

メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」

● 血中濃度比較試験

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点*	0、2、4、6、8、10、12、14、16、24、36、48hr
休薬期間	第I期最終投与から14日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」
標準製剤	アサコール錠400mg

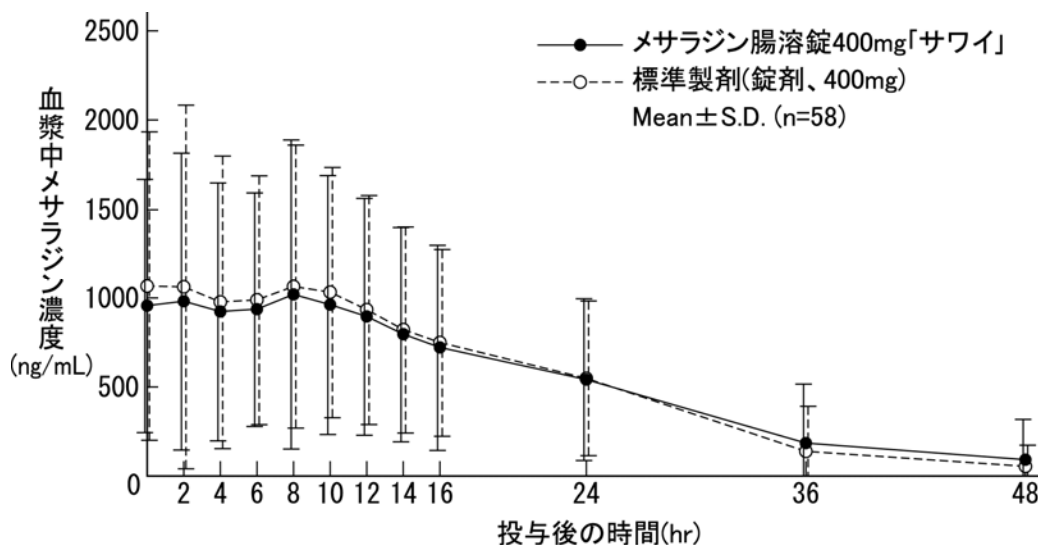
*：試験製剤または標準製剤の最終投与直前の採血を0 hrとした。

メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子に連続経口投与(クロスオーバー法)し、最終投与時より血漿中メサラジン濃度を測定した。(なお、連続経口投与については1回あたり3錠(メサラジンとして1,200mg)を1日3回、6日間行った。)得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、 AUC_{τ} は実数値の平均値の差の90%信頼区間が-0.20~+0.20の範囲内であり、また、 AUC_t およびCmaxは対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	AUC_{τ}^{*} (ng·hr/mL)	AUC_t^{*} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
メサラジン腸溶錠400mg 「サワイ」	1377 ± 942	7663 ± 5482	25801 ± 20205	19.0 ± 27.9
標準製剤 (錠剤、400mg)	1477 ± 1100	8191 ± 6171	26071 ± 18884	13.5 ± 8.9

※ $AUC_{\tau} = AUC_{0-8hr}$ 、 $AUC_t = AUC_{0-48hr}$ (Mean ± S.D.)



メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」

	実数値の平均値の差	実数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _τ * [※]	-0.06	-0.19～0.06

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t * [※]	log(0.97)	log(0.78)～log(1.20)
Cmax	log(0.94)	log(0.79)～log(1.11)

※AUC_τ = AUC_{0-8hr}、AUC_t = AUC_{0-48hr}

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」

●薬理的試験

TNBS-EtOH誘発潰瘍性大腸炎モデルに対する有効性の検討	
試験製剤	メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」
標準製剤	アサコール錠400mg

〈方法〉

ミニブタ (NIBS、雄性) を用いて、トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS)-エタノール (EtOH) 誘発潰瘍性大腸炎モデルを作製し、メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」又は標準製剤を腸瘻管より1回2錠及び注射用水 (5 mL/body) を1日3回、10日間投与した。

