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

2.7.2 臨床薬理試験

持田製薬株式会社

目次

略号一覧....3
2.7.2 臨床薬理試験....4
2.7.2.1 背景及び概観....4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約....8
2.7.2.2.1 第 I 相試験....8
2.7.2.2.1.1 112 試験（参考資料）....8
2.7.2.2.1.1.1 血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の推移....8
2.7.2.2.1.1.2 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ....10
2.7.2.2.2 第 II/III 相試験....11
2.7.2.2.2.1 P21 試験（評価資料）....11
2.7.2.2.2.1.1 各評価時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度....12
2.7.2.2.2.1.2 製剤別の検討....13
2.7.2.2.2.2 P22 試験（評価資料）....15
2.7.2.2.2.2.1 各評価時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度....16
2.7.2.2.2.2.2 製剤別の検討....17
2.7.2.2.3 第 III 相試験....19
2.7.2.2.3.1 319 試験（参考資料）....19
2.7.2.2.3.1.1 DBA 期....19
2.7.2.2.3.1.2 DBM 期....20
2.7.2.2.3.1.3 OLA 期....21
2.7.2.3 試験を通しての結果の比較と解析....21
2.7.2.3.1 海外小児 UC 患者の薬物動態....21
2.7.2.3.2 国内小児 UC 患者と海外小児 UC 患者の比較....25
2.7.2.3.3 国内小児 UC 患者の用法・用量における曝露量と国内成人 UC 患者の用法・用量における曝露量の比較....28
2.7.2.4 特別な試験....28
2.7.2.5 参考文献....28
2.7.2.6 付録....28

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_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve stable state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
MR_{AUCss}	Metabolic ratio (Ac-5-ASA/5-ASA) calculated using the AUC_{ss}	5-ASA の AUC_{ss} に対する Ac-5-ASA の AUC_{ss} の比
$MR_{Cmax,ss}$	Metabolic ratio (Ac-5-ASA/5-ASA) calculated using the $C_{max,ss}$	5-ASA の $C_{max,ss}$ に対する Ac-5-ASA の $C_{max,ss}$ の比
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
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
$Xu_{0\text{-}24h}$	Cumulative amount recovered in urine in the time interval 0-24 hours	投与後 24 時間までの尿中排泄量

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

MD-0901 の臨床薬理は、薬物動態として血漿中または尿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定した。臨床薬理の評価に用いた試験の一覧を表 2.7.2-1 および表 2.7.2-2 に示した。

評価資料として、国内の軽症から中等症の活動期の小児潰瘍性大腸炎患者（以下、UC 患者）を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P21、以下、P21 試験）、国内の寛解期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P22、以下、P22 試験）における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度について評価した。参考資料として、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）における血漿中および尿中の 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度について評価した。また、海外の小児 UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 SPD476-319、以下、319 試験）における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度について評価した。なお、2.7.1.1.1 項に記載したとおり、300 mg 錠および 600 mg 錠には、製剤処方を変更する前の旧製剤が存在する。旧 300 mg 錠および旧 600 mg 錠を用いて実施した臨床試験は、112 試験のみである。

国内の健康成人と海外の健康成人の薬物動態の比較、年齢（高齢者・非高齢者）の影響、性別の影響、大腸粘膜中薬物濃度および薬物相互作用については、初回製造販売承認申請時に評価済みである（初回申請時資料 2.7.2.3.1.1～2.7.2.3.1.4、2.7.2.3.2 および 2.7.2.3.3 項参照）。

表 2.7.2-1 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧（評価資料）

<table>
<tr><th>試験名
（国内/海外）
資料番号
資料区分</th><th>開発の
フェーズ</th><th>治験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>薬物動態
解析対象
例数</th></tr>
<tr><td>P21 試験
（国内）
5.3.5.2.1
評価資料</td><td>第 II/III 相</td><td>多施設共同、
非盲検、
非対照試験</td><td>軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者
（17 歳未満）</td><td>MD-0901 80 mg/kg[a] を 1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>300 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>600 mg 錠を 4 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>3600
mg/日</td><td>600 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>4800
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 4 錠</td></tr></table></td><td>26 例</td></tr>
<tr><td>P22 試験
（国内）
5.3.5.2.2
評価資料</td><td>第 II/III 相</td><td>多施設共同、
非盲検、
非対照試験</td><td>寛解期の小児 UC 患者
（17 歳未満）</td><td>MD-0901 40 mg/kg[b] を 1 日 1 回、朝食後に 48 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>900
mg/日</td><td>300 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>1200
mg/日</td><td>600 mg 錠を 2 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>600 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 2 錠</td></tr></table></td><td>23 例</td></tr>
</table>

a：リアルダ錠 1200mg の活動期用量（1 日 1 回 4800 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

b：リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

表 2.7.2-2 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧（参考資料）

<table>
<tr><th>試験名
（国内/海外）
資料番号
資料区分</th><th>開発の
フェーズ</th><th>治験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>薬物動態
解析対象
例数</th></tr>
<tr><td>112 試験
（海外）
5.3.3.2.1
参考資料</td><td>第 I 相</td><td>多施設共同、
ランダム化、
非盲検試験</td><td>小児 UC 患
者
（5-17 歳）</td><td>MD-0901 30 mg/kg 、 60 mg/kg または 100 mg/kg を、1 日 1 回、朝食後に 7 日間反復経口投与。</td><td>52 例
30 mg/kg 群：21 例
60 mg/kg 群：22 例、
100 mg/kg 群：9 例</td></tr>
<tr><td>319 試験
（海外）
5.3.5.1.1
参考資料</td><td>第 III 相</td><td>多施設共同、
ランダム化、
二重盲検、
並行群間比
較試験</td><td>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）</td><td>【二重盲検活動期】
MD-0901 の低用量または高用量を 1 日 1 回、8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

【二重盲検寛解期 [a]】
MD-0901 の低用量または高用量を 1 日 1 回、26 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

【非盲検活動期 [b]】
MD-0901 の高用量を 1 日 1 回、8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

＜低用量群 [c, d]＞
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>900 mg/日</td><td>300 mg 錠を 1 錠
+ 600 mg 錠を 1 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>1200 mg/日</td><td>600 mg 錠を 2 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>1800 mg/日</td><td>600 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>2400 mg/日</td><td>1200 mg 錠を 2 錠</td></tr></table>
＜高用量群 [d]＞
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>1800 mg/日</td><td>300 mg 錠を 2 錠
+ 600 mg 錠を 2 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>2400 mg/日</td><td>600 mg 錠を 4 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>3600 mg/日</td><td>600 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>4800 mg/日</td><td>1200 mg 錠を 4 錠</td></tr></table></td><td>【二重盲検活動期】
低用量群：
27 例
高用量群：
26 例
計 53 例

【二重盲検寛解期】
低用量群：42 例
高用量群：45 例
計 87 例

【非盲検活動期】
高用量群：
18 例</td></tr>
</table>

a：二重盲検寛解期に直接組み入れられた被験者および、二重盲検活動期または非盲検活動期で臨床反応を得られた被験者より構成された。
b：二重盲検活動期で臨床反応に至らなかった被験者、または二重盲検活動期で投与 2 週時以降に中止し、治験責任（担当）医師により治験薬の効果が得られていないと判断された被験者より構成された。
c：低用量と高用量の盲検性を維持するため、低用量群には、体重区分に応じた 300 mg 錠、600 mg 錠または 1200 mg 錠のプラセボを投与した。
d：50 kg 超 90 kg 以下を除く体重区分においては、小児 UC 患者の他の 5-ASA 製剤における標準用量および過去に実施した海外の小児 UC 患者を対象とした第 I 相試験（SPD476-112 試験）の結果に基づき、低用量群では平均約 43 mg/kg、高用量群では平均約 85 mg/kg となるように用量を設定した。50 kg 超 90 kg 以下の体重区分においては、成人 UC 患者における MD-0901 の投与経験（米国の成人 UC 患者における寛解導入用量は 2.4～4.8 g/日、寛解維持用量は 2.4 g/日）に基づき用量を設定した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 第 I 相試験

2.7.2.2.1.1 112 試験（参考資料）

112 試験は、海外で実施された多施設共同、ランダム化、非盲検試験であり、小児 UC 患者に対する MD-0901 の薬物動態および安全性を検討した。

用法・用量は、各群（30 mg/kg 群、60 mg/kg 群または 100 mg/kg 群）に応じた個々の体重換算値に最も近い 300 mg の倍数値を 1 日あたりの投与量とし、1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与とした。割付については、1 日あたりの投与量が 900～4800 mg の範囲内となるよう、以下のように、体重区分別に割付群を規定した。

