験において、FDA のガイダンス[30)]に準拠し、血中濃度の個体内変動が大きい薬剤に適用される RSABE 法による生物学的同等性が認められた。また、持田製薬株式会社が国内で実施した第 III 相試験において、1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性の治療学的同等性が確認された。以上の臨床試験成績より、国内における MD-0901 の小児 UC 患者に対する用法・用量の追加、および 600 mg 錠の剤形追加を目的とする本申請に至った。

参考文献

1）Simmonds NJ, Millar AD, Blake DR, Rampton DS. Antioxidant effects of aminosalicylates and potential new drugs for inflammatory bowel disease: assessment in cell-free systems and inflamed human colorectal biopsies. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Mar;13(3):363-72.
＜資料番号 5.4.1.1＞

2）Valentine JF. Mesalamine induces manganese superoxide dismutase in rat intestinal epithelial cell lines and in vivo. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Oct;281(4):G1044-50.
＜資料番号 5.4.1.2＞

3）Kennedy M, Wilson L, Szabo C, Salzman AL. 5-aminosalicylic acid inhibits iNOS transcription in human intestinal epithelial cells. Int J Mol Med. 1999 Oct;4(4):437-43.
＜資料番号 5.4.1.3＞

4）Cavicchi M, Gibbs L, Whittle BJ. Heme oxygenase-1 (HO-l) induction in human intestinal epithelial cells by sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid: A potential therapeutic mechanism. Gastroenterology. 2000;118(4):A804.
＜資料番号 5.4.1.4＞

5）Horváth K, Varga C, Berkó A, Pósa A, László F, Whittle BJ. The involvement of heme oxygenase-1 activity in the therapeutic actions of 5-aminosalicylic acid in rat colitis. Eur J Pharmacol. 2008 Mar; 581(3):315-23.
＜資料番号 5.4.1.5＞

6）Sandoval M, Liu X, Mannick EE, Clark DA, Miller MJ. Peroxynitrite-induced apoptosis in human intestinal epithelial cells is attenuated by mesalamine. Gastroenterology. 1997 Nov;113(5):1480-8.
＜資料番号 5.4.1.6＞

7）McKenzie SM, Doe WF, Buffinton GD. 5-aminosalicylic acid prevents oxidant mediated damage of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in colon epithelial cells. Gut. 1999 Feb;44(2):180-5.
＜資料番号 5.4.1.7＞

8）Lutz J, Augustin AJ. Ischemia reperfusion damage in the gut and its treatment with drugs of the aminosalicylic acid group. Adv Exp Med Biol. 1994;361:327-32.
＜資料番号 5.4.1.8＞

9）Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. J Exp Med. 2005 Apr;201(8):1205-15.
＜資料番号 5.4.1.9＞

10）Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. Gastroenterology. 1999 Mar;116(3):602-9.
＜資料番号 5.4.1.10＞

11）Yan F, Polk DB. Aminosalicylic acid inhibits IkappaB kinase alpha phosphorylation of IkappaBalpha in mouse intestinal epithelial cells. J Biol Chem. 1999 Dec;274(51):36631-6.
＜資料番号 5.4.1.11＞

12）Bantel H, Berg C, Vieth M, Stolte M, Kruis W, Schulze-Osthoff K. Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2000 Dec;95(12):3452-7.
＜資料番号 5.4.1.12＞

13）Schmidt C, Fels T, Baumeister B, Vetter H. The effect of 5-aminosalicylate and para-aminosalicylate on the synthesis of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in isolated colonic mucosal cells. Curr Med Res Opin. 1996;13(7):417-25.
＜資料番号 5.4.1.13＞

14）Zijlstra FJ, van Dijk AP, Ouwendijk RJ, van Riemsdijk-Overbeeke IC, Wilson JH. Eicosanoid production by the mucosa in inflammatory bowel disease after 5-ASA treatment. Agents Actions. 1993;38:C122-4.

＜資料番号 5.4.1.14＞
15）Gómez-Muñoz A, O'Brien L, Salh B, Steinbrecher UP. 5-Aminosalicylate stimulates phospholipase D activity in macrophages. Biochim Biophys Acta. 2001 Sep;1533(2):110-8.
＜資料番号 5.4.1.15＞
16）藤井俊光, 渡辺守. 炎症性腸疾患の疾患概念と変遷. 炎症性腸疾患―病因解明と診断・治療の最新知見―. 日本臨牀. 2012;70(suppl 1):5-9.
＜資料番号 5.4.1.16＞
17）厚生労働省 健康・医療 [Internet]. 東京: 厚生労働省. 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病（告示番号 1～110） [2024 年 5 月 21 日]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html.
＜添付せず＞
18）井上拓也, 村野実之, 梅垣英次, 樋口和秀. 炎症性腸疾患の臨床症状. 炎症性腸疾患―病因解明と診断・治療の最新知見―. 日本臨牀. 2012;70(suppl 1):185-8.
＜資料番号 5.4.1.17＞
19）潰瘍性大腸炎診断基準（2024 年 3 月改訂）. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版. 厚生労働省; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）. 令和 5 年度分担研究報告書. 2024. p. 4-8.
＜資料番号 5.4.1.18＞
20）石黒陽, 櫻庭裕丈, 福田眞作. 6 炎症性腸疾患に伴う合併症 腸管外合併症. 渡辺守編. IBD（炎症性腸疾患）を究める. 東京: メジカルビュー社; 2011. p. 246-253.
＜資料番号 5.4.1.19＞
21）小児潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版. 厚生労働省; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）. 令和 5 年度分担研究報告書. 2024. p. 25-31.
＜資料番号 5.4.1.20＞
22）牛島高介, 関祥孝. IV 小児炎症性腸疾患の診断. 1 潰瘍性大腸炎. 牛島高介, 大塚宜一, 内田恵一編. 友政剛監修. 小児・思春期の IBD 診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 39-43.
＜資料番号 5.4.1.21＞
23）豊田茂. V 小児炎症性腸疾患の治療. 1 潰瘍性大腸炎. 2) 薬物治療. a. 5-ASA, SASP. 牛島高介, 大塚宜一, 内田恵一編. 友政剛監修. 小児・思春期の IBD 診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 112-114.
＜資料番号 5.4.1.22＞
24）余田篤. 8 小児. NPO 法人 日本炎症性腸疾患協会（CCFJ）編. 潰瘍性大腸炎の診療ガイド. 東京: 文光堂; 2021. p. 72-80.
＜資料番号 5.4.1.23＞
25）潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版. 厚生労働省; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）. 令和 5 年度分担研究報告書. 2024. p. 9-19.
＜資料番号 5.4.1.24＞
26）杏林製薬株式会社. ペンタサ®錠 250 mg、同錠 500 mg 添付文書. 2024 年 5 月改訂（第 4 版）.
＜添付せず＞
27）杏林製薬株式会社. ペンタサ®顆粒 94% 添付文書. 2024 年 5 月改訂（第 4 版）.
＜添付せず＞

28）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ペンタサ錠 250　審査報告書. 平成 20 年 1 月 21 日.

＜添付せず＞

29）厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. 薬生薬審発 0319 第 1 号別紙 1. 令和 2 年 3 月 19 日.

＜添付せず＞

30）CDER. Draft Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs-General Considerations. March 2014.

＜資料番号 5.4.1.25＞