メサラジン
リアルダ錠 1200mg

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

持田製薬株式会社

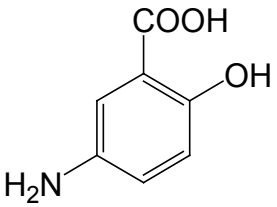
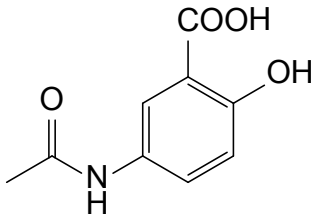
目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 7
2.6.4.5 代謝 8
2.6.4.6 排泄 9
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 11
2.6.4.9 考察および結論 11
2.6.4.10 図表 12
2.6.4.11 参考文献一覧 12

薬物動態試験の項の略語一覧

略語	内容
Ac-5-ASA	*N*-アセチル-5-アミノサリチル酸
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-3}	投与後 3 時間までの AUC
AUC_{0-6}	投与後 6 時間までの AUC
AUC_{0-72}	投与後 72 時間までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	投与後無限大時間までの AUC
Caco-2	ヒト大腸がん細胞系
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
DDS	薬物送達システム
NAT1	*N*-アセチルトランスフェラーゼ 1
NAT2	*N*-アセチルトランスフェラーゼ 2
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間

薬物動態試験の項の化合物一覧

一般名	化学名	構造式	由来
メサラジン	5-Aminosalicylic acid		原薬
N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）	*N*-Acetyl-5-aminosalicylic acid		メサラジンの主代謝物

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

MD-0901 の有効成分であるメサラジンの非臨床薬物動態試験については、Shire 社が MD-0901 の欧米豪での申請に用いた公表論文に加え、本邦でのペンタサ®錠の申請資料として用いられた「ラットにおけるメサラジンの生体内動態」に関する公表論文およびアサコール®錠の申請資料として用いられた「ヒト *in vitro* CYP 阻害試験」に関する公表資料の成績をメサラジンの非臨床薬物動態に関する有用な情報と考え使用した。これらメサラジンの薬物動態の特性に関する公知情報の一覧を表 2.6.4.1- 1 に示した。

MD-0901 は、メサラジンの新規 DDS 製剤であることから、既存のメサラジン製剤とは消化管におけるメサラジンの放出、吸収および作用発現部位である大腸における分布（DDS 製剤としての薬物動態に関する特性）が異なると考えられた。しかしながら、DDS 製剤としての薬物動態に関する特性については、海外および国内の臨床薬理試験でヒトにおいて評価されていること、また、MD-0901 の有効性や安全性を考察する上で重要な非臨床薬物動態情報（吸収、分布、代謝および排泄）は、有効成分であるメサラジンについての情報であり、それらは前述のメサラジンの非臨床薬物動態に関する公知の情報により評価は可能と考えられたことから、新たな試験は実施しなかった。

