メサラジン
リアルダ錠　1200 mg

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

2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景および概観 6
2.7.2.2 個々の試験の要約 8
2.7.2.2.1 単回経口投与後および反復経口投与時の本剤の血漿中薬物濃度および大腸粘膜中濃度 8
2.7.2.2.1.1 国内臨床試験（評価資料） 8
2.7.2.2.1.1.1 MD090111N11 試験 8
2.7.2.2.1.2 海外臨床試験（参考資料） 16
2.7.2.2.1.2.1 SPD476-105 試験 16
2.7.2.2.1.2.2 SPD476-106 試験 19
2.7.2.2.1.2.3 SPD476-109 試験 22
2.7.2.2.1.2.4 SPD476-111 試験 26
2.7.2.2.1.2.5 SPD476-202 試験 29
2.7.2.2.2 薬物相互作用 30
2.7.2.2.2.1 海外臨床試験（参考資料） 30
2.7.2.2.2.1.1 SPD476-114 試験 30
2.7.2.2.2.1.2 SPD476-115 試験 31
2.7.2.2.2.1.3 SPD476-116 試験 31
2.7.2.2.2.1.4 SPD476-117 試験 32
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.2.3.1 血漿中薬物濃度 33
2.7.2.3.1.1 単回経口投与（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-105 試験、SPD476-106 試験） 33
2.7.2.3.1.2 反復経口投与（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-105 試験） 34
2.7.2.3.1.3 年齢の影響（参考資料：SPD476-109 試験） 35
2.7.2.3.1.4 性別の影響（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-102 試験、SPD476-105 試験、SPD476-106 試験および SPD476-109 試験） 35
2.7.2.3.1.5 国内市販 5-ASA 製剤の曝露量との比較（評価資料：MD090111N11 試験） 37
2.7.2.3.2 大腸粘膜中濃度 39
2.7.2.3.2.1 大腸粘膜中濃度（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-111 試験、SPD476-202 試験） 39
2.7.2.3.2.2 大腸粘膜中濃度の国内外の比較（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-111 試験） 39
2.7.2.3.3 薬物相互作用（参考資料：SPD476-114 試験、SPD476-115 試験、SPD476-116 試験、SPD476-117 試験） 43
2.7.2.4 特別な試験 43

表一覧

表 2.7.2-1 臨床薬理の評価に用いた試験の一覧（評価資料）..... 7
表 2.7.2-2 臨床薬理の評価に用いた試験の一覧（参考資料）..... 7
表 2.7.2-3 本剤の空腹時単回経口投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ..... 11
表 2.7.2-4 本剤の 1 日 1 回 7 日間反復経口投与最終回投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ..... 13
表 2.7.2-5 本剤の空腹時単回経口投与後における 5-ASA の男女別薬物動態パラメータ..... 14
表 2.7.2-6 本剤の反復経口投与最終回投与後における 5-ASA の男女別薬物動態パラメータ..... 14
表 2.7.2-7 本剤の反復経口投与最終回投与後における大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度..... 15
表 2.7.2-8 本剤の単回経口投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ..... 18
表 2.7.2-9 本剤の反復経口投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ..... 18
表 2.7.2-10 本剤の経口投与後における 5-ASA の男女別薬物動態パラメータ..... 19
表 2.7.2-11 本剤の空腹時単回経口投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ..... 21
表 2.7.2-12 本剤の空腹時および食後単回経口投与後における 5-ASA の男女別薬物動態パラメータ..... 22
表 2.7.2-13 本剤の単回経口投与後における 5-ASA の年齢別薬物動態パラメータ..... 23
表 2.7.2-14 本剤の単回経口投与後における Ac-5-ASA の年齢別薬物動態パラメータ..... 24
表 2.7.2-15 本剤 4.8 g 単回経口投与後の個々の被験者における 5-ASA および Ac-5-ASA の $AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} および CL_R とクレアチニンクリアランスとの相関関係..... 24
表 2.7.2-16 本剤の単回経口投与後における 5-ASA の年齢／男女別の薬物動態パラメータ..... 26
表 2.7.2-17 本剤または Asacol®錠反復経口投与後における大腸粘膜中 5-ASA 濃度..... 27
表 2.7.2-18 本剤または Asacol®反復経口投与後における大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度..... 27
表 2.7.2-19 本剤および Asacol®錠反復経口投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ..... 28
表 2.7.2-20 本剤の経口投与 8 週時または中止時の 5-ASA および Ac-5-ASA の大腸粘膜中濃度（ITT 解析集団）..... 30
表 2.7.2-21 本剤併用によるアモキシシリンの C_{max} および AUC への影響..... 31
表 2.7.2-22 本剤併用によるシプロフロキサシンの C_{max} および AUC への影響..... 31
表 2.7.2-23 本剤併用によるメトロニダゾールの C_{max} および AUC への影響..... 32
表 2.7.2-24 本剤併用によるスルファメトキサゾールの C_{ssmax} および AUC_{ss} への影響..... 33
表 2.7.2-25 本剤の経口投与後における 5-ASA の男女別薬物動態パラメータ..... 37
表 2.7.2-26 本剤および国内市販 5-ASA 製剤の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の比較..... 38
表 2.7.2-27 本剤 4.8 g/日を反復経口投与したときの最終回投与後 24 時間における大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度（ng/mg）..... 40
表 2.7.2-28 本剤 4.8 g/日を反復経口投与したときの最終回投与後 24 時間における大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度（ng/mg）ならびに MR..... 42