また、コントロール群 (TNBS-EtOH誘発あり) 及び無処置群 (TNBS-EtOH誘発なし) は注射用水のみを投与した。

大腸炎誘発後11日目に、ミニブタより大腸を摘出し、下記項目について評価を行った。

1) 大腸重量測定

病変部位の大腸組織重量を測定した。

2) 浸潤細胞数

病変部位の大腸より、組織切片を作製し、単位面積当たりの浸潤細胞数を算出した。

3) 下痢スコア及び血便スコア

大腸炎誘発日から11日間の下痢及び血便の状態を観察し、下記の基準に従い、スコア化した。

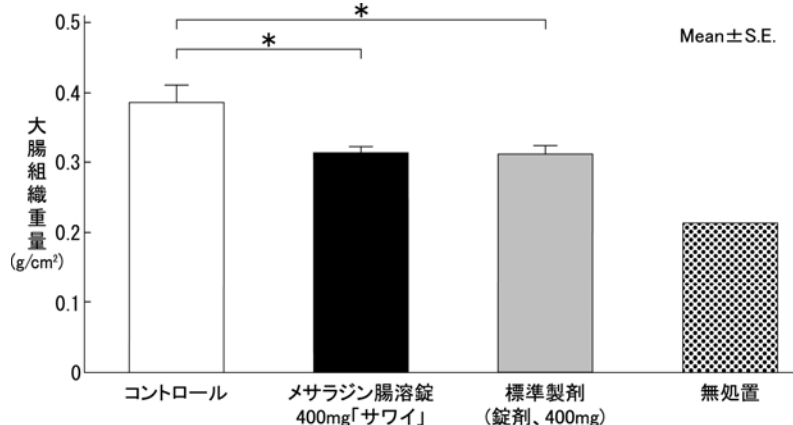
スコア	下痢	血便
1	正常便 (固形の便)	正常 (認められない)
2	粘性便 (固形の便の表面が粘性の便)	黒色の便が認められる
3	軟便 (水分量の多い有形の便)	目視で便に血が混じっているもしくは出血が認められる
4	下痢便 (水分量の多い形のくずれた便)	肛門に血液が付着している
5	水様便 (ほとんど無形の液状の便)	肛門から常に出血している

メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」

〈結果〉

1) 大腸重量測定

メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」と標準製剤の両投与群の大腸組織重量は、コントロール群に比べて有意に軽量であった。また、メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」投与群と標準製剤投与群の大腸組織重量の平均値の差の90%信頼区間は、標準製剤投与群の-0.20~+0.20の範囲内であった。

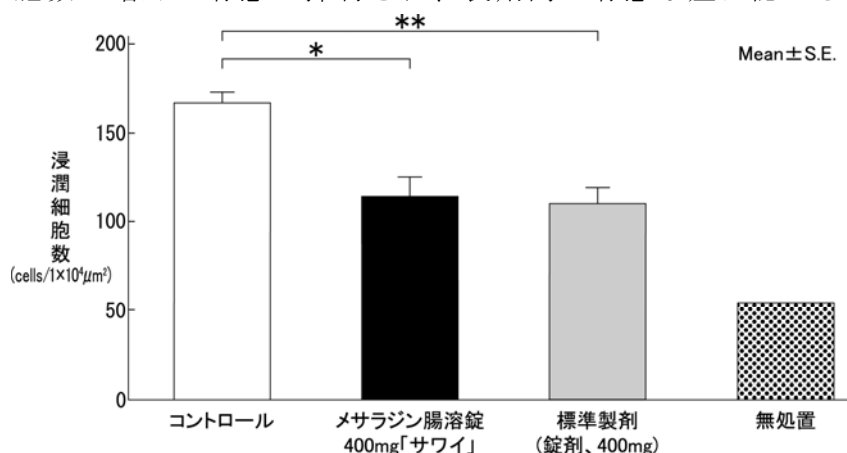


	n	大腸組織重量 (g/cm ²)
コントロール	6	0.387 ± 0.024
メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」	6	0.313 ± 0.009*
標準製剤 (錠剤、400mg)	6	0.311 ± 0.012*
無処置	2	0.213