なお、MD-0901 の DDS 製剤としての特性に関する薬物動態については、臨床に関する概要（2.5 項および 2.7 項）に記載した。

表 2.6.4.1- 1　メサラジンの非臨床薬物動態評価項目の一覧

試験項目			動物種	被験物質	投与経路	投与量/濃度	参考文献
吸収	血液中放射能濃度	単回投与	ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg	1）
		反復投与	ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg/day	1）
	血漿中薬物濃度	単回投与	ラット	メサラジン	経口	10, 50, 100 mg/kg	2）
		反復投与	ラット	メサラジン	経口	50, 320 mg/kg/day	3）
		単回投与	イヌ	メサラジン	経口	25 mg/kg	3）
	吸収部位	*in situ* ループ法	ラット	メサラジン Ac-5-ASA	－	1 mg/head	2）
		in situ 灌流法	ラット	メサラジン	－	7.5 mg/mL	4）
	膜透過性（*in vitro* Caco-2 細胞）		ヒト	メサラジン	－	0.01, 0.1, 1, 5 mg/mL	4）
			ヒト	メサラジン	－	0.1 mmol/L	5）
分布	組織内分布	単回投与	ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg	1）
		反復投与	ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg/day	1）
	胎児への移行		ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg	1）
	血漿たん白結合	*in vivo*	ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg	1）
		in vitro	ヒト	メサラジン Ac-5-ASA	－	2.5 µg/mL	6）
			ヒト	Ac-5-ASA	－	1, 5, 10 µg/mL	7）
	血球移行（*in vivo*）		ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg	1）
代謝	血漿中代謝物（Ac-5-ASA）		ラット	メサラジン	経口	10, 50, 100 mg/kg	2）
			イヌ	メサラジン	経口	25 mg/kg	3）
			イヌ	メサラジン	経口	500 mg	9）
	尿および糞中代謝物（Ac-5-ASA）		ラット	メサラジン	経口	50 mg/kg	2）
	消化管による代謝		ラット	メサラジン	経口、腹腔内、静脈内	25, 50, 100, 200 mg/kg	10）
	腸内細菌による代謝		ラット	メサラジン	混餌	1%（w/w）混餌	11）
	薬物代謝酵素		マウス、ヒト	メサラジン	－	－	12）-14）
排泄	尿および糞中放射能排泄	単回投与	ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg	1）
		反復投与	ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg/day	1）
	尿および糞中薬物排泄	単回投与	ラット	メサラジン	経口	50 mg/kg	2）
	胆汁中排泄		ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg	1）
	乳汁中排泄		ラット	^{14}C-メサラジン	経口	50 mg/kg	1）
薬物動態学的薬物相互作用	CYP 阻害		ヒト肝ミクロソーム	メサラジン Ac-5-ASA	－	20, 200 µmol/L	17）

－：該当せず

2.6.4.2　分析法

該当なし。

2.6.4.3　吸収 [1) -5)]（表 2.6.4.3- 1）

ラットに ^{14}C-メサラジンあるいはメサラジンを経口投与したときの T_{max} はいずれも早く（0.33～0.83 時間）、また、ラット空腸におけるメサラジンの吸収性は消化管の他の部位より高かったことから、経口投与されたメサラジンは主に上部消化管より速やかに吸収されるものと推察された。メサラジンを経口投与したときの血漿中メサラジンおよび Ac-5-ASA 濃度は、雄に比べ雌が高く、絶食下投与に比べ非絶食下投与において低かった。

雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの各投与後 24 時間における血液中放射能濃度は、投与回数の増加に伴い上昇し、11 回投与以降ほぼ定常状態に達した。

雄性イヌにメサラジンを単回経口投与したときの血漿中には、メサラジンのみが検出され、Ac-5-ASA はほとんど認められなかった。

Caco-2 単層膜を用いたメサラジンの *in vitro* 膜透過試験の結果から、消化管におけるメサラジンの膜透過には、低濃度では担体輸送が寄与し、高濃度では担体輸送は飽和し受動拡散が主となることが示唆された。

表 2.6.4.3- 1　メサラジンの試験成績一覧（吸収）（1/2）

項目	動物種	被験物質（投与経路）、投与量/濃度	成績
血液中放射能濃度	ラット	^{14}C-メサラジン（単回経口）、50 mg/kg	雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの血液中放射能濃度は、投与後 30 分に最高値（18.07 µg eq./mL）に達し、$AUC_{0\text{-}72}$ は 39.0 µg eq.·h/mL であった [1)]。
		^{14}C-メサラジン（反復経口）、50 mg/kg/day	雄性ラットに ^{14}C-メサラジン 50 mg/kg を、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの各投与後 24 時間における血液中放射能濃度は、投与回数の増加に伴い上昇し、11 回投与以降ほぼ定常状態に達した。最終回投与後の血液中放射能濃度は投与後 30 分に最高値（13.23 µg eq./mL）に達し、$AUC_{0\text{-}72}$ は 54.8 µg eq.·h/mL であった [1)]。
血漿中薬物濃度	ラット	メサラジン（単回経口）、10, 50, 100 mg/kg	絶食下の雄性ラットにメサラジンを 10、50 および 100 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中メサラジンの C_{max} は 2.60、17.77 および 30.18 µg/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 4.46、18.00 および 72.16 µg·h/mL であった。血漿中 Ac-5-ASA の C_{max} は 2.12、13.42 および 25.36 µg/mL、$AUC_{0\text{-}6}$ は 6.13、17.32 および 78.68 µg·h/mL であった。メサラジンおよび Ac-5-ASA の C_{max} は投与量に比例して増加したが、AUC は 50 mg/kg と 100 mg/kg との間で投与量比以上の増加が認められた。また、各投与量におけるメサラジンの T_{max} は 0.33、0.42 および 0.83 時間、$T_{1/2}$ は 2.18、1.10 および 1.80 時間であった [2)]。 絶食下の雌性ラットにメサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中メサラジンの C_{max} は 28.21 µg/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 40.36 µg·h/mL、血漿中 Ac-5-ASA の C_{max} は 21.70 µg/mL、$AUC_{0\text{-}6}$ は 49.51 µg·h/mL であり、雄に比べ血漿中薬物濃度が高かった [2)]。 非絶食下の雄性ラットにメサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中メサラジンの C_{max} は 9.15 µg/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 12.57 µg·h/mL、血漿中 Ac-5-ASA の C_{max} は 9.49 µg/mL、$AUC_{0\text{-}6}$ は 15.12 µg·h/mL であり、絶食下投与に比べ血漿中薬物濃度が低下する傾向を示した [2)]。

