MD-0901

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

略号一覧.....3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....4
2.7.1.1 背景及び概観.....4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯.....4
2.7.1.1.2 生物薬剤学に関連する試験の概要.....7
2.7.1.1.3 分析法.....8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....9
2.7.1.2.1 121 試験（参考資料）.....9
2.7.1.2.1.1 血漿中 5-ASA 濃度の推移.....9
2.7.1.2.1.2 血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータ.....10
2.7.1.2.2 122 試験（参考資料）.....10
2.7.1.2.2.1 血漿中 5-ASA 濃度の推移.....11
2.7.1.2.2.2 血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータ.....11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....12
2.7.1.4 参考文献.....12
2.7.1.5 付録.....12

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
Ac-5-ASA	N-acetyl-5-aminosalicylic acid	N-アセチル-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-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration sampling time	投与後最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{8-48h}	Area under the plasma concentration-time curve from time 8 to 48 hours	投与後 8 時間から 48 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
FDA	Food and drug administration	食品医薬品局（米国）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフタンデム型質量分析計
pH	Hydrogen ion concentration	水素イオン濃度
RSABE 法	Reference-scaled average bioequivalence approach	－
S_{WR}	Intra-subject variability	個体内変動の標準偏差
t_{lag}	Time-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_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

MD-0901 の既承認製剤である 1200 mg 錠は、1 錠中に 1200 mg のメサラジンを含有する経口製剤であり、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。

本申請は、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、および小児開発に伴い開発した小型製剤（600 mg 錠）の剤形追加を目的としている。臨床データパッケージを表 2.7.1-1 に示した。

小児 UC 患者に対する開発にあたり、海外において Shire 社（現 Takeda 社）は、既承認製剤（1200 mg 錠）と同じ放出制御機構をもち小児の服薬に適する小型製剤として、300 mg 錠および 600 mg 錠を開発した。その後、小型製剤のサイズをより小さくすることを目的として製剤処方を変更した。本 2.7.1 項では、変更前の 300 mg 錠および 600 mg 錠を、それぞれ旧 300 mg 錠および旧 600 mg 錠と表記した。旧 300 mg 錠および旧 600 mg 錠を用いて実施した臨床試験は、海外の小児 UC 患者を対象とした第 I 相試験（試験番号 SPD476-112、以下、112 試験）のみである。なお、600 mg 錠は申請製剤であるが、300 mg 錠は申請製剤ではない（2.5.1.4.1.3 項参照）。

1200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性は、海外の健康成人を対象とした生物学的同等性試験（試験番号 SHP476-122、以下、122 試験）において FDA のガイダンス [1] に従い評価されており、国内の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン [2] に沿って評価されていない。そのため、1200 mg 錠と 600 mg 錠の治療学的同等性を評価する目的で、国内の寛解期の UC 患者を対象とし、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を検討した第 III 相試験（試験番号 MD090111U21、以下、成人切替試験）を実施した（結果は、2.7.3.2.4 項、2.7.4.2.1.1.4 項参照）。

表 2.7.1-1 臨床データパッケージ

試験名 （国内/海外） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	評価区分			治験デザイン	対象	投与製剤
		薬物動態	有効性	安全性			
健康成人を対象とし、既承認製剤と小型製剤の生物学的同等性を評価した試験							
121 試験 （海外） 5.3.1.2.1 参考資料	第 I 相	○	－	－	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	300 mg 錠、 1200 mg 錠
122 試験 （海外） 5.3.1.2.2 参考資料	第 I 相	○	－	－	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	600 mg 錠、 1200 mg 錠
小児 UC 患者を対象とし、薬物動態を評価した試験							
112 試験 （海外） 5.3.3.2.1 参考資料	第 I 相	○	－	－	多施設共同、 ランダム化、 非盲検試験	小児 UC 患者 [a] （5-17 歳）	旧 300 mg 錠、 旧 600 mg 錠、 1200 mg 錠
小児 UC 患者を対象とし、有効性、安全性および薬物動態を評価した試験							
P21 試験 （国内） 5.3.5.2.1 評価資料	第 II/III 相	○	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者 （17 歳未満）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠
P22 試験 （国内） 5.3.5.2.2 評価資料	第 II/III 相	○	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	寛解期の小児 UC 患者 （17 歳未満）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠
319 試験 （海外） 5.3.5.1.1 参考資料	第 III 相	○	○	○	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者 （5-17 歳）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠
UC 患者を対象とし、既承認製剤と小型製剤の治療学的同等性を評価した試験							
成人切替試験 （国内） 5.3.5.2.3 評価資料	第 III 相	－	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	寛解期の UC 患者 （16 歳以上）	600 mg 錠、 1200 mg 錠