- 体重が 18～24 kg の被験者は 60 mg/kg 群または 100 mg/kg 群
- 体重が 25～49 kg の被験者は 30 mg/kg 群、60 mg/kg 群または 100 mg/kg 群
- 体重が 50～82 kg の被験者は 30 mg/kg 群または 60 mg/kg 群

各被験者において投与する製剤（旧 300 mg 錠、旧 600 mg 錠または 1200 mg 錠）は、適切に組み合わせることとし、詳細に規定しなかった。

薬物動態評価用採血は以下の時点で実施した。

- Day 5 および Day 6 の治験薬投与前
- Day 7 の投与前、投与後 2、4、6、9、12、16 および 24 時間

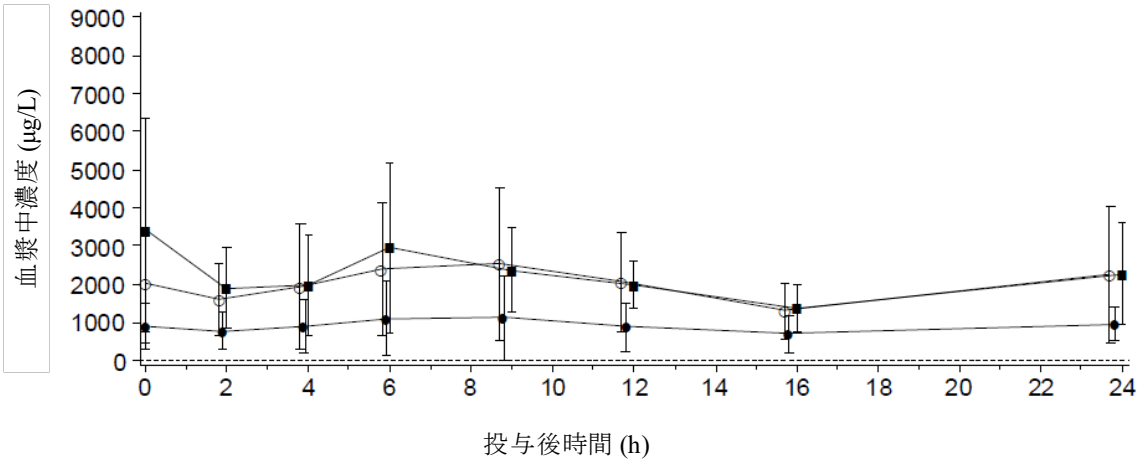
薬物動態解析対象集団は 52 例であった（30 mg/kg 群 : 21 例、60 mg/kg 群 : 22 例、100 mg/kg 群 : 9 例）。

2.7.2.2.1.1.1 血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の推移

7 日間反復投与後の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の推移を図 2.7.2-1 および図 2.7.2-2 に示した。

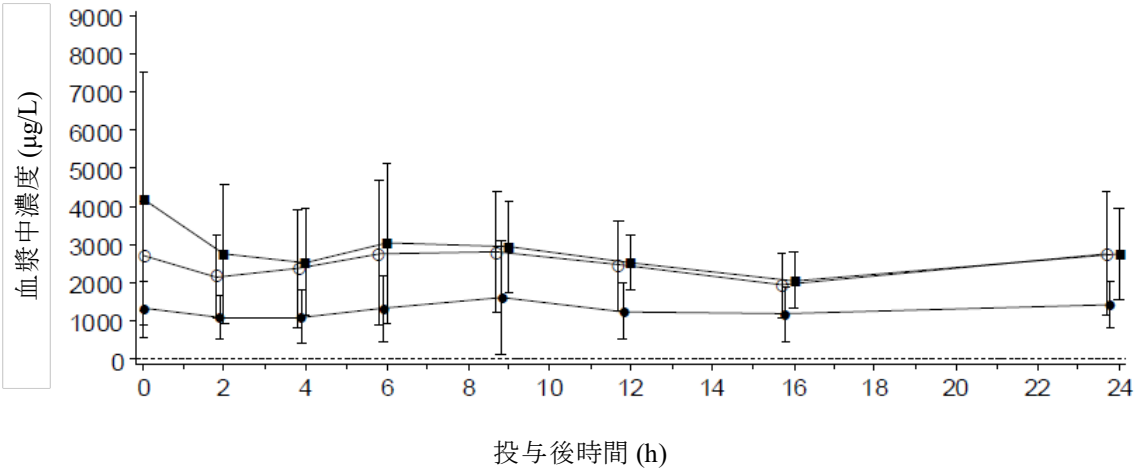
血漿中 5-ASA 濃度の推移は、1 峰目の吸収ピークが投与後約 6 時間または約 9 時間に認められ、続いて顕著な 2 峰目の吸収ピークが 24 時間後に認められた。血漿中 Ac-5-ASA 濃度の推移は血漿中 5-ASA 濃度の推移と類似していた。

図 2.7.2-1　7 日間反復投与後の血漿中 5-ASA 濃度推移
（薬物動態解析対象集団）（112 試験）



平均値 ± 標準偏差を示す。
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Figure 2 を改変

図 2.7.2-2　7 日間反復投与後の血漿中 Ac-5-ASA 濃度推移
（薬物動態解析対象集団）（112 試験）



平均値 ± 標準偏差
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Figure 4 を改変

2.7.2.2.1.1.2 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

Day 5～7 の投与前における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を表 2.7.2-3 に、7 日間反復投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 および表 2.7.2-5 に示した。

Day 5 までにすべての投与群で血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度は定常状態に達した。Day 7 における 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（AUC_{ss} および $C_{max,ss}$）は 30 mg/kg 群と 60 mg/kg 群の間で用量に応じた増加を示し、60 mg/kg 群と 100 mg/kg 群の間では用量に応じた増加は認められなかった。

100 mg/kg 群の t_{max}（中央値）は、30 mg/kg 群および 60 mg/kg 群に比し低値を示した。これは、Day 7 投与前の血漿中 5-ASA または Ac-5-ASA 濃度が、前日までの投与の影響により最高値を示し t_{max} が 0.00 時間であった被験者が、30 mg/kg 群および 60 mg/kg 群では 21 例中 4 例、22 例中 4 例であったのに対し、100 mg/kg 群では 9 例中 4 例であり、t_{max} が 0.00 時間であった被験者の割合が高かったことによると考えられた。

CL_R について、5-ASA では約 5.0～6.5 L/h（83～108 mL/min）、Ac-5-ASA では約 10.0～16.2 L/h（166～270 mL/min）の範囲であり、投与量の増加に伴い減少する傾向を示した。5-ASA の吸収率（5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量を基に算出）は、30 mg/kg 群と 60 mg/kg 群で同様であったが（それぞれ 29.4%および 27.0%）、100 mg/kg 群は 22.1%と低かった。

表 2.7.2-3 Day 5～7 の投与前における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度（薬物動態解析対象集団）（112 試験）

項目	Day	30 mg/kg 群 (N=21)	60 mg/kg 群 (N=22)	100 mg/kg 群 (N=9)
血漿中 5-ASA 濃度（μg/L）	5	1145 (862)	2327 (1756)	3472 (3121)
	6	999 (591)	2344 (1888)	2558 (1878)
	7	926 (611)	2016 (1264)	3418 (2951)
血漿中 Ac-5-ASA 濃度（μg/L）	5	1682 (998)	2939 (1703)	3864 (2944)
	6	1491 (819)	3073 (2077)	3164 (1759)
	7	1331 (731)	2737 (1439)	4218 (3314)

Day 5～7 における投与前の平均値（標準偏差）
Source：資料番号 5.3.3.2.1 14 章 Table 2.1.1 および Table 2.1.5 より作成

表 2.7.2-4　7 日間反復投与後の 5-ASA の薬物動態パラメータ

（薬物動態解析対象集団）（112 試験）

5-ASA の 薬物動態パラメータ	30 mg/kg 群 (N=21)	60 mg/kg 群 (N=22)	100 mg/kg 群 (N=9)
AUC_{ss} (μg•h/L)	21411 (11081)	46173 (22864)	49213 (17664)
$C_{max,ss}$ (μg/L)	1884 (1018)	3825 (1979)	4314 (2602)
t_{max} (h)[a]	6.00 (0.00, 24.0)	8.98 (0.00, 24.0)	1.98 (0.00, 24.0)
$Xu_{0\text{-}24h}$ (mg)	162 (132)	298 (221)	235 (121)
CL_R (L/h)	6.48 (2.99)	5.94 (2.95)	4.95 (2.07)
% Dose Absorbed	29.4 (14.5)[b]	27.0 (13.5)	22.1 (13.6)

