MD-0901

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

持田製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価....4
2.4.1 非臨床試験計画概略....4
2.4.2 薬理試験....5
2.4.3 薬物動態試験....5
2.4.4 毒性試験....6
2.4.5 総括および結論....7
2.4.6 参考文献....7

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
5-ASA	5-aminosalicylic acid	5-アミノサリチル酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma 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
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DDS	Drug delivery system	ドラッグデリバリーシステム
NF-κB	Nuclear factor κB	核内因子 κB
PPAR-γ	Peroxisome proliferator-activated receptor γ	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

潰瘍性大腸炎は、「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、発症ピークは25～30歳の成人であるが、小児にも認められる慢性難治性炎症性腸疾患である[1), 2)]。潰瘍性大腸炎の臨床症状および病態は小児と成人で大きな違いはなく、血便（粘血便）、下痢、腹痛および発熱などが代表的な症状であり[3), 4)]、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[1)]。

潰瘍性大腸炎は根治療法が確立されておらず、寛解と再燃を繰り返すため、長期にわたる内科治療が必要である[3)]。内科治療の基本は病態に応じた治療を選択して症状をコントロールすることであり、速やかに寛解導入を図ること（寛解導入療法）および寛解を長期に維持すること（寛解維持療法）が治療目標とされる[3), 5)]。小児で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、治療方針自体は成人と大差はなく、小児においても直腸炎型や軽症から中等症の左側大腸炎型・全大腸炎型の寛解導入療法および寛解維持療法では、メサラジンを有効成分とする5-ASA製剤が第一選択薬として使用される[1)]。

メサラジンは、活性酸素種産生の抑制、活性酸素種による組織/細胞傷害の抑制、PPAR-γ活性化、NF-κB活性化の抑制、アラキドン酸代謝物産生の抑制およびホスホリパーゼD活性化を示し、炎症を抑制することで潰瘍性大腸炎に対して有効性を示すと考えられている[3), 6)]。潰瘍性大腸炎の基本治療薬は長期使用が必要となるが、メサラジン自体は上部消化管で速やかに吸収されるため、DDSによりメサラジンの吸収を抑えて大腸に効率的に送達することを目的とした経口製剤が開発されており、本邦においてはペンタサ®錠/顆粒、アサコール®錠およびリアルダ®錠といった経口メサラジン製剤が承認されている[3)]。しかしながら、小児に適応のある経口メサラジン製剤はペンタサ®錠/顆粒のみであり、用法としては1日3回投与が必要となる[3), 7), 8)]。保護者の介助が必要な小児における服薬は小児・保護者ともに苦労を伴いやすいことが知られており、その回数が多いほど小児・保護者への負担増加が懸念されることから、より服薬回数の少ない薬剤が望まれている[9)]。また、保護者による受動的な健康管理から自己による健康管理に移行する時期にある学童から思春期の小児であっても、うっかり飲み忘れるなど自身での服薬管理が困難な場合があるため[10), 11)]、保護者による働きかけや服薬管理のしやすい自宅で完結できる薬剤の方が服薬アドヒアランスの向上が期待できると考えられる。

リアルダ®錠（開発コード：MD-0901）は持田製薬株式会社がShire社（現Takeda社）から本邦での開発・販売権を取得した経口メサラジン製剤であり、2016年9月に成人における潰瘍性大腸炎（重症を除く）の効能・効果で承認されている[6)]。リアルダ®錠は親油性基剤および親水性基剤からなるマトリックスにメサラジンを分散した素錠部をpH応答性の高分子フィルムでコーティングすることで、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できるように設計されており、1日1回の投与で治療が可能である[12)]。したがって、MD-0901