121 試験の試験番号：SHP476-121
P21 試験の試験番号：MD090111P21
P22 試験の試験番号：MD090111P22
319 試験の試験番号：SPD476-319
a：112 試験の対象患者には、活動期や寛解期等、病期に関する規定はなかった。

臨床試験に用いた MD-0901 の成分・含量を表 2.7.1-2 に、MD-0901 の製剤の一覧を表 2.7.1-3 に示した。

表 2.7.1-2 臨床試験に用いた MD-0901 の成分・含量

成分名	配合目的	1200 mg 錠 (mg)	旧 300 mg 錠 [a] (mg)	旧 600 mg 錠 [a] (mg)	300 mg 錠 (mg)	600 mg 錠 (mg)
メサラジン	有効成分	1200.0	300.0	600.0	300.0	600.0
[redacted]						

a：112 試験では、旧 600 mg 錠および旧 300 mg 錠を使用した。

表 2.7.1-3 臨床試験に用いた MD-0901 の製剤の一覧

試験名 (資料番号)	Lot No.		
	1200 mg 錠	600 mg 錠	300 mg 錠
P21 試験 (5.3.5.2.1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P22 試験 (5.3.5.2.2)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
成人切替試験 (5.3.5.2.3)	[redacted]	[redacted]	–
112 試験 [a] (5.3.3.2.1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
319 試験 (5.3.5.1.1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
121 試験 (5.3.1.2.1)	[redacted]	–	[redacted]
122 試験 (5.3.1.2.2)	[redacted]	[redacted]	–

a： 112 試験では旧 600 mg 錠および旧 300 mg 錠を使用した。

2.7.1.1.2 生物薬剤学に関連する試験の概要

MD-0901 の生物薬剤学は、海外の健康成人を対象とした 121 試験および 122 試験において、薬物動態として血漿中 5-ASA 濃度推移および薬物動態パラメータを評価した。

生物薬剤学の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.1-4 に示した。

表 2.7.1-4 生物薬剤学の評価に用いた臨床試験の一覧

試験名 （国内/海外） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	治験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	薬物動態 解析対象 例数
121 試験 （海外） 5.3.1.2.1 参考資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験	健康成人 （18～55 歳）	標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（300 mg 錠 4 錠）を交互に繰り返し、計 4 期単回経口投与。	36 例
122 試験 （海外） 5.3.1.2.2 参考資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験	健康成人 （18～55 歳）	標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（600 mg 錠 2 錠）を交互に繰り返し、計 4 期単回経口投与。	36 例

2.7.1.1.3 分析法

臨床試験において血漿中または尿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度は、液体クロマトグラフィー–タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）法により測定した。血漿中または尿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度測定におけるバリデーション成績（検量線範囲、分析単位内および分析単位間における真度、精度）は、表 2.7.1- 5 および表 2.7.1- 6 のとおりであった。

表 2.7.1- 5 血漿中または尿中 5-ASA 濃度測定におけるバリデーション成績

試料	試験番号（資料番号）	バリデーション報告書番号（資料番号）	検量線範囲（ng/mL）	分析単位内		分析単位間	
				真度（%）	精度（%）	真度（%）	精度（%）
血漿	P21 試験（5.3.5.2.1） P22 試験（5.3.5.2.2）	18-535（5.3.1.4.4）	[redacted]	[redacted][a]	[redacted]	[redacted][a]	[redacted]
	112 試験（5.3.3.2.1） 319 試験（5.3.5.1.1）	YBS/064（初回申請時資料 5.3.1.4.5）	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]
	121 試験（5.3.1.2.1） 122 試験（5.3.1.2.2）	A8687M-SPD476（5.3.1.4.1）	5.00～[redacted]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]
尿	112 試験（5.3.3.2.1）	YBS/063（初回申請時資料 5.3.1.4.6）	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]