平均値（標準偏差）
a：中央値（最小値, 最大値）
b：N=20
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 11 を改変

表 2.7.2-5　7 日間反復投与後の Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

（薬物動態解析対象集団）（112 試験）

Ac-5-ASA の 薬物動態パラメータ	30 mg/kg 群 (N=21)	60 mg/kg 群 (N=22)	100 mg/kg 群 (N=9)
AUC_{ss} (μg•h/L)	30942 (13743)	58119 (22729)	63067 (21752)
$C_{max,ss}$ (μg/L)	2396 (1217)	4113 (1641)	4968 (2911)
t_{max} (h)[a]	9.00 (0.00, 24.0)	7.48 (0.00, 24.0)	1.98 (0.00, 24.0)
$Xu_{0\text{-}24h}$ (mg)	532 (411)	708 (341)	593 (251)
CL_R (L/h)	16.2 (6.72)	12.2 (4.43)	10.0 (4.36)
MR_{AUCss}	1.56 (0.422)	1.34 (0.244)	1.31 (0.219)
$MR_{Cmax,\ ss}$	1.37 (0.409)	1.15 (0.247)	1.18 (0.223)

平均値（標準偏差）
c：中央値（最小値, 最大値）
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 12 を改変

2.7.2.2.2　第 II/III 相試験

2.7.2.2.2.1　P21 試験（評価資料）

P21 試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

用法・用量は、80 mg/kg を 1 日 1 回、朝食後経口投与とし、表 2.7.2-6 に示した体重区分ごとの MD-0901 の投与量、投与する製剤および錠数に従った。2 次登録時の体重により体重区分を決定し、投与期間中を通して、MD-0901 の投与量、投与する製剤および錠数は変更しないこととした。MD-0901 の投与は 2 次登録日の翌日から開始し、投与期終了時（投与期 8 週時または中止時）の来院日に終了した。

表 2.7.2-6 体重区分ごとの MD-0901 の投与量、製剤および錠数（P21 試験）

体重区分	投与量	製剤および錠数
18 kg 以上 23 kg 以下	1800 mg/日	300 mg 錠を 6 錠
23 kg 超 35 kg 以下	2400 mg/日	600 mg 錠を 4 錠
35 kg 超 50 kg 以下	3600 mg/日	600 mg 錠を 6 錠
50 kg 超 90 kg 以下	4800 mg/日	1200 mg 錠を 4 錠

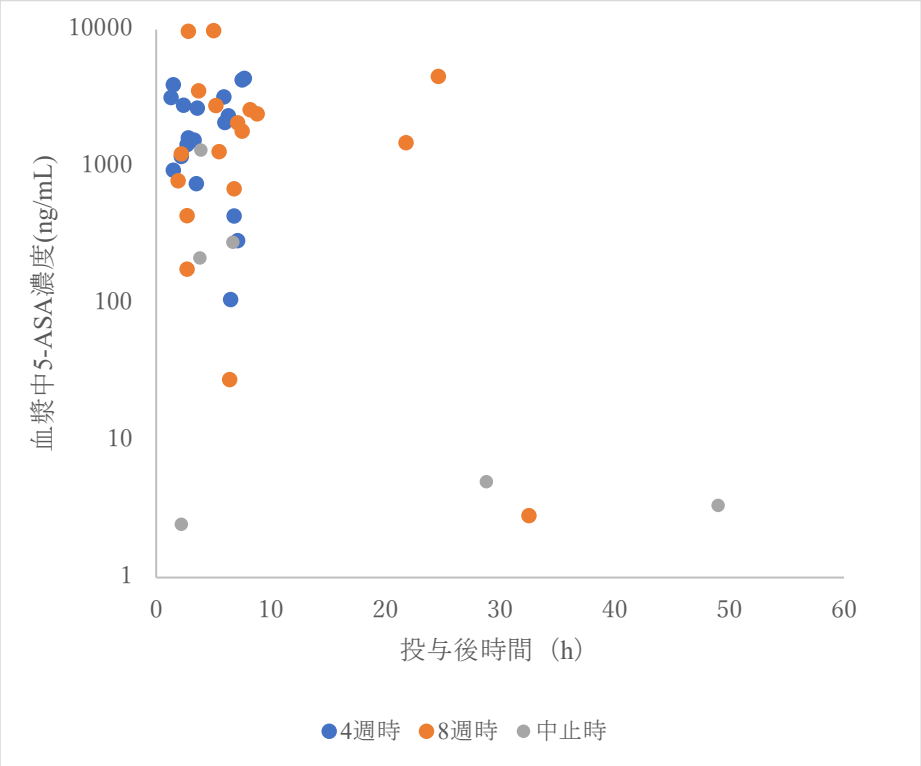
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 9.4-1 を改変

薬物動態評価用採血は、ベースライン、投与期 4 週時、8 週時または中止時で実施した。薬物動態解析対象集団は 26 例であった。

2.7.2.2.2.1.1 各評価時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度

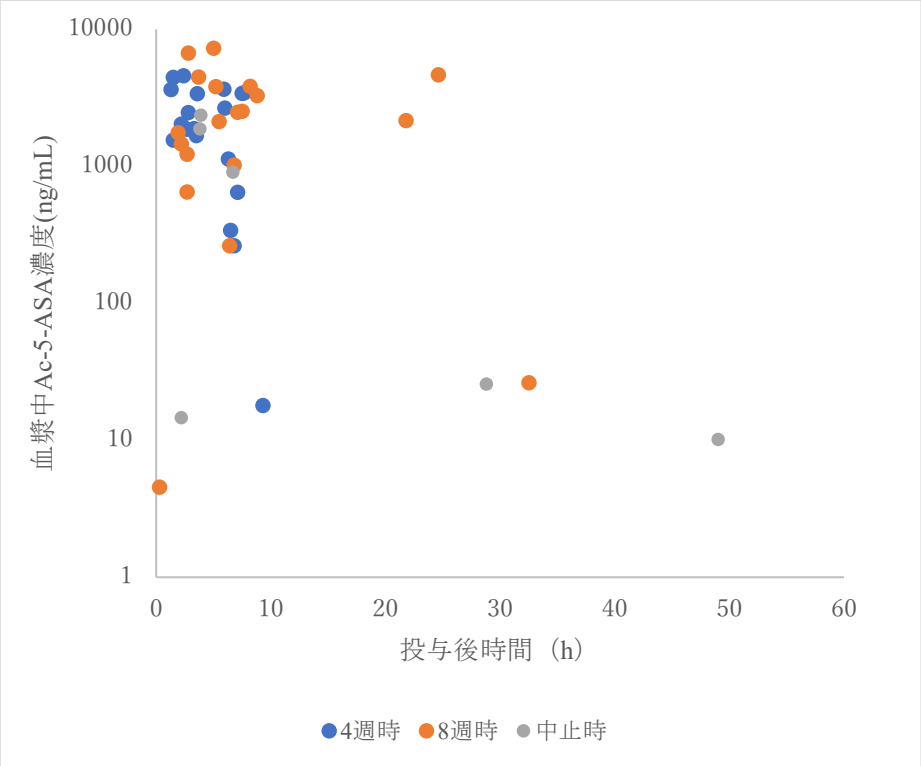
投与期 4 週時、8 週時および中止時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布を図 2.7.2-3 および図 2.7.2-4 に示した。投与期 4 週時、8 週時および中止時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布に明確な差は認められなかった。

図 2.7.2-3 各評価時の血漿中 5-ASA 濃度の分布
（薬物動態解析対象集団）（P21 試験）



4 週時：1 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は 9.3 時間）
8 週時：1 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は 0.3 時間）
中止時：1 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は 54.0 時間）

図 2.7.2-4　各評価時の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の分布
（薬物動態解析対象集団）（P21 試験）