は小児潰瘍性大腸炎に推奨される経口メサラジン製剤の新たな選択肢を提供するとともに、既承認の経口メサラジン製剤よりも服薬回数が少ないことで高い服薬アドヒアランスが期待できると考えられる。小児開発におけるMD-0901の申請区分は新用量・新剤形医薬品に該当することから、「医薬品の承認申請について」（薬食発1121第2号、平成26年11月21日）および既知情報に基づき、薬理試験、薬物動態試験および毒性試験の追加実施の必要性を検討した。

2.4.2 薬理試験

メサラジンの薬理試験成績は、リアルダ®錠の初回申請時に公表論文を用いて報告済みである。既承認の経口メサラジン製剤において、メサラジンは成人と小児で同一の薬理作用により潰瘍性大腸炎に有効性を示すこと[7), 8)]、およびMD-0901の体重換算したメサラジン用量は成人と小児で変わらない（寛解期：40 mg/kg/日、活動期：80 mg/kg/日）ことから、非臨床での新たな薬理評価は不要と判断し、追加試験を実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

メサラジンの薬物動態試験成績は、リアルダ®錠の初回申請時に公表論文ならびにペンタサ®錠およびアサコール®錠の公表資料を用いて報告済みである。本邦におけるMD-0901の小児対象患者における用法および用量は、体重23 kg超の小児に対して設定していることから、年齢7歳前後[13)]からの患者が投与対象と推定される。一般的に薬物動態には年齢差があり、特に新生児および乳児における消化管吸収、生体内分布、肝臓の代謝機能および腎臓の排泄機能は成人と大きく異なるものの、その後急速に発達し、5歳までになるとこれら諸因子は成人レベルに近づくことが知られている[14)]。実際に小児を対象とした経口メサラジン製剤の試験成績として、6～16歳の小児炎症性腸疾患患者にSalofalk®（国内未承認）を単回経口投与した時のメサラジンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}および$t_{1/2}$）が成人と同様であったことや[15)]、7～13歳の健康小児にペンタサ®錠を7日間反復経口投与した時の血中メサラジントラフ濃度および尿中総排泄割合（メサラジンおよび主代謝物）が健康成人と同等であったことが報告されている[16), 17)]。また、経口メサラジン製剤の大腸特異性や徐放性に重要な消化管内pHおよび消化管内滞留時間が、8～14歳の健康小児と健康成人とで違いはなかったことも報告されている[16), 18), 19)]。加えて、健康成人を対象とした海外臨床試験データ（試験番号SPD476-104、SPD476-105、SPD476-106、SPD476-109およびSPD476-111）および小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験データ（試験番号SPD476-112）を用いて構築した母集団薬物動態モデル（Population Pharmacokinetics Model）により定常状態のAUCを予測した結果、海外小児潰瘍性大腸炎患者と海外健康成人で類似することが確認されている（2.7.2.3.1項）。

以上より、公表論文、ペンタサ®錠の公表資料およびMD-0901の海外小児臨床試験成績を検討した結果、本剤の投与対象の最低年齢である7歳前後の小児の薬物動態は成人に近いレベルにまで成長しており、MD-0901を含む経口メサラジン製剤におけるメサラジンの薬物動態は小児と成人で類似すること、および成人におけるMD-0901の薬物動態試験成績はリアルダ®錠の

初回申請時に報告済みであることから、非臨床での新たな薬物動態評価は不要と判断し、追加試験は実施しなかった。

2.4.4 毒性試験

メサラジンの毒性試験成績は、リアルダ®錠の初回申請時に公表論文ならびにペンタサ®錠およびアサコール®錠の公表資料を用いて報告済みである。器官系が未成熟な時期や成熟過程に薬物が投与されると、薬物動態、薬力学およびオフターゲット作用に影響して、小児と成人で異なる安全性プロファイルを示す場合がある[20]。そのため、小児用医薬品開発の際には、対象年齢などの臨床的背景に加えて、既存の安全性データ、薬理および薬物動態などを総合的に評価し、幼若動物を用いた毒性試験の実施必要性を判断すべきとされている[20]。本申請で追加されるMD-0901の投与対象は神経系、骨格系、内分泌系および生殖器などが未成熟な7～18歳の小児であり[20]、その投与期間も寛解導入・維持療法として長期にわたることが想定されることから、これら未成熟器官で有害事象および発達毒性を示す可能性について既知情報から検討した。