表 2.6.4.3- 1　メサラジンの試験成績一覧（吸収）（2/2）

項目	動物種	被験物質（投与経路）、投与量/濃度	成績
血漿中薬物濃度	ラット	メサラジン（反復経口）、50, 320 mg/kg/day	雄性ラットにメサラジン 50 および 320 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの最終投与後の血漿中メサラジンの C_{max} は、それぞれ 42 および 214 μg/mL、AUC はそれぞれ 26 および 536 μg·h/mL であった。また、血漿中メサラジンと Ac-5-ASA の合計の C_{max} はそれぞれ 106 および 267 μg/mL、AUC は 87 および 789 μg·h/mL であった [3]。
	イヌ	メサラジン（単回、経口）、25 mg/kg	雄性イヌにメサラジン 25 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中メサラジンの C_{max} および AUC は 110 μg/mL および 182 μg·h/mL であり、Ac-5-ASA は血漿中にほとんど認められなかった [3]。
吸収部位	ラット	メサラジンおよび Ac-5-ASA（*in situ* ループ法）、1 mg/head	雄性ラットの空腸、回腸および結腸－直腸の 3 部位からのメサラジンおよび Ac-5-ASA の吸収性を検討した。空腸、回腸および結腸－直腸に投与したときの $AUC_{0\text{-}3}$ は、メサラジン投与時がそれぞれ 1.58、0.55 および 0.97 μg·h/mL、Ac-5-ASA 投与時がそれぞれ 0.76、0.41 および 0.77 μg·h/mL であった。メサラジンの吸収は、回腸および結腸－直腸に比べ、空腸で高かった。また、各部位の Ac-5-ASA の吸収は同部位のメサラジンに比べ低かった [2]。
	ラット	メサラジン（*in situ* 灌流法）、7.5 mg/mL	雄性ラットの空腸および回腸からのメサラジンの吸収性を検討した。空腸および回腸におけるメサラジンの透過係数は 6.17×10^{-6} および 0.04×10^{-6} cm/s であり、上部消化管でより高い吸収が認められた。また、メサラジンの灌流液中に Ac-5-ASA が認められたことから、メサラジンは消化管においても Ac-5-ASA へと代謝されることが示唆された [4]。
膜透過性	ヒト	メサラジン（*in vitro*）、0.01, 0.1, 1, 5 mg/mL	Caco-2 単層膜を用いた膜透過試験において、メサラジンは低濃度（0.01 および 0.1 mg/mL）では血液側から粘膜側への透過（排泄）がその反対方向の透過（吸収）より大きかったが、高濃度（1 および 5 mg/mL）では方向性は認められなかった。また、低濃度域では濃度の上昇に伴った透過率の低下が認められたが、高濃度では透過率は約 2%で一定していた。これらのことから、低濃度のメサラジンの膜透過には担体輸送が寄与し、高濃度では担体輸送は飽和し受動拡散が主となることが示唆された [4]。
		メサラジン（*in vitro*）、0.1 mmol/L	Caco-2 単層膜を用いた膜透過試験において、メサラジンの透過係数は血液側→粘膜側が 5.5×10^{-7} cm/s、粘膜側→血液側が 3.2×10^{-7} cm/s であった。メサラジンは血液側から粘膜側への透過（排泄）がその反対方向の透過（吸収）よりやや大きかった [5]。