a：真度(%)=測定値÷理論値×100 で算出した。
b：真度(%)=(測定値−理論値)÷理論値×100 で算出した。

表 2.7.1- 6 血漿中または尿中 Ac-5-ASA 濃度測定におけるバリデーション

試料	試験番号（資料番号）	バリデーション報告書番号（資料番号）	検量線範囲（ng/mL）	分析単位内		分析単位間	
				真度（%）	精度（%）	真度（%）	精度（%）
血漿	P21 試験（5.3.5.2.1） P22 試験（5.3.5.2.2）	18-535（5.3.1.4.4）	[redacted]	[redacted][a]	[redacted]	[redacted][a]	[redacted]
	112 試験（5.3.3.2.1） 319 試験（5.3.5.1.1）	YBS/064（初回申請時資料 5.3.1.4.5）	5.00～[redacted]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]
尿	112 試験（5.3.3.2.1）	YBS/063（初回申請時資料 5.3.1.4.6）	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]

a：真度(%)=測定値÷理論値×100 で算出した。
b：真度(%)=(測定値−理論値)÷理論値×100 で算出した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

海外の健康成人を対象とした 121 試験および 122 試験における生物学的同等性の評価は、FDA のガイダンス [1)] に従った。FDA のガイダンス [1)] では、血中濃度の個体内変動が大きい薬剤には RSABE 法を用い評価することが推奨されており、血中濃度の個体内変動が大きい薬剤の判定基準は、標準製剤において $S_{WR} \geq 0.294$ であることが示されている。

121 試験では 1200 mg 錠と 300 mg 錠の生物学的同等性、122 試験では 1200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性を評価した。

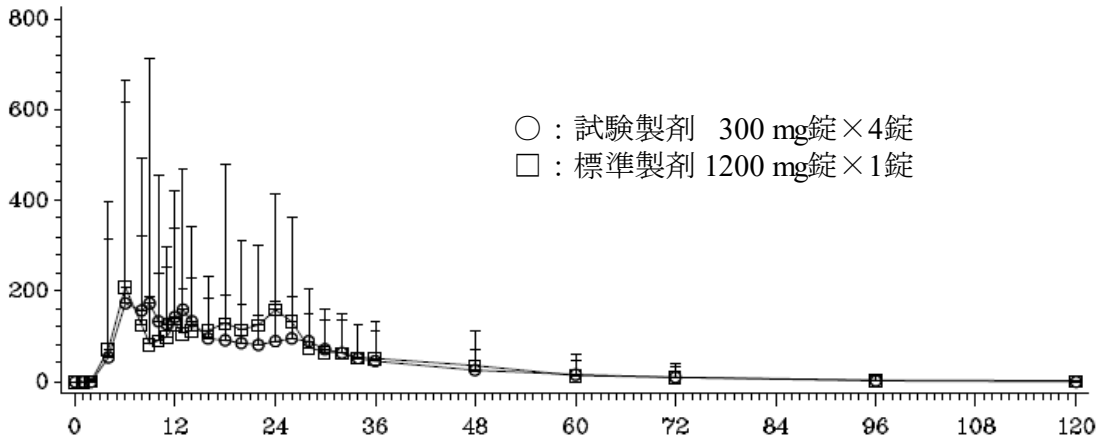
2.7.1.2.1 121 試験（参考資料）

健康成人 36 例を 18 例ずつ第 1 投与群または第 2 投与群に割付け、第 1 期から第 4 期までの各投与期に標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（300 mg 錠 4 錠）を交互に単回経口投与した（治験薬の投与順序：第 1 投与群では試験製剤→標準製剤→試験製剤→標準製剤、第 2 投与群では標準製剤→試験製剤→標準製剤→試験製剤）。各投与群において治験薬投与後 120 時間まで血漿中 5-ASA 濃度を測定し、1200 mg 錠と 300 mg 錠の生物学的同等性を評価した。薬物動態解析対象集団は 36 例であった。同一被験者に各製剤を 2 回投与するため、延べ例数は試験製剤投与例が 72 例、標準製剤投与例が 72 例であった。

2.7.1.2.1.1 血漿中 5-ASA 濃度の推移

標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（300 mg 錠 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 5-ASA 濃度の推移を図 2.7.1-1 に示した。