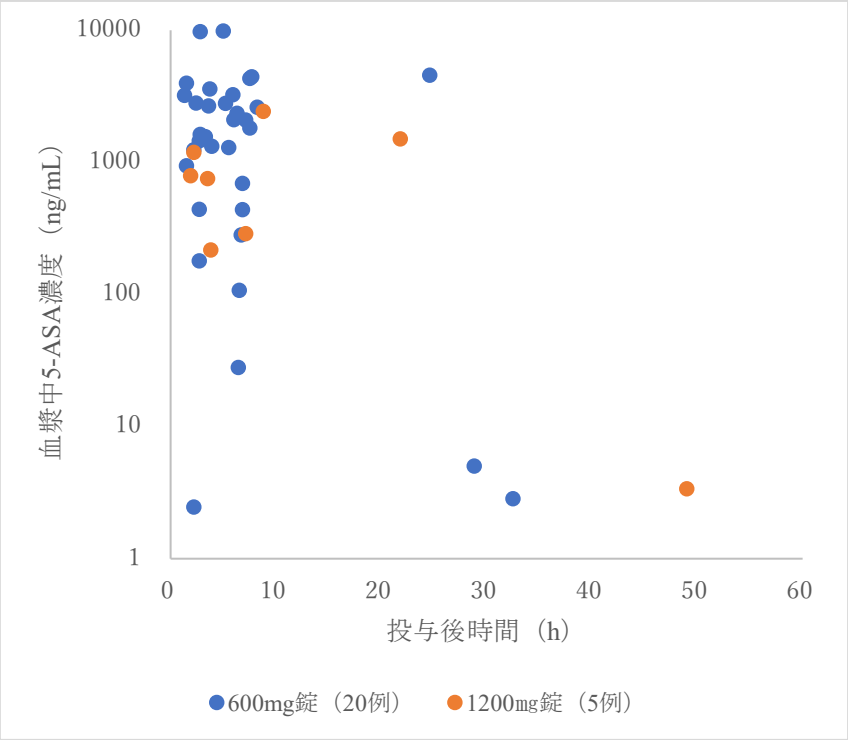
中止時：1 例の被験者で血漿中 Ac-5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は 54.0 時間）

2.7.2.2.2.1.2　製剤別の検討

薬物動態解析対象集団（26 例）における投与製剤の内訳は、300 mg 錠が 1 例（18 kg 以上 23 kg 以下が 1 例）、600 mg 錠が 20 例（23 kg 超 35 kg 以下が 2 例、35 kg 超 50 kg 以下が 18 例）、1200 mg 錠が 5 例（50 kg 超 90 kg 以下が 5 例）であった。600 mg 錠および 1200 mg 錠別の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布に明確な差は認められなかった（図 2.7.2-5 および図 2.7.2-6 参照）。

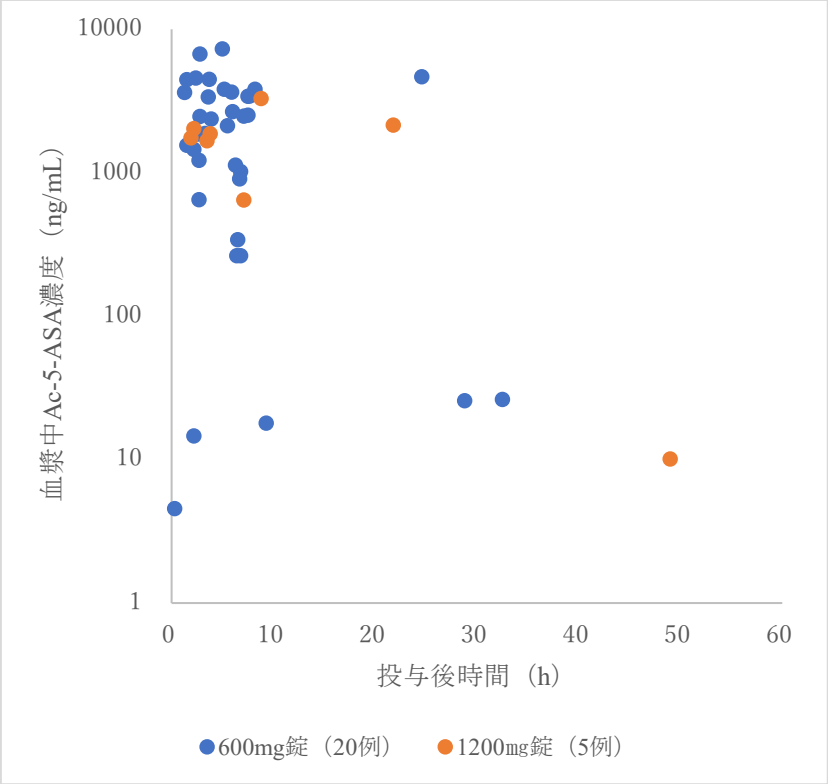
なお、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）の 1 例は治験薬服薬困難のため治験薬投与開始 4 日目に投与期を中止し、治験薬の最終投与 54.0 時間後に血漿中薬物濃度の測定が行われ、中止時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度はいずれも定量下限未満であった。

図 2.7.2-5　製剤別の血漿中 5-ASA 濃度の分布
（薬物動態解析対象集団）（P21 試験）



300 mg 錠：1 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は 54.0 時間）
600 mg 錠：2 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は 9.3 時間、0.3 時間）

図 2.7.2-6 製剤別の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の分布
（薬物動態解析対象集団）（P21 試験）



300 mg 錠：1 例の被験者で血漿中 Ac-5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は 54.0 時間）

2.7.2.2.2.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、寛解期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

用法・用量は、40 mg/kg を 1 日 1 回、朝食後経口投与とし、表 2.7.2-7 に示した、体重区分ごとの MD-0901 の投与量、投与する製剤および錠数に従った。2 次登録時の体重により体重区分を決定し、投与期間中を通して、MD-0901 の投与量、投与する製剤および錠数は変更しないこととした。MD-0901 の投与は 2 次登録日の翌日から開始し、投与期終了時（投与期 48 週時または中止時）の来院日に終了した。

表 2.7.2-7 体重区分ごとの MD-0901 の投与量、製剤および錠数（P22 試験）

体重区分	投与量	製剤および錠数
18 kg 以上 23 kg 以下	900 mg/日	300 mg 錠を 3 錠
23 kg 超 35 kg 以下	1200 mg/日	600 mg 錠を 2 錠
35 kg 超 50 kg 以下	1800 mg/日	600 mg 錠を 3 錠
50 kg 超 90 kg 以下	2400 mg/日	1200 mg 錠を 2 錠

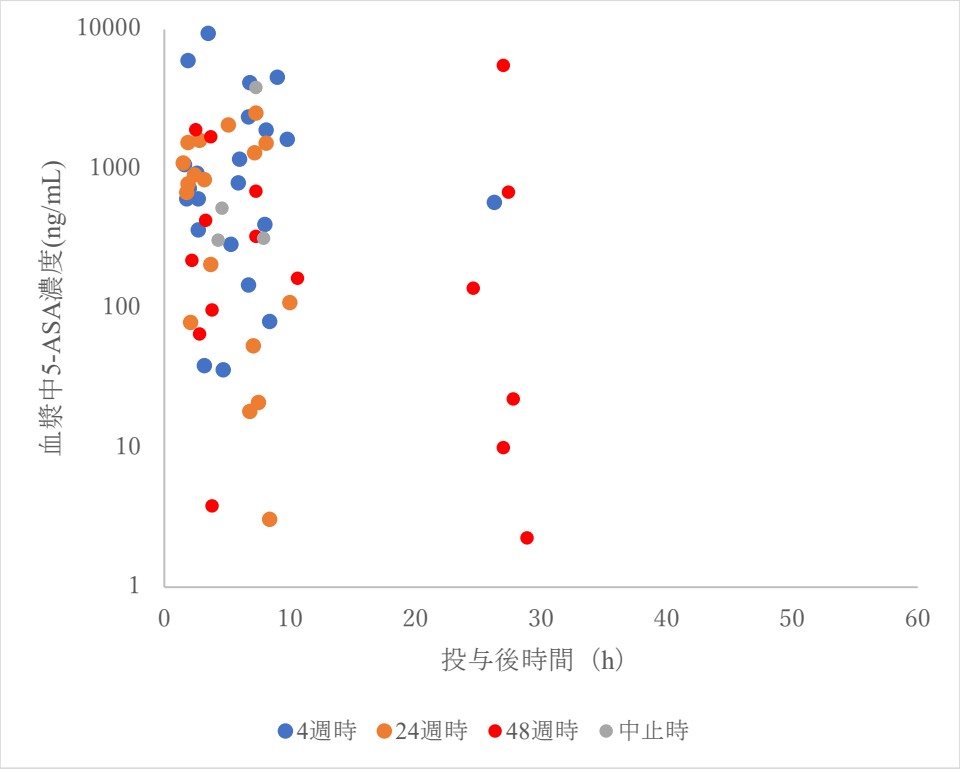
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 9.4-1 を改変