2.6.4.4　分布 [1), 6), 7)]（表 2.6.4.4- 1）

雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを単回経口投与したとき、吸収および排泄臓器以外の組織への放射能の移行は少なく、特に中枢神経への移行性は低いと考えられた。各組織の放射能は速やかに低下し、メサラジンの組織への蓄積性は低いものと推察された。雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与後 24 時間における組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与回数の増加に伴い緩やかに上昇し、特定の組織に蓄積することはなかった。

妊娠ラットに ^{14}C-メサラジンを単回経口投与したときの組織中放射能濃度および全身オートラジオグラフィーにおいて、羊水あるいは胎児への低濃度の放射能の分布が認められたことから、母獣に比べ低濃度ではあるものの、メサラジンは胎児へ移行するものと推察された。なお、海外において、妊娠女性に種々のメサラジン製剤を投与したときの胎児の血漿中にはメサラジンおよび Ac-5-ASA が検出され、ヒトにおいてもメサラジンの胎盤通過が報告されている [8]。

雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを単回経口投与したときの血漿中放射能のたん白結合率は

79.7%（投与後 30 分）であった。また、血液中放射能の血球移行率は 2.1%（投与後 30 分）と低かった。メサラジンのヒト血漿たん白結合率は 42.9%（*in vitro*）、Ac-5-ASA のヒト血漿たん白結合率は 78.2%あるいは 83%（*in vitro*）であった。

表 2.6.4.4- 1　メサラジンの試験成績一覧（分布）

項目	動物種	被験物質（投与経路）、投与量/濃度	成績
組織内分布	ラット	^{14}C-メサラジン（単回経口）、50 mg/kg	雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの組織中放射能濃度は、盲腸および直腸以外のすべての組織において投与後 30 分に最高値に達し、十二指腸および空腸は血漿（21.78 µg eq./ mL）と同程度の濃度（21.14 および 27.97 µg eq./g）を、胃、腎臓および膀胱は血漿より高い濃度（98.60、89.18 および 57.45 µg eq./g）を示したが、他の組織中放射能濃度はいずれも血漿より低かった。中枢神経（大脳、小脳、脊髄）では低濃度の放射能（0.35～0.48 µg eq./g）が検出された。その後、各組織の放射能は速やかに低下し、投与後 120 時間では、腎臓に低濃度の放射能が検出されたのみで、その他の組織はいずれも検出限界以下であった [1)]。
		^{14}C-メサラジン（反復経口）、50 mg/kg/day	雄性ラットに ^{14}C-メサラジン 50 mg/kg を、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与後 24 時間における組織中放射能濃度は、投与中いずれの回においても検出限界以下であった組織（大脳、小脳、脊髄、下垂体、甲状腺、副腎）を除き、投与回数の増加に伴い緩やかに上昇し、特定の組織に蓄積することはなかった [1)]。
胎児への移行	ラット	^{14}C-メサラジン（単回経口）、50 mg/kg	周産期（妊娠 18 日目）の妊娠ラットに ^{14}C-メサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの組織中放射能濃度は、いずれの組織においても投与後 30 分に最高値に達し、このときの羊水および胎児には放射能の移行が認められたが、その濃度は共に母獣の血漿中濃度の 1%以下、胎児の各組織はいずれも母獣の血漿中濃度の 2%以下と低値であった。また、器官形成期（妊娠 13 日目）および妊娠 18 日目のラットに ^{14}C-メサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの全身オートラジオグラムでは、胎児への放射能の分布はいずれも痕跡程度であった [1)]。
血漿たん白結合	ラット	^{14}C-メサラジン（単回経口）、50 mg/kg	雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの投与後 30 分、4 時間および 8 時間における血漿中放射能のたん白結合率は、それぞれ 79.7%、89.9%および 97.0%であった [1)]。
	ヒト	メサラジンおよび Ac-5-ASA（*in vitro*）、2.5 µg/mL	メサラジンおよび Ac-5-ASA の *in vitro* におけるヒト血漿たん白結合率は 42.9%および 78.2%であった [6)]。
		Ac-5-ASA（*in vitro*）、1, 5, 10 µg/mL	Ac-5-ASA の *in vitro* におけるヒト血漿たん白結合率は 83%であった [7)]。
血球移行	ラット	^{14}C-メサラジン（単回経口）、50 mg/kg	雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの投与後 30 分、8 時間および 24 時間における血液中放射能の血球移行率はそれぞれ 2.1%、9.4%および 56%であった [1)]。