図一覧

図 2.7.2-1 本剤の空腹時単回経口投与後における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移 10
図 2.7.2-2 本剤の 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移 12
図 2.7.2-3 本剤の反復経口投与最終回投与後 24 時間における 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度と大腸粘膜中濃度 15
図 2.7.2-4 本剤の単回経口投与および反復経口投与後における 5-ASA 濃度の平均値の推移..... 17
図 2.7.2-5 本剤の空腹時単回経口投与後における 5-ASA 濃度の平均値の推移 20
図 2.7.2-6 本剤および Asacol®錠反復経口投与後の 5-ASA の大腸粘膜中濃度と粘膜採取時点の血漿中濃度との相関図 29
図 2.7.2-7 本剤 4.8 g/日を反復経口投与したときの最終回投与後 24 時間における大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布 41

略号一覧

略号	内容
5-ASA	5-アミノサリチル酸（メサラジン）
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_{0-24}	投与後 24 時間までの AUC
AUC_{0-96}	投与後 96 時間までの AUC
AUC_{0-t}	投与後血漿中濃度が検出できた最終時点までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	投与後無限大時間までの AUC
AUC_{ss}	定常状態における AUC
Ccr	クレアチニンクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{ssmax}	定常状態における最高血中濃度
C_{ssmin}	定常状態における最低血漿中濃度
CL_R	腎クリアランス
CL_{tot}/F	経口クリアランス
CV	変動係数
DDS	薬物送達システム
% Dose Absorbed	経口吸収率
MR_{AUC}	5-ASA の AUC に対する Ac-5-ASA の AUC の比
$MR_{AUC0-24}$	投与後 24 時間までの 5-ASA の AUC に対する Ac-5-ASA の AUC の比
MR_{AUC0-t}	投与後血漿中濃度が検出できた最終時点までの 5-ASA の AUC に対する Ac-5-ASA の AUC の比
MR_{Cmax}	5-ASA の C_{max} に対する Ac-5-ASA の C_{max} の比
$R_{obsCmax}$	反復初回投与時の C_{max} に対する反復最終回投与時の C_{max} の比
R_{obsAUC}	反復初回投与時の AUC に対する反復最終回投与時の AUC の比
R_{ss}	単回投与時の $AUC_{0-\infty}$に対する AUC_{ss} の比
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{lag}	投与後最初に血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}	最高血漿中濃度到達時間
Vz/F	消失相の見かけの分布容積
∑Xu	尿中排泄量
$\sum Xu_{0-24}$	投与後 24 時間までの尿中排泄量
$\sum Xu_{0-72}$	投与後 72 時間までの尿中排泄量
%∑Xu	尿中排泄率
$\%\sum Xu_{0-24}$	投与後 24 時間までの尿中排泄率
$\%\sum Xu_{0-72}$	投与後 72 時間までの尿中排泄率
$\%\sum Xu_{ss}$	定常状態における尿中排泄率