薬物動態評価用採血は、ベースライン、投与期 4 週時、24 週時、48 週時または中止時で実施した。薬物動態解析対象集団は 23 例であった。

2.7.2.2.2.2.1 各評価時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度

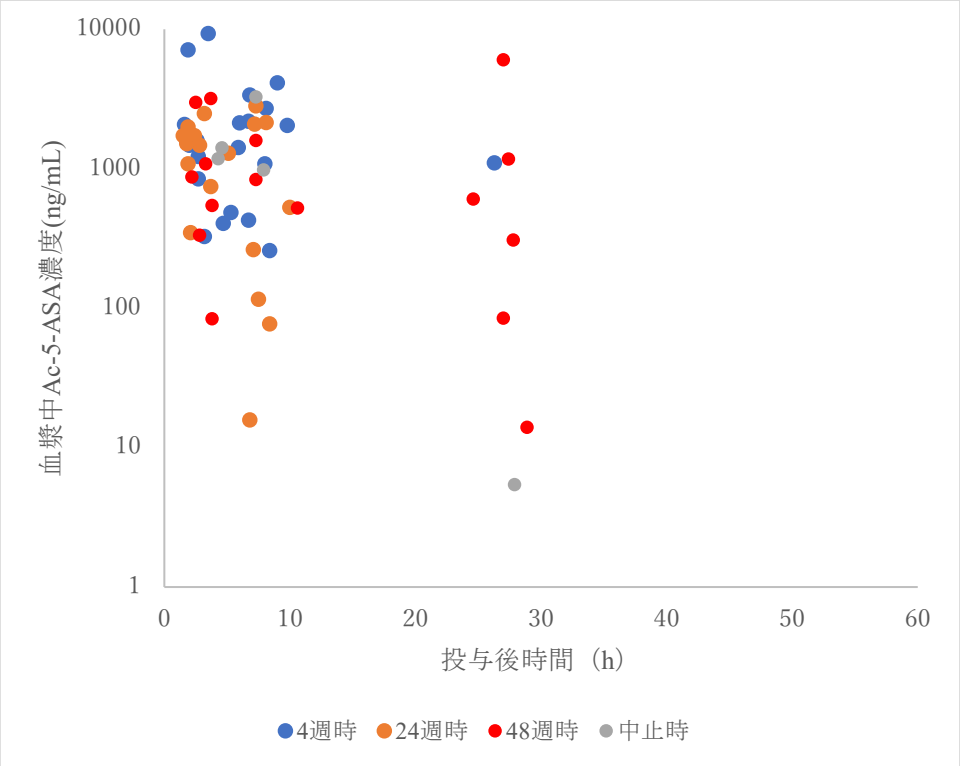
投与期 4 週時、24 週時、48 週時および中止時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布を図 2.7.2-7 および図 2.7.2-8 に示した。投与期 4 週時、24 週時、48 週時および中止時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布に明確な差は認められなかった。

図 2.7.2-7 各評価時の血漿中 5-ASA 濃度の分布
（薬物動態解析対象集団）（P22 試験）



中止時：1 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は 27.9 時間）

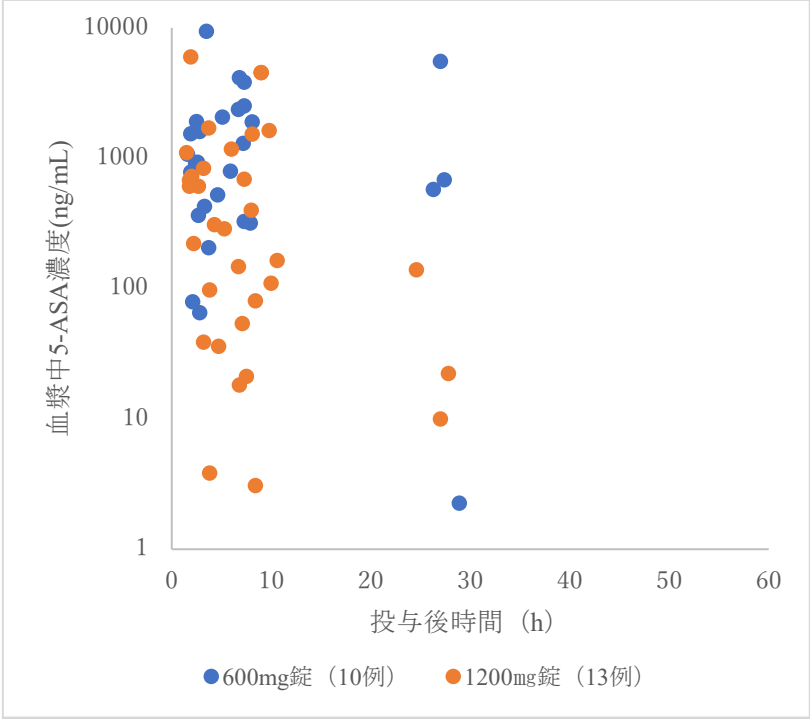
図 2.7.2-8 各評価時の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の分布
（薬物動態解析対象集団）（P22 試験）



2.7.2.2.2.2.2 製剤別の検討

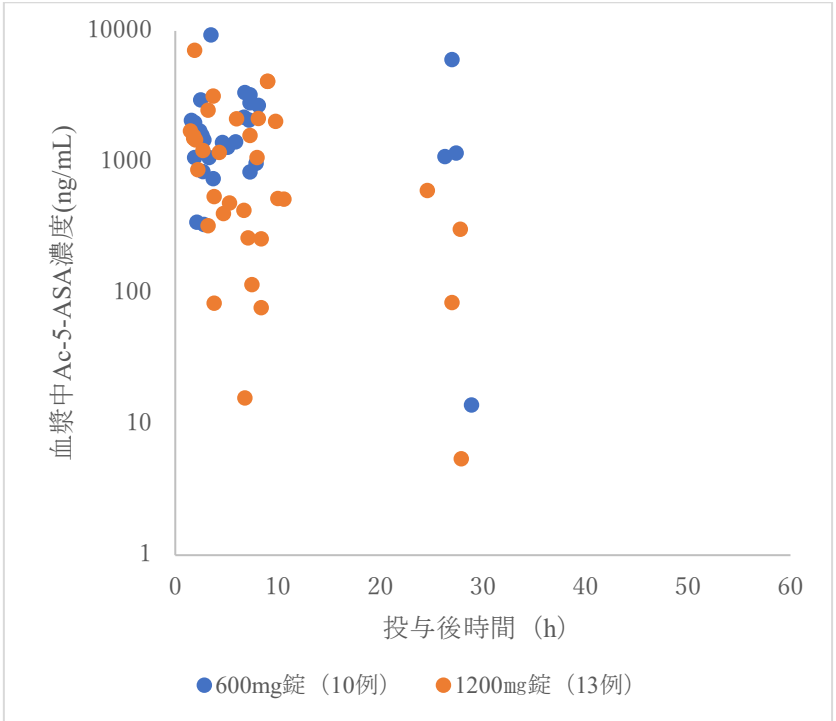
薬物動態解析対象集団（23 例）における投与製剤の内訳は、600 mg 錠が 10 例（23 kg 超 35 kg 以下が 5 例、35 kg 超 50 kg 以下が 5 例）、1200 mg 錠が 13 例（50 kg 超 90 kg 以下が 13 例）であった。300 mg 錠は、登録例数が 0 例であった。600 mg 錠および 1200 mg 錠別の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布に明確な差は認められなかった（図 2.7.2-9 および図 2.7.2-10 参照）。

図 2.7.2-9 製剤別の血漿中 5-ASA 濃度の分布
（薬物動態解析対象集団）（P22 試験）



1200 mg 錠：1 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は 27.9 時間）

図 2.7.2-10 製剤別の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の分布
（薬物動態解析対象集団）（P22 試験）



2.7.2.2.3 第 III 相試験

2.7.2.2.3.1 319 試験（参考資料）

319 試験は、海外で実施された多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験であり、軽症から中等症の活動期および寛解期の海外小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

被験者は、二重盲検活動期（以下、DBA 期）または二重盲検寛解期（以下、DBM 期）に登録され、MD-0901 の低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。DBA 期で臨床反応が認められた被験者は、DBM 期へ移行した。一方、DBA 期で臨床反応が認められなかった場合または DBA 期で投与 2 週時以降に中止し、治験責任（分担）医師により治験薬の効果が得られていないと判断された場合は、MD-0901 の高用量を 8 週間経口投与する非盲検活動期（以下、OLA 期）へ移行した。8 週間の OLA 期で臨床反応が認められた場合は、DBM 期へ移行し、再び低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。このように、DBM 期は、直接 DBM 期に登録された被験者および DBA 期または OLA 期から移行した被験者で構成された。

用法・用量は、表 2.7.2-2 に示した体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従い、DBA 期および DBM 期では MD-0901 の低用量または高用量を、OLA 期では MD-0901 の高用量を、1 日 1 回、経口投与とした。なお、低用量は P22 試験の用量と、高用量は P21 試験の用量と、それぞれ同じであった。