2.6.4.5　代謝 [2), 3), 9)-14)]（表 2.6.4.5- 1）

メサラジンはラットでは *N*-アセチル化により代謝され、Ac-5-ASA が主代謝物であると考えられた。一方、イヌではアセチル化活性が弱く、メサラジンの Ac-5-ASA への代謝はほとんどないと考えられた。ラットに経口投与されたメサラジンのアセチル化には消化管による代謝が関与していると考えられたが、腸内細菌のアセチル化への関与は小さいと考えられた。

メサラジンのアセチル化には、マウスでは主に NAT2、ヒトでは NAT1 が関与していると考えられている。

表 2.6.4.5- 1　メサラジンの試験成績一覧（代謝）

項目	動物種	被験物質（投与経路）、投与量/濃度	成績
血漿中代謝物	ラット	メサラジン（単回経口）、10, 50, 100 mg/kg	絶食下の雄性ラットにメサラジンを 10、50 および 100 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中 Ac-5-ASA の C_{max} は 2.12、13.42 および 25.36 μg/mL、AUC_{0-6} は 6.13、17.32 および 78.68 μg·h/mL であった [2]。 絶食下の雌性ラットにメサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中 Ac-5-ASA の C_{max} は 21.70 μg/mL、AUC_{0-6} は 49.51 μg·h/mL であった [2]。
	イヌ	メサラジン（単回経口）、25 mg/kg	雄性イヌにメサラジン 25 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中には Ac-5-ASA はほとんど認められなかった [3]。
		メサラジン（単回経口）、500 mg	雄性イヌにメサラジン 500 mg を単回経口投与したときの血漿中には Ac-5-ASA は認められなかった [9]。
尿および糞中代謝物	ラット	メサラジン（単回経口）、50 mg/kg	雌雄のラットにメサラジン 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与量の大部分（雄：約 60%、雌：約 45%）が Ac-5-ASA として尿および糞中に排泄されたことから、ラットにおいては、メサラジンは *N*-アセチル化により代謝され、Ac-5-ASA が主代謝物であると考えられた [2]。
消化管、腸内細菌による代謝	ラット	メサラジン（単回経口、腹腔内、静脈内）、25, 50, 100, 200 mg/kg	絶食下の雄性ラットにメサラジン 25～200 mg/kg を単回経口、腹腔内および静脈内投与したときの尿中へのメサラジンおよび Ac-5-ASA の排泄を比較した結果、メサラジンを経口投与したときのアセチル化には消化管での代謝、高投与量での代謝の飽和が示唆された [10]。
	ラット	メサラジン（混餌）、1%（w/w）混餌	腸内細菌を持たないラットにメサラジンを投与したときの尿中には Ac-5-ASA が検出され、その量は通常飼育ラットにメサラジンを投与したときの尿と大きな違いはなかったことから、メサラジンのアセチル化における腸内細菌の寄与は小さいことが示唆された [11]。
薬物代謝酵素	マウス ヒト	－	メサラジンのアセチル化には、マウスでは主に NAT2、ヒトでは NAT1 が関与している [12) -14)]。

2.6.4.6　排泄 [1), 2)]（表 2.6.4.6- 1）

雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを単回経口投与したときの尿および糞中への放射能の排泄は速やかで、投与後 24 時間までに投与放射能の 59.6%が尿中に、35.8%が糞中に排泄された。投与後 120 時間までの尿および糞中を合わせた総排泄率は 97.8%であり、そのときの体内残存放射能は投与量の 0.1%とわずかであった。また、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの最終回投与後 120 時間までの尿および糞中を合わせた総排泄率は 100.2%であり、そのときの体内残存放射能は累積投与量の 0.1%とわずかであったことから、メサラジンの体内への残留性は低いと考えられた。

雄性ラットにメサラジンを単回経口投与したとき、投与後 72 時間までにメサラジンとして投与量の 15.9%（尿）および 3.1%（糞）が、Ac-5-ASA として投与量の 35.9%（尿）および 24.1%（糞）が排泄された。雌性ラットでは、雄に比べ尿中への排泄が多く糞中への排泄が少なかった。