図 2.7.1-1 MD-0901 単回投与後の血漿中 5-ASA 濃度の推移（121 試験）
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差
Source：資料番号 5.3.1.2.1 Figure 2 を改変

2.7.1.2.1.2 血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータ

血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータおよび生物学的同等性評価を表 2.7.1-7 に示した。

標準製剤の投与では、血漿中 5-ASA 濃度の C_{max}、AUC_{0-t} および AUC_{8-48h} における S_{WR} は、それぞれ 0.9134、0.9392 および 0.6051 であった。いずれも FDA のガイダンス [1)] における血中濃度の個体内変動が大きい薬剤の判定基準（標準製剤において $S_{WR} \geq 0.294$）を満たしたため、RSABE 法を用いて試験製剤との生物学的同等性を評価した。血漿中 5-ASA 濃度の C_{max}、AUC_{0-t} および AUC_{8-48h} において、試験製剤と標準製剤の幾何平均値の比の点推定値はそれぞれ 87.35%、94.91%および 90.41%であり、いずれも 80～125%の範囲内であった。また、$(\bar{Y}_T-\bar{Y}_R)^2-\theta \cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間の上限はそれぞれ−0.4104、−0.4851 および−0.1810 で、いずれも≤0 であり、RSABE 法で生物学的同等と判定される基準を満たした。

以上より、RSABE 法において、1200 mg 錠と 300 mg 錠の生物学的同等性が認められた。

表 2.7.1-7 血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータおよび生物学的同等性評価（121 試験）（薬物動態解析対象集団）

製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	AUC_{8-48h} (ng･h/mL)
		平均値±標準偏差［幾何平均］				
試験製剤（300 mg 錠×4 錠）	72	496 ± 732 ［267］	15.6 ± 7.8 ［13.6］	6.6 ± 4.2 ［5.5］	3975 ± 3270 ［2755］	3038 ± 2473 ［2211］
標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）	72[a]	529 ± 595 ［NC］	15.4 ± 9.3 ［12.7］	6.2±5.3 ［4.7］	4334 ± 3191 ［NC］	3361 ± 2444 ［NC］
生物学的同等性評価						
S_{WR}[b]	−	0.9134	NC	NC	0.9392	0.6051
幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）	−	0.8735	NC	NC	0.9491	0.9041
$(\bar{Y}_T-\bar{Y}_R)^2-\theta \cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間上限[c]	−	−0.4104	NC	NC	−0.4851	−0.1810

NC：算出せず

a：t_{max}、t_{lag} および AUC_{8-48h} は 70 例

b：標準製剤における薬物動態パラメータ（AUC および C_{max}）の個体内変動の標準偏差

c：$\bar{Y}_T$：試験製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値、$\bar{Y}_R$：標準製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値、θ：(ln(1.25)/0.25)^2