薬物動態評価用採血は、DBA 期 8 週時または中止時、DBM 期 26 週時または中止時、OLA 期 8 週時または中止時で実施した。

319 試験では、安全性解析対象集団を用いて薬物動態を評価した。安全性解析対象集団は、DBA 期が 53 例（低用量群：27 例、高用量群：26 例）、DBM 期が 87 例（低用量群：42 例、高用量群：45 例）および OLA 期が 18 例（高用量群：18 例）であった。本 2.7.2.2.3.1 項における薬物動態の結果は、いずれも安全性解析対象集団における結果を示した。

2.7.2.2.3.1.1 DBA 期

DBA 期 8 週時における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量を表 2.7.2-8 に示した。DBA 期における血漿中 5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、低用量で 717.7 ± 795.15 ng/mL、高用量で 2542.9 ± 2961.89 ng/mL であった。高用量投与時の血漿中 5-ASA 濃度（平均値）は、低用量投与時の血漿中 5-ASA 濃度（平均値）の約 3.5 倍であった。また、血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、低用量で 1190.5 ± 1080.97 ng/mL、高用量で 2579.7 ± 1836.07 ng/mL であった。高用量投与時の血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値）は、低用量投与時の血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値）の約 2.2 倍であった。

表 2.7.2-8 DBA 期 8 週時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量
（319 試験）

解析対象：DBA 期安全性解析対象集団

項目	投与量	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
血漿中 5-ASA 濃度（ng/mL）	低用量	12	717.7	795.15	0[a]	433.5	2280
	高用量	15	2542.9	2961.89	0[b]	1450.0	11100
血漿中 Ac-5-ASA 濃度（ng/mL）	低用量	12	1190.5	1080.97	0[a]	1001.5	3510
	高用量	15	2579.7	1836.07	33[b]	2290.0	6250

a：1 例の被験者で血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は不明）
b：1 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満、Ac-5-ASA 濃度が 33 ng/mL であった（投与後時間は不明）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.3.1.1 を改変

2.7.2.2.3.1.2 DBM 期

DBM 期 26 週時における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量を表 2.7.2-9 に示した。DBM 期における血漿中 5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、低用量で 1445.8 ± 1743.85 ng/mL、高用量で 2738.5 ± 2447.57 ng/mL であった。高用量投与時の血漿中 5-ASA 濃度（平均値）は、低用量投与時の血漿中 5-ASA 濃度（平均値）の約 1.9 倍であった。また、血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、低用量で 1980.1 ± 2197.50 ng/mL、高用量で 2964.4 ± 2364.53 ng/mL であった。高用量投与時の血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値）は、低用量投与時の血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値）の約 1.5 倍であった。

表 2.7.2-9 DBM 期 26 週時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量
（319 試験）

解析対象：DBM 期安全性解析対象集団

項目	投与量	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
血漿中 5-ASA 濃度（ng/mL）	低用量	25	1445.8	1743.85	0[a]	901.0	6280
	高用量	29	2738.5	2447.57	0[b]	2340.0	8180
血漿中 Ac-5-ASA 濃度（ng/mL）	低用量	25	1980.1	2197.50	0[c]	1240.0	7790
	高用量	29	2964.4	2364.53	0[d]	2380.0	9150

a：5 例の被験者で血漿中 5-ASA が定量下限未満であった（投与後時間は、987 時間、38.3 時間、14.5 時間、6.8 時間、残り 1 例は不明）
b：3 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は、31.7 時間、16.9 時間、7.6 時間）
c：3 例の被験者で血漿中 Ac-5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は、987 時間、14.5 時間、6.8 時間）
d：2 例の被験者で血漿中 Ac-5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は、31.7 時間、7.6 時間）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.3.1.3 を改変

2.7.2.2.3.1.3 OLA 期

OLA 期 8 週時における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量を表 2.7.2-10 に示した。OLA 期における血漿中 5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、高用量で 1013.0 ± 1419.26 ng/mL であった。血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、高用量で 1212.6 ± 1388.95 ng/mL であった。

表 2.7.2-10 OLA 期 8 週時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量（319 試験）

解析対象：OLA 期安全性解析対象集団

項目	投与量	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
血漿中 5-ASA 濃度（ng/mL）	高用量	10	1013.0	1419.26	0[a]	563.0	4610
血漿中 Ac-5-ASA 濃度（ng/mL）	高用量	10	1212.6	1388.95	0[b]	1020.5	4620

a：3 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は、26.8 時間、16 時間、残り 1 例は不明）。
b：2 例の被験者で血漿中 Ac-5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は、26.8 時間、16 時間）。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.3.1.2 を改変

2.7.2.3 試験を通しての結果の比較と解析

海外小児 UC 患者と海外健康成人の MD-0901 の薬物動態の類似性については、母集団薬物動態モデル（以下、PPK モデル）を用いて検討した。国内小児 UC 患者と海外小児 UC 患者の MD-0901 の薬物動態の類似性については、P21 試験と P22 試験および 319 試験の各被験者の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度を投与後時間に対してプロットし検討した。また、国内小児 UC 患者の用法・用量における曝露量と国内成人 UC 患者の用法・用量における曝露量の類似性については、国内における初回製造販売承認申請時の評価結果、本申請での評価結果および Shire 社（現 Takeda 社）による米国および EU における小児の適応追加時の評価結果に基づき考察した。

2.7.2.3.1 海外小児 UC 患者の薬物動態

まず初めに、海外健康成人を対象とした 5 試験（試験番号 SPD476-104、SPD476-105、SPD476-106、SPD476-109 および SPD476-111）を用いて PPK モデルを構築した。続いて、海外小児 UC 患者を対象とした 112 試験のデータセットを追加して海外小児 UC 患者における PPK モデルを構築（資料番号 5.3.3.5.1 項参照）し、海外小児 UC 患者と海外健康成人の MD-0901 の薬物動態の類似性を検討した。

PPK モデルから定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（以下、AUC）の被験者間変動について、5-ASA の変動係数は小児で約 50%および成人で約 60%、Ac-5-ASA の変動係数は小児および成人でいずれも約 40～45%であることから、小児の AUC の被験者間変動は成人と大きく異ならないと予測された。

PPK モデルから予測された低用量および高用量投与時の定常状態における小児および成人の 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC の要約統計量を表 2.7.2-11 および表 2.7.2-12 に示す。5-ASA の予測において、成人の低用量投与および高用量投与の AUC（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 22300 ± 13700 ng•hr/mL および 39900 ± 24400 ng•hr/mL であり、ばらつきを考慮すると、小児の体重別の 5-ASA の AUC と明確な差は認められなかった。また、Ac-5-ASA の予測においても、成人の低用量投与および高用量投与の Ac-5-ASA の AUC（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 41300 ± 16100 ng•hr/mL および 60800 ± 27100 ng•hr/mL であり、ばらつきを考慮すると、小児の体重別の Ac-5-ASA の AUC と明確な差は認められなかった（資料番号 5.3.3.5.2 項参照）。以上より、PPK モデルから予測された海外小児 UC 患者の定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC は予測された海外健康成人の AUC と類似していた。

表 2.7.2-11　PPK モデルから予測された定常状態における小児および成人の 5-ASA の AUC の要約統計量（低用量投与、高用量投与）

Weight Group	Statistic	AUC (ng·hr/mL)	
		Low-Dose	High-Dose
18-23 kg	Dose (mg)	900	1800
	Mean	24100	47000
	SD	12200	23500
	CV%	50.6	50.0
	Median (95% PI)	22100 (906, 96900)	43100 (3880, 249000)
24-35 kg	Dose (mg)	1200	2400
	Mean	24600	49600
	SD	12200	24800
	CV%	49.7	50.0
	Median (95% PI)	22800 (652, 171000)	45700 (676, 218000)
36-50 kg	Dose (mg)	1800	3600
	Mean	27000	54000
	SD	13100	26500
	CV%	48.3	49.1
	Median (95% PI)	25000 (361, 120000)	50000 (812, 263000)
51-90 kg	Dose (mg)	2400	4800
	Mean	29700	59700
	SD	14300	28400
	CV%	48.2	47.5
	Median (95% PI)	27500 (620, 125000)	55500 (1030, 363000)
Adults	Dose (mg)	2400	4800
	Mean	22300	39900
	SD	13700	24400
	CV%	61.4	61.2
	Median (95% PI)	16900 (7160, 57800)	36800 (1030, 103000)