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景および概観

本剤は、5-ASA を大腸特異的に送達するとともに、大腸全域で 5-ASA を持続的に放出するように設計された経口の薬物送達システム（DDS）製剤である。5-ASA を有効成分とする経口製剤は、日本では 1996 年に、海外では 1980 年代に発売されており、5-ASA についての多くの臨床成績が得られている。したがって、本剤の開発にあたっては新規 DDS 製剤としての特徴を検討するための臨床薬理試験を実施した。

本項では、国内の健康な被験者を対象とした 1 試験（MD090111N11 試験）を評価資料とし、海外の健康な被験者を対象とした 9 試験（SPD476-102 試験、SPD476-105 試験、SPD476-106 試験、SPD476-109 試験、SPD476-111 試験、SPD476-114 試験、SPD476-115 試験、SPD476-116 試験および SPD476-117 試験）および海外の潰瘍性大腸炎患者を対象とした 1 試験（SPD476-202 試験）の計 11 試験を参考資料として以下の点について評価した。試験の一覧を表 2.7.2-1 および表 2.7.2-2 に示した。

（1） 血漿中薬物濃度
  1）単回経口投与（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-105 試験および SPD476-106 試験）
  2）反復経口投与（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-105 試験）
  3）血漿中薬物濃度に対する年齢の影響（参考資料：SPD476-109 試験）
  4）血漿中薬物濃度に対する性別の影響（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-102 試験、 SPD476-105 試験、 SPD476-106 試験および SPD476-109 試験）
  5）国内市販 5-ASA 製剤の曝露量との比較（評価資料：MD090111N11 試験）
（2） 大腸粘膜中薬物濃度（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-111 試験および SPD476-202 試験）
（3） 薬物相互作用（参考資料：SPD476-114 試験、SPD476-115 試験、SPD476-116 試験および SPD476-117 試験）

なお、海外臨床試験のうち SPD476-102 試験の成績の詳細については 2.7.1 項に記載し、本項には記載しなかった。また、CRO-00-15 試験、CRO-PK-00-42 試験および SPD476-103 試験においても血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定したが、血漿試料の保管期間の長期化による 5-ASA の分解が考えられたため、薬物動態の評価に用いなかった。また、SPD476-201 試験において血漿中および大腸粘膜中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定したが、血漿中濃度については試験前に服用していた 5-ASA 製剤の影響でベースラインにおいても 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度が検出されたこと、大腸粘膜中濃度については、測定前の処理によりサンプルロスが生じたことから本項に記載しなかった。

表 2.7.2-1 臨床薬理の評価に用いた試験の一覧（評価資料）

試験番号	評価内容	試験デザイン	投与薬剤・用量	本剤の投与方法	対象マトリックス	解析対象例数	添付資料
MD090111N11	薬物動態、大腸粘膜中薬物濃度、食事の影響、性差	二重盲検プラセボ対照2期並行群間	本剤 2.4 g 4.8 g プラセボ	単回、反復（1日1回、7日間）	血漿 尿 大腸粘膜（男性）	30例	5.3.3.1.1