胆管にカニューレを施した雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを単回経口投与したときの投与後 48 時間までの投与放射能量に対する胆汁中排泄率は 2.8%とわずかであった。

哺育中のラットに ^{14}C-メサラジンを単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後 2 時間に最高値（血漿中濃度の約 3.5 倍）を示し、乳汁中への移行が認められた。なお、海外において授乳中の母親にメサラジン製剤を投与したときの乳汁中にメサラジンおよび Ac-5-ASA が検出され、ヒトにおいてもメサラジンの乳汁移行が報告されている [15), 16)]。

表 2.6.4.6- 1　メサラジンの試験成績一覧（排泄）

項目	動物種	被験物質（投与経路）、投与量/濃度	成績
尿および糞中放射能排泄	ラット	^{14}C-メサラジン（単回経口）、50 mg/kg	雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの投与放射能量に対する投与後 24 時間までの排泄率は、尿中に 59.6%および糞中に 35.8%であった。投与後 120 時間までの尿および糞中を合わせた総排泄率は 97.8%であった。このときの体内残存放射能は投与量の 0.1%とわずかであった [1)]。
		^{14}C-メサラジン（反復経口）、50 mg/kg/day	雄性ラットに ^{14}C-メサラジン 50 mg/kg を、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの累積投与放射能量に対する最終回投与後 24 時間までの排泄率は、尿中に 66.0%および糞中に 33.7%であった。最終回投与後 120 時間までの尿および糞中を合わせた総排泄率は 100.2%であった。このときの体内残存放射能は累積投与量の 0.1%とわずかであった [1)]。
尿および糞中薬物排泄	ラット	メサラジン（単回経口）、50 mg/kg	非絶食下の雄性ラットにメサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの投与量に対する尿および糞中へのメサラジンおよび Ac-5-ASA の投与後 72 時間までの排泄率は、メサラジンが 15.9%（尿）および 3.1%（糞）、Ac-5-ASA が 35.9%（尿）および 24.1%（糞）であり、排泄率の合計（総排泄率）は 78.8%であった。雌性ラットでは、総排泄率（76.1%）は雄と変わらなかったが、尿中への排泄が多く糞中への排泄が少なかった。また、絶食下の雄性ラットにメサラジンを経口投与したときのメサラジンおよび Ac-5-ASA の尿中排泄率は、非絶食下と比べて大きな違いはなかった [2)]。
胆汁中排泄	ラット	^{14}C-メサラジン（単回経口）、50 mg/kg	胆管にカニューレを施した雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの投与放射能量に対する胆汁中排泄率は、投与後 24 および 48 時間までに、それぞれ 2.6%および 2.8%とわずかであった [1)]。
乳汁中排泄	ラット	^{14}C-メサラジン（単回経口）、50 mg/kg	哺育中のラットに ^{14}C-メサラジンを 50 mg/kg 単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後 2 時間に最高値（17.98 µg eq./mL）を示し、その値は同時点の血漿中濃度（5.16 µg eq./mL）の約 3.5 倍であったが、その後は血漿中より速やかに低下した [1)]。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 [17)]（表 2.6.4.7- 1）

主要な CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 および 3A5）の代謝活性に対するメサラジンおよび Ac-5-ASA の 200 µmol/L（メサラジン：31 µg/mL、Ac-5-ASA：39 µg/mL）における阻害率は、いずれの分子種に対しても 50%未満であった。国内健康成人男女に MD-0901 4.8 g を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの C_{max} は、メサラジンが 4044 ng/mL、Ac-5-ASA が 4252 ng/mL であり（2.7.2.2.1.1.1 項）、上記の CYP 分子種の代謝活性に対する阻害を検討した濃度（200 µmol/L）は、ヒトの C_{max} のそれぞれ 8 倍および 9 倍であったことから、メサラジンおよび Ac-5-ASA が CYP を阻害することにより薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

また、ヒトにおいて、メサラジンは大部分が NAT1 によりアセチル化されることから（2.6.4.5 項）、CYP を介した他の薬物との相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。NAT1 はヒトにおいてスルファメトキサゾール、パラアミノサリチル酸などの代謝に関与していることが知られており [14)]、メサラジンとこれらの薬物との間で、代謝酵素の競合による相互作用が生じる可能性が考えられた。