成人における経口メサラジン製剤の副作用は製品間で大きな違いはなく、主な副作用として発疹、吐き気、下痢、腹痛、血便および発熱などが認められ、稀に間質性肺炎、心筋炎、間質性腎炎、血球減少、膵炎および肝機能障害といった重篤な副作用が確認されている[6),7),21)]。小児におけるメサラジンの安全性情報として、ペンタサ®錠の潰瘍性大腸炎およびクローン病の効能取得後に実施された使用成績調査、特別調査（長期使用に関する調査）および特別使用成績調査では、小児炎症性腸疾患患者で発生した重要な有害事象の中に神経系、骨格系、内分泌系および生殖器に関係する事象はなく、ほとんどが成人で報告されている有害事象であったこと、および成人と比較して発生頻度・重篤度が増加する傾向や小児特有の有害事象が発現する傾向は認められなかったことが報告されている[16)]。また、ペンタサ®錠の小児適応取得後に実施された特別使用成績調査（前向き・後向き調査）において、ペンタサ®錠を長期使用した小児炎症性腸疾患患者の身長に影響はなく、声変わり・初経時期も健常小児の平均値と同程度であり、小児特有の有害事象もしくは発達毒性といった新たな問題点は認められなかったことも報告されている[22)]。加えて、公表論文[23)]においても、5～17歳の小児潰瘍性大腸炎患者にメサラジン徐放製剤を6週間反復経口投与した結果、小児特有の有害事象は認められず、重篤度も成人と同様であったことが報告されている。これらの既知情報に加えて経口メサラジン製剤におけるメサラジンの薬理作用および薬物動態は小児と成人で同様と考えられる（2.4.2および2.4.3項）ことや、MD-0901の国内および全世界の市販後データ（2.7.4.6項）を踏まえ、MD-0901が小児と成人で異なる安全性プロファイルを示す可能性は低いと考えられた。なお、持田製薬が実施した国内臨床試験（試験番号MD090111P21およびMD090111P22）およびShire社（現Takeda社）が実施した海外臨床試験（試験番号SPD476-319）において、MD-0901を小児潰瘍性大腸炎患者に投与したときの安全性プロファイルが、成人潰瘍性大腸炎患者に投与したときと大きく異ならないことが確認されている（2.5.5.4項）。

以上より、既存の副作用報告および公表論文から小児におけるメサラジンの安全性を検討した結果、小児に特有の有害事象および発達毒性の懸念を示す情報はこれまでに認められていないことから、幼若動物を用いた MD-0901 の毒性試験を実施したとしても有益な新情報は得られないと判断し、追加試験は実施しなかった。

2.4.5 総括および結論

MD-0901の非臨床評価として、薬理試験、薬物動態試験および毒性試験の追加実施の必要性を検討した結果、リアルダ®錠の初回申請時の提出資料、公表論文およびペンタサ®錠の公表資料で説明可能であること、もしくは追加試験を実施しても有益な新情報は得られないと考えられたことから、新たな試験の実施は不要と判断し、追加試験を実施しなかった。