表 2.7.2-2 臨床薬理の評価に用いた試験の一覧（参考資料）

試験番号	評価内容	試験デザイン	投与薬剤・用量	本剤の投与方法	対象マトリックス	解析対象例数	添付資料
SPD476-102	メサラジンの溶出速度と薬物動態の相関、性差	非盲検3期クロスオーバー	本剤 1.2 g	単回	血漿	46例	5.3.1.3.1
SPD476-105	薬物動態、性差	非盲検2期並行群間	本剤 2.4 g 4.8 g	単回、反復（1日1回、14日間）	血漿 尿	56例	5.3.3.1.5
SPD476-106	薬物動態、食事の影響、性差	非盲検4期クロスオーバー	本剤 1.2 g 2.4 g 4.8 g	単回	血漿	48例	5.3.1.1.2
SPD476-109	薬物動態に対する年齢の影響、性差	非盲検単一期間並行群間	本剤 4.8 g	単回	血漿 尿	71例	5.3.3.1.6
SPD476-111	大腸粘膜中薬物濃度	二重盲検2期クロスオーバー	本剤 4.8 g Asacol® 4.8 g	反復（1日1回、4日間）	血漿 大腸粘膜	54例	5.3.3.1.7
SPD476-114	本剤とアモキシシリンの薬物相互作用	非盲検2期クロスオーバー	本剤 4.8 g	反復（1日1回、4日間）	血漿	61例	5.3.3.4.1
SPD476-115	本剤とシプロフロキサシンの薬物相互作用	非盲検2期クロスオーバー	本剤 4.8 g	反復（1日1回、4日間）	血漿	38例	5.3.3.4.2
SPD476-116	本剤とメトロニダゾールの薬物相互作用	非盲検2期クロスオーバー	本剤 4.8 g	反復（1日1回、4日間）	血漿	29例	5.3.3.4.3
SPD476-117	本剤とスルファメトキサゾールの薬物相互作用	非盲検2期クロスオーバー	本剤 4.8 g	反復（1日1回、4日間）	血漿	44例	5.3.3.4.4
SPD476-202	潰瘍性大腸炎患者における大腸粘膜中濃度	二重盲検並行群間	本剤 1.2 g 2.4 g 4.8 g	反復（1日1回、8週間）	大腸粘膜	38例	5.3.5.1.6

2.7.2.2 個々の試験の要約

2.7.2.2.1 単回経口投与後および反復経口投与時の本剤の血漿中薬物濃度および大腸粘膜中濃度

2.7.2.2.1.1 国内臨床試験（評価資料）

2.7.2.2.1.1.1 MD090111N11 試験

空腹時単回経口投与後および反復経口投与時の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿、尿における薬物動態、食事の影響および定常状態における大腸粘膜中濃度を評価するため、国内の健康な被験者 30 例（男女各 15 例）に、二重盲検下にて本剤 2.4 g、4.8 g またはプラセボ錠を空腹時単回経口投与したのち、同じ被験者に朝食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中および尿中濃度は、単回経口投与時では血液を投与後 120 時間まで､尿を投与後 72 時間まで､反復経口投与時では最終回投与後 24 時間まで測定した。粘膜中濃度は、反復経口投与の最終回投与後 24 時間に、男性被験者のみから S 状結腸および直腸粘膜を採取し、5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定した。