Source：資料番号 5.3.3.5.2 Table 4-5

表 2.7.2-12　PPK モデルから予測された定常状態における小児および成人の Ac-5-ASA の AUC の要約統計量（低用量投与、高用量投与）

Weight Group	Statistic	AUC (ng·hr/mL)	
		Low-Dose	High-Dose
18-23 kg	Dose (mg)	900	1800
	Mean	33000	66500
	SD	13900	28400
	CV%	42.1	42.7
	Median (95% PI)	30800 (2290, 114000)	63100 (8440, 199000)
24-35 kg	Dose (mg)	1200	2400
	Mean	34200	68300
	SD	15000	30500
	CV%	43.9	44.6
	Median (95% PI)	32400 (1510, 229000)	64700 (1330, 432000)
36-50 kg	Dose (mg)	1800	3600
	Mean	37800	75200
	SD	16000	31800
	CV%	42.5	42.3
	Median (95% PI)	35700 (684, 225000)	71600 (1760, 383000)
51-90 kg	Dose (mg)	2400	4800
	Mean	41200	82900
	SD	17300	34300
	CV%	41.8	41.4
	Median (95% PI)	39200 (800, 182000)	78900 (2850, 343000)
Adults	Dose (mg)	2400	4800
	Mean	41300	60800
	SD	16100	27100
	CV%	39.0	44.7
	Median (95% PI)	38200 (16400, 75400)	59700 (5330, 123000)

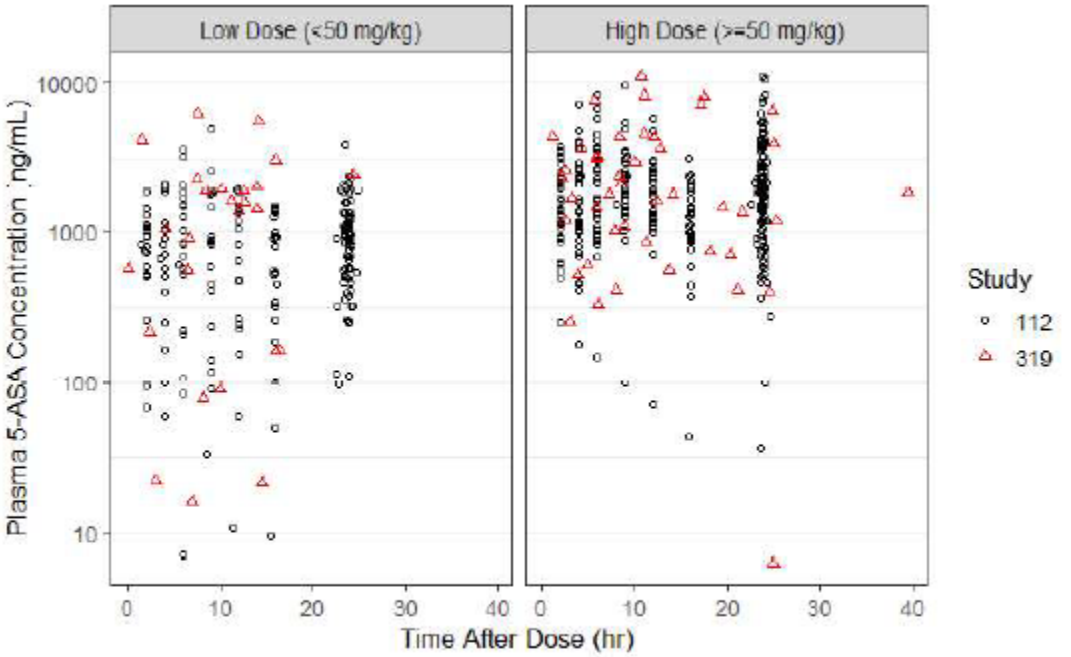
Summarized as median (2.5th percentile, 97.5th percentile).

Source：資料番号 5.3.3.5.2 Table 4-6

さらに、前述の PPK モデルのデータセットに 319 試験のデータセットを追加し、海外小児 UC 患者における MD-0901 の薬物動態について検討した。PPK モデルの再構築に先立ち、112 試験および 319 試験における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を低用量投与群（50 mg/kg 未満）と高用量投与群（50 mg/kg 以上）に層別し比較したところ、両試験で明確な差は認められなかった（図 2.7.2-11 および図 2.7.2-12 参照）。

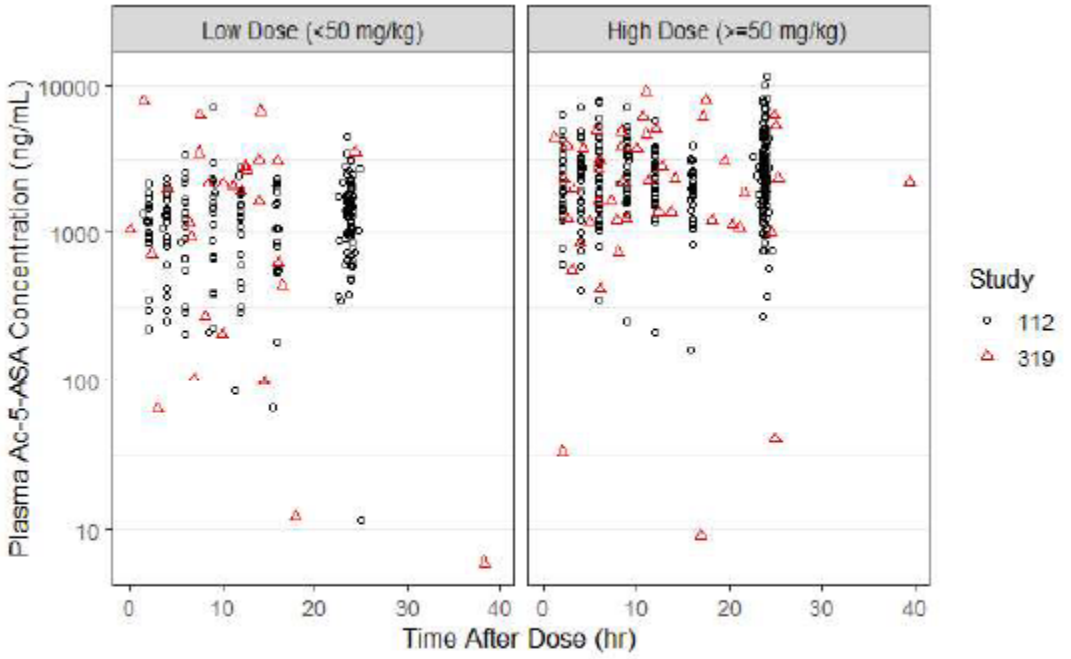
PPK モデルから予測された小児の定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC は、319 試験のデータセットを含める前と後で類似しており、いずれの PPK モデルにおいても有意な共変量は体重であった（資料番号 5.3.3.5.3 項参照）。

図 2.7.2-11　112 試験と 319 試験の血漿中 5-ASA 濃度の比較
（低用量投与、高用量投与）



Source：資料番号 5.3.3.5.3 Figure 4-1

図 2.7.2-12　112 試験と 319 試験の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の比較
（低用量投与、高用量投与）