表 2.6.4.7- 1　メサラジンの試験成績一覧（薬物動態学的薬物相互作用）

項目	動物種	被験物質（投与経路）、投与量/濃度	成績
CYP 阻害	ヒト	メサラジンおよび Ac-5-ASA（*in vitro* 肝ミクロソーム）、20, 200 µmol/L	ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いて、主要な CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 および 3A5）に対するメサラジンおよび Ac-5-ASA の阻害作用を検討した。各 CYP 分子種に特異的な基質の代謝活性に対するメサラジンおよび Ac-5-ASA の 200 µmol/L（メサラジン：31 µg/mL、Ac-5-ASA：39 µg/mL）における阻害率は、メサラジンが CYP2E1 で 34.6%、それ以外の CYP 分子種については 30%未満であり、Ac-5-ASA が CYP2C9 で 43.7%、CYP2B6 で 34.2%、それ以外の CYP 分子種については 30%未満であった。また、20 µmol/L におけるメサラジンおよび Ac-5-ASA の各 CYP 分子種に対する阻害率は総て 30%未満であった [17]。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9　考察および結論

ラットに ^{14}C-メサラジンあるいはメサラジンを経口投与したときの T_{max} はいずれも早く、ラットにおけるメサラジンの吸収性は空腸が消化管の他の部位より高かったことから、経口投与されたメサラジンは主に上部消化管より速やかに吸収されるものと推察された。メサラジンを単回経口投与したときの血漿中メサラジンおよび Ac-5-ASA 濃度は、雄に比べ雌が高く、また、絶食下投与に比べ非絶食下投与において低かった。雄性イヌにメサラジンを単回経口投与したときの血漿中にはメサラジンのみが検出され、Ac-5-ASA はほとんど認められなかった。

雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを 14 日間反復経口投与したときの血液中放射能濃度は、投与回数の増加に伴い上昇し、11 回投与以降ほぼ定常状態に達した。

In vitro 膜透過試験の結果から、メサラジンの吸収には一部担体輸送が関与していることが示唆された。

雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを単回経口投与したとき、吸収および排泄臓器以外の組織への放射能の移行は少なく、特に中枢神経への移行性は低いと考えられた。各組織の放射能は速やかに低下し、メサラジンの組織への蓄積性は低いものと推察された。また、14 日間反復経口投与したときの組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与回数の増加に伴い緩やかに上昇し、特定の組織に蓄積することはなかった。

妊娠ラットに ^{14}C-メサラジンを経口投与したとき、母獣に比べ低濃度ではあるものの、羊水あるいは胎児への放射能の移行が認められた。

メサラジンのヒト血漿たん白結合率は 42.9%（*in vitro*）、Ac-5-ASA のヒト血漿たん白結合率は 78.2%あるいは 83%（*in vitro*）であった。

メサラジンの代謝は、ラットでは主に Ac-5-ASA へ代謝され、イヌでは Ac-5-ASA への代謝はほとんどないと考えられた。

雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿および糞中に投与放射能の 59.6%および 35.8%が排泄された。雄性ラットに ^{14}C-メサラジンを単回あるいは 14 日間反復経口投与したときの投与後 120 時間における体内残存放射能はいずれも投与量の 0.1%とわずかであったことから、メサラジンの体内への残留性は低いと考えられた。

雌雄ラットにメサラジンを単回経口投与したとき、尿および糞中にメサラジンおよび Ac-5-ASA の排泄が認められ、雌性ラットでは、雄に比べ尿中への排泄が多く糞中への排泄が少なかった。

哺育中のラットに ^{14}C-メサラジンを経口投与したとき、乳汁への放射能の移行が認められた。

主要な CYP 分子種に対するメサラジンおよび Ac-5-ASA の阻害作用を検討した結果、各 CYP の代謝活性に対するメサラジンおよび Ac-5-ASA の 200 μmol/L（メサラジン：31 μg/mL、Ac-5-ASA：39 μg/mL）における阻害率は、いずれの分子種に対しても 50%未満であったことから、メサラジンおよび Ac-5-ASA が CYP を阻害することにより薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