2.4.6 参考文献

1) 久松理一. 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.1-87.
＜資料番号4.3.1＞

2) 武林亨. 我が国における炎症性腸疾患の疫学. 日本臨牀. 2012;70 suppl1:39-43.
＜資料番号4.3.2＞

3) 北村正樹. 潰瘍性大腸炎治療薬 —5-アミノサリチル酸製剤—. 耳鼻咽喉科展望. 2017;60:52-4.
＜資料番号4.3.3＞

4) 新井勝大. 小児炎症性腸疾患の診断と臨床的特徴. 日本臨牀. 2012;70 suppl1:482-90.
＜資料番号4.3.4＞

5) 吉村直樹, 高添正和. II. 内科治療 i. 薬物療法の進展. 日本大腸肛門病会誌. 2011;64:817-24.
＜資料番号4.3.5＞

6) 持田製薬株式会社. リアルダ®錠1200mg 添付文書. 2023年5月改訂（第3版）.
＜添付せず＞

7) 杏林製薬株式会社. ペンタサ®錠250mg、同錠500mg 添付文書. 2024年5月改訂（第4版）.
＜添付せず＞

8) 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＞

9) 松本勉, 池部敏市, 増田敬. 小児の医療現場からみた薬のカタチへの展望. 薬局. 2013;64:88-94.
＜資料番号4.3.6＞

10) 長村敏生, 大前禎毅, 光藤伸人, 岡野創造, 長谷川功. てんかん患児の保護者の意識調査結果 —服薬状況の実態について—. 小児科臨床. 2004;57:2269-73.

＜資料番号4.3.7＞

11) 尾沼恵梨香, 眞田幸弘, 牛島健太郎, 吉田幸世, 浦橋泰然, 井原欣幸, et al. 小児肝移植における服薬アドヒアランスの現状と課題. 移植. 2015;50:411-6.

＜資料番号4.3.8＞

12) 増田智先, 山本由貴. 炎症性腸疾患治療におけるDDS ―現在と未来―. Drug Delivery System. 2018;33:397-405.

＜資料番号4.3.9＞

13) 学校保健統計調査 －令和3年度（確報値）の結果の概要 [internet]. 東京: 文部科学省. 令和3年度学校保健統計（確報値）の公表について; [p.1-9]. Available from: https://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa05/hoken/kekka/k_detail/1411711_00006.htm

＜添付せず＞

14) 加藤隆一. 臨床薬物動態学―臨床薬理学・薬物療法の基礎として― 改訂第4版. 東京: 株式会社南江堂; 2009. XIII 年齢と薬物動態; p.255-73.

＜資料番号4.3.10＞

15) Wiersma H, Escher JC, Dilger K, Trenk D, Benninga MA, van Boxtel CJ, et al. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2004;10:626-31.

＜資料番号4.3.11＞

16) 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＞

17) Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN, et al. Bioavailability of 5-aminosalicyclic acid from slow release 5-aminosalicyclic acid drug and sulfasalazine in normal children. Dig Dis Sci. 1993;38:1831-6.

＜資料番号4.3.12＞

18) Fallingborg J, Christensen LA, Ingeman-Nielsen M, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, et al. Measurement of gastrointestinal pH and regional transit times in normal children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1990;11:211-4.

＜資料番号4.3.13＞

19) Fallingborg J, Christensen LA, Ingeman-Nielsen M, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH. pH-profile and regional transit times of the normal gut measured by a radiotelemetry device. Aliment Pharmacol Ther. 1989;3:605-13.

＜資料番号4.3.14＞

20) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 「小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドライン」について. 薬生薬審発0330第1号. 令和3年3月30日.

＜資料番号4.3.15＞

21) 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎の皆さんへ 知っておきたい治療に必要な基礎知識. 第4版. 令和元年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業. 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」. 2020. p.1-22.

＜資料番号4.3.16＞

22) 豊田茂, 秋月基宏, 福地清, 山中滋. 小児炎症性腸疾患に対してメサラジン錠（ペンタサ®錠）を長期使用した際の成長への影響に関する検討 ―小児におけるペンタサ®錠特定使用成績調査―. 小児科臨床. 2021;74:445-57.

＜資料番号4.3.17＞

23) Winter HS, Krzeski P, Heyman MB, Ibarguen-Secchia E, Iwanczak B, Kaczmarski M, et al. High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59:767-72.

＜資料番号4.3.18＞