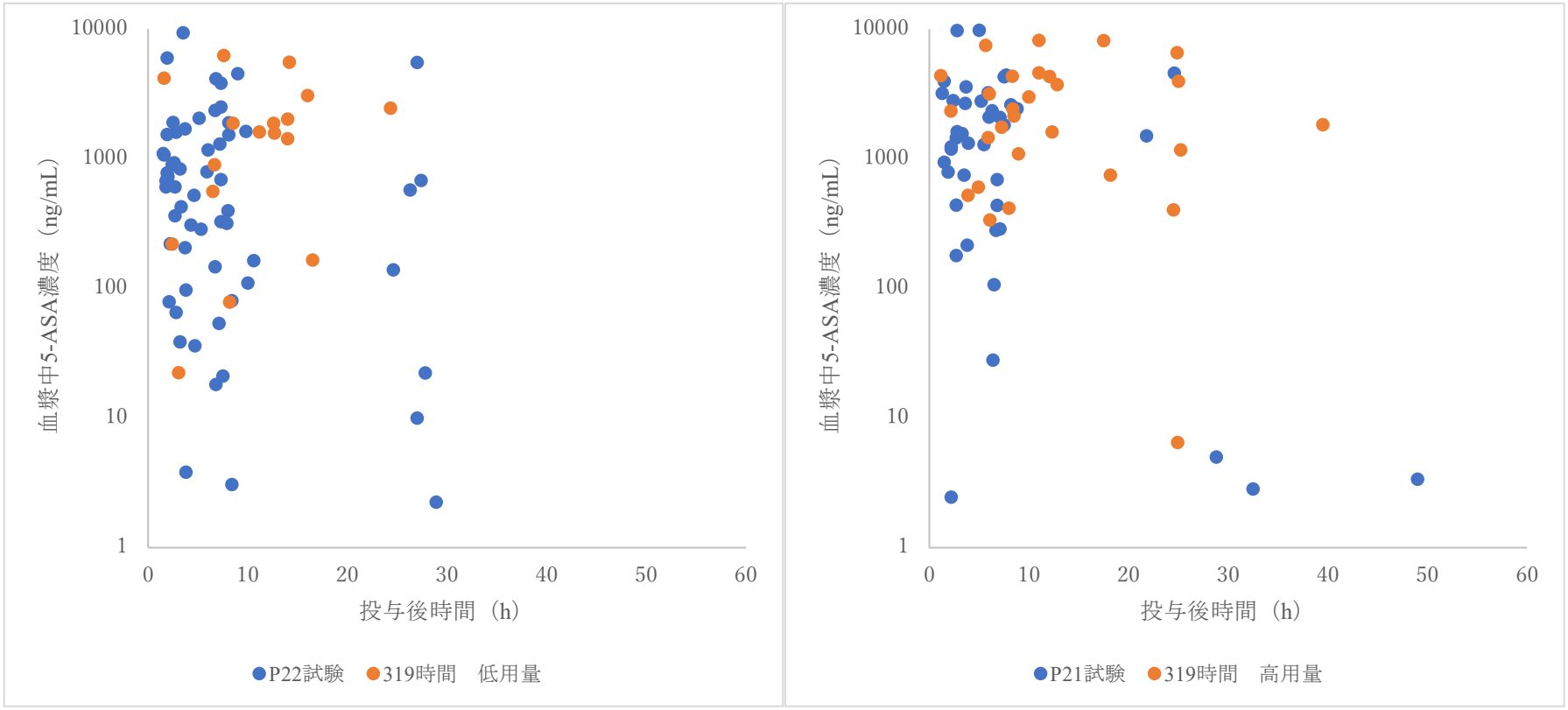


Source：資料番号 5.3.3.5.3 Figure 4-2

2.7.2.3.2 国内小児 UC 患者と海外小児 UC 患者の比較

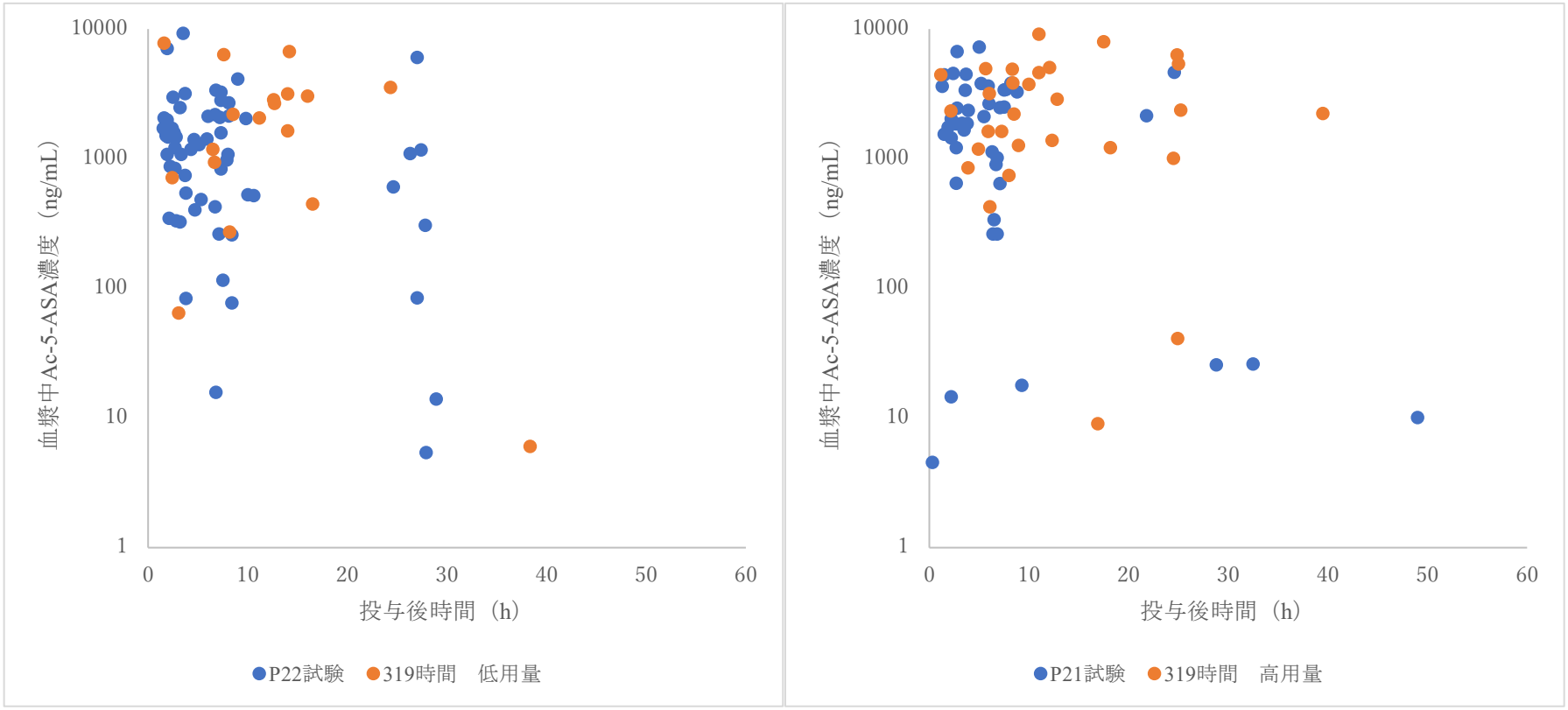
国内 P21 試験、P22 試験および海外 319 試験において、低用量投与（P22 試験では 40 mg/kg、319 試験では平均約 43 mg/kg）および高用量投与（P21 試験では 80 mg/kg、319 試験では平均約 85 mg/kg）したときの血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布を比較したところ、低用量投与、高用量投与いずれにおいても国内外の試験間で明確な差は認められなかった（図 2.7.2-13、図 2.7.2-14 参照）。以上から、国内小児 UC 患者および海外小児 UC 患者の薬物動態は大きく異ならないと考えられた。

図 2.7.2-13　国内小児 UC 患者（P21、P22 試験）と海外小児 UC 患者（319 試験）の血漿中 5-ASA 濃度の比較
（低用量投与、高用量投与）



※P21 試験：3 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は、54.0 時間、9.3 時間、0.3 時間）。
※P22 試験：1 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は、27.9 時間）。
※319 試験：13 例の被験者で血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は、987 時間、38.3 時間、31.7 時間、26.8 時間、16.9 時間、16.0 時間、14.5 時間、7.6 時間、6.8 時間、残り 4 例は不明）。また、37 の血漿中 5-ASA 濃度測定データの投与後時間が不明であった。

図 2.7.2-14　国内小児 UC 患者（P21、P22 試験）と海外小児 UC 患者（319 試験）の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の比較
（低用量投与、高用量投与）



※P21 試験：1 例の被験者で血漿中 Ac-5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は、54.0 時間）。
※319 試験：8 例の被験者で血漿中 Ac-5-ASA 濃度が定量下限未満であった（投与後時間は、987 時間、31.7 時間、26.8 時間、16.0 時間、14.5 時間、7.6 時間、6.8 時間、残り 1 例は不明）。また、37 の血漿中 Ac-5-ASA 濃度測定データの投与後時間が不明であった。

2.7.2.3.3 国内小児 UC 患者の用法・用量における曝露量と国内成人 UC 患者の用法・用量における曝露量の比較

以下に示す①～④の結果から、国内小児 UC 患者の用法・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。

① 初回製造販売承認申請時の評価から、健康成人における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の推移は国内と海外で類似していた（初回申請時資料 2.7.2.3.1.1 項参照）。
② PPK モデルから予測された海外小児 UC 患者の定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC は予測された海外健康成人の AUC と類似していた（2.7.2.3.1 項参照）。
③ 国内と海外の小児 UC 患者の薬物動態は大きく異ならないと考えられた（2.7.2.3.2 項参照）。
④ Shire 社（現 Takeda 社）は、米国および EU における小児 UC 患者に対する用法・用量の追加申請時資料（2.7.2 3.1.4 項）において、海外小児 UC 患者の薬物動態データは、海外健康成人データを用いて構築した PPK モデルで説明可能であり、海外小児 UC 患者の用法・用量における曝露量は、海外成人 UC 患者の用法・用量における曝露量と同等であると評価している。

2.7.2.4 特別な試験

該当資料なし。

2.7.2.5 参考文献

該当資料なし。

2.7.2.6 付録

該当資料なし。