Source：資料番号 5.3.1.2.1 Table 8 を改変

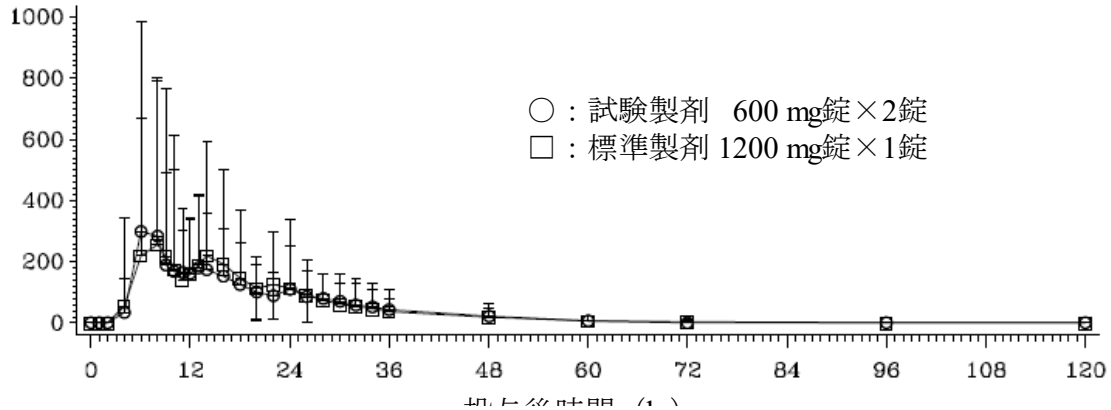
2.7.1.2.2 122 試験（参考資料）

健康成人 36 例を 18 例ずつ第 1 投与群または第 2 投与群に割付け、第 1 期から第 4 期までの各投与期に標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（600 mg 錠 2 錠）を交互に単回経口投与した（治験薬の投与順序：第 1 投与群では試験製剤→標準製剤→試験製剤→標準製剤、第 2 投与群では標準製剤→試験製剤→標準製剤→試験製剤）。各投与群において治験薬投与後 120 時間まで血漿中 5-ASA 濃度を測定し、1200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性を評価した。薬物動態解析対象集団は 36 例であった。同一被験者に各製剤を 2 回投与するが、第 1 投与群の第 1 期で 1 例が中止したため、延べ例数は試験製剤投与例が 71 例、標準製剤投与例が 70 例であった。

2.7.1.2.2.1 血漿中 5-ASA 濃度の推移

標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（600 mg 錠 2 錠）を単回経口投与したときの血漿中 5-ASA 濃度の推移を図 2.7.1-2 に示した。

図 2.7.1-2 MD-0901 単回投与後の血漿中 5-ASA 濃度の推移（122 試験）
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差
Source：資料番号 5.3.1.2.2 Figure 2 を改変

2.7.1.2.2.2 血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータ

血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータおよび生物学的同等性評価を表 2.7.1-8 に示した。

標準製剤の投与では、血漿中 5-ASA 濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ および $AUC_{8\text{-}48h}$ における S_{WR} は、それぞれ 0.8660、0.6460 および 0.7619 であった。いずれも FDA のガイダンス [1] における血中濃度の個体内変動が大きい薬剤の判定基準（標準製剤において $S_{WR} \geq 0.294$）を満たしたため、RSABE 法を用いて試験製剤との生物学的同等性を評価した。血漿中 5-ASA 濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ および $AUC_{8\text{-}48h}$ において、試験製剤と標準製剤の幾何平均値の比の点推定値はそれぞれ 97.30%、90.36%および 87.83%であり、いずれも 80～125%の範囲内であった。また、$(\bar{Y}_T\text{-}\bar{Y}_R)^2 - \theta \cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間の上限はそれぞれ−0.3878、−0.1841 および−0.2688 で、いずれも≤0 であり、RSABE 法で生物学的同等と判定される基準を満たした。

以上より、RSABE 法において、1200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性が認められた。

表 2.7.1-8 血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータおよび生物学的同等性評価
（122 試験）（薬物動態解析対象集団）

製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	AUC_{8-48h} (ng･h/mL)
		平均値±標準偏差［幾何平均］				
試験製剤（600 mg 錠×2 錠）	71[a]	669 ± 794 ［NC］	13.7 ± 8.3 ［11.6］	5.9 ± 4.3 ［4.8］	4522 ± 3141 ［NC］	3479 ± 2419 ［NC］
標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）	70[b]	687 ± 788 ［NC］	14.2 ± 8.3 ［12.1］	5.0 ± 3.5 ［4.2］	4621 ± 3346 ［NC］	3697 ± 2806 ［NC］
生物学的同等性評価						
S_{WR}[c]	―	0.8660	NC	NC	0.6460	0.7619
幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）	―	0.9730	NC	NC	0.9036	0.8783
$(\bar{Y}_T-\bar{Y}_R)^2-\theta\cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間上限[d]	―	−0.3878	NC	NC	−0.1841	−0.2688

NC：算出せず
a：t_{max} および t_{lag} は 70 例
b：t_{max} および t_{lag} は 67 例
c：標準製剤における薬物動態パラメータ（AUC および C_{max}）の個体内変動の標準偏差
d：$\bar{Y}_T$：試験製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値、$\bar{Y}_R$：標準製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値、θ：(ln(1.25)/0.25)^2
Source：資料番号 5.3.1.2.2 Table 8 を改変

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし。

2.7.1.4 参考文献

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

＜資料番号 5.4.3.1.1＞

2）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＞

2.7.1.5 付録

該当資料なし。