* : p<0.05 vs コントロール (Studentのt検定)

2) 浸潤細胞数

メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」と標準製剤の両投与群では、コントロール群に比べて、浸潤細胞数の増加が有意に抑制され、製剤間で有意な差は認められなかった。



	n	浸潤細胞数 (cells/1 × 10 ⁴ μm ²)
コントロール	6	167 ± 6
メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」	6	114 ± 11 *
標準製剤 (錠剤、400mg)	6	110 ± 9 **
無処置	2	54

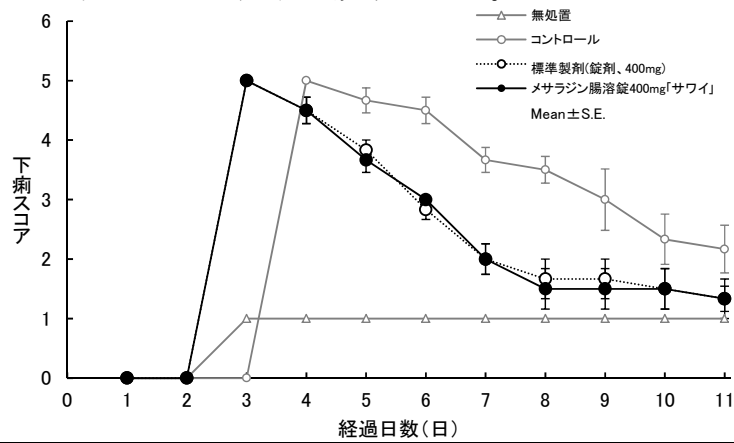
* : p<0.01 vs コントロール (Studentのt検定)

** : p<0.001 vs コントロール (Studentのt検定)

メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」

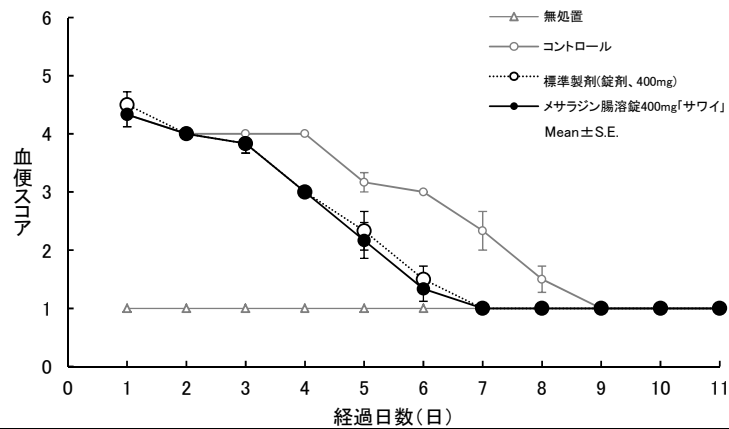
3) 下痢スコア及び血便スコア

メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」と標準製剤の両投与群では、コントロール群に比べて、下痢及び血便スコアの低下が観察された。



	経過日数(日)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
コントロール	-	-	-	5.0	4.7	4.5	3.7	3.5	3.0	2.3	2.2
メサラジン腸溶錠 400mg「サワイ」	-	-	5.0	4.5	3.7	3.0	2.0	1.5	1.5	1.5	1.3
標準製剤 (錠剤、400mg)	-	-	5.0	4.5	3.8	2.8	2.0	1.7	1.7	1.5	1.3
無処置	-	-	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

(n = 6、無処置群 n = 2)



	経過日数(日)											回復 日数
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
コントロール	4.3	4.0	4.0	4.0	3.2	3.0	2.3	1.5	1.0	1.0	1.0	8.3
メサラジン腸溶錠 400mg「サワイ」	4.3	4.0	3.8	3.0	2.2	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	6.2
標準製剤 (錠剤、400mg)	4.5	4.0	3.8	3.0	2.3	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	6.3
無処置	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-

(n = 6、無処置群 n = 2)

以上の結果より、メサラジン腸溶錠 400mg「サワイ」と標準製剤は治療学的に同等であると判断した。