2.6.4.11　参考文献一覧

1）田中友希夫, 米澤克信, 高尾厚志, 神谷恵子, 高市松夫, 江角凱夫. Mesalazine の生体内動態（第 1 報）　Mesalazine のラットにおける単回及び反復投与後の吸収, 分布及び排泄. 医薬品研究. 1994; 25: 704-18. ＜資料番号 4.3.4-1＞

2）田中友希夫, 中山悟, 北條直美, 米澤克信. メサラジンの生体内動態（第 2 報）　－メサラジンのラットにおける血漿中濃度推移および排泄－. 薬理と治療. 1994; 22: 3501-10. ＜資料番号 4.3.4-2＞

3）Bilyard KG, Joseph EC, Metcalf R. Mesalazine: An overview of key preclinical studies. Scand J Gastroenterol. 1990; 25(suppl 172): 52-5. ＜資料番号 4.3.4-3＞

4）Zhou SY, Fleisher D, Pao LH, Li C, Winward B, Zimmermann EM. Intestinal metabolism and transport of 5-aminosalicylate. Drug Metab Dispos. 1999; 27: 479-85. ＜資料番号 4.3.4-4＞

5）Liang E, Proudfoot J, Yazdanian M. Mechanisms of transport and structure-permeability relationship of sulfasalazine and its analogs in Caco-2 cell monolayers. Pharm Res. 2000; 17: 1168-74. ＜資料番号 4.3.4-5＞

6）Klotz U, Maier KE, Fischer C, Bauer KH. A new slow-release form of 5-aminosalicylic acid for the oral treatment of inflammatory bowel disease. Biopharmaceutic and clinical pharmacokinetic characteristics. Arzneimittelforschung. 1985; 35: 636-9. ＜資料番号 4.3.4-6＞

7）Rasmussen SN, Bondesen S, Hvidberg EF, Hansen SH, Binder V, Halskov S, et al. 5-Aminosalicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. Gastroenterology. 1982; 83: 1062-70. ＜資料番号 4.3.4-7＞

8）Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH. Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994; 73: 399-402. ＜資料番号 4.3.4-8＞

9）Květina J, Svoboda Z, Nobilis M, Pastera J, Anzenbacher P. Experimental Goettingen minipig and beagle dog as two species used in bioequivalence studies for clinical pharmacology (5-aminosalicylic acid and atenolol as model drugs). Gen Physiol Biophys. 1999; 18: 80-5. ＜資料番号 4.3.4-9＞

10）Pieniaszek HJ Jr, Bates TR. Capacity-limited gut wall metabolism of 5-aminosalicylic acid, a therapeutically active metabolite of sulfasalazine, in rats. J Pharm Sci. 1979; 68: 1323-5. ＜資料番号 4.3.4-10＞

11）Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. J Pharmacol Exp Ther. 1972; 181: 555-62. ＜資料番号 4.3.4-11＞

12）Estrada-Rodgers L, Levy GN, Weber WW. Substrate selectivity of mouse *N*-acetyltransferases 1, 2, and 3 expressed in COS-1 cells. Drug Metab Dispos. 1998; 26: 502-5. ＜資料番号 4.3.4-12＞

13）Ricart E, Taylor WR, Loftus EV, O'Kane D, Weinshilboum RM, Tremaine WJ, et al. *N*-acetyltransferase 1 and 2 genotypes do not predict response or toxicity to treatment with mesalamine and sulfasalazine in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 1763-8. ＜資料番号 4.3.4-13＞

14）Cantilena LR Jr, Katki AG, Klecker RW, Collins JM. Metabolism by *N*-acetyltransferase 1 in vitro and in healthy volunteers: a prototype for targeted inhibition. J Clin Pharmacol. 2004; 44: 1405-11. ＜資料番号 4.3.4-14＞

15）Klotz U, Harings-Kaim A. Negligible excretion of 5-aminosalicylic acid in breast milk. Lancet. 1993; 342: 618-9. ＜資料番号 4.3.4-15＞

16）Jenss H, Weber P, Hartmann F. 5-Aminosalicylic acid and its metabolite in breast milk during lactation. Am J Gastroenterol. 1990; 85: 331. ＜資料番号 4.3.4-16＞

17）アサコール®錠 400mg 審査報告書，独立行政法人医薬品医療機器総合機構，平成 21 年 8 月 20 日. ＜資料番号 4.3.4-17＞