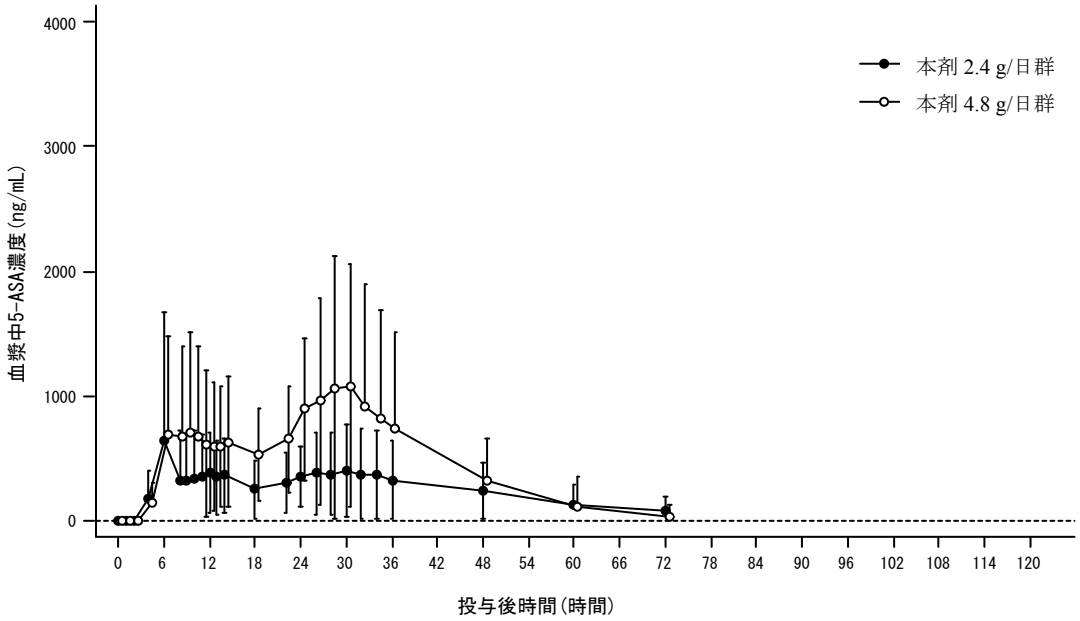
本剤 2.4 g および 4.8 g を単回経口投与した時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.2-1 に、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に示した。

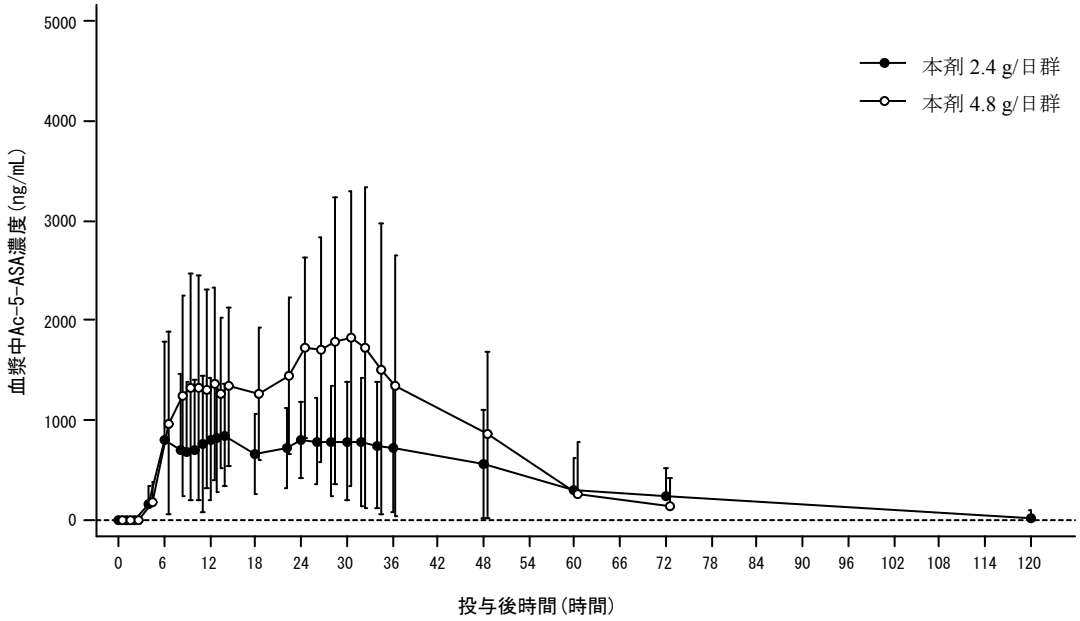
単回経口投与後の 5-ASA の平均血漿中濃度推移は 2～3 峰性のピークを示した。ピークの出現時間は 2.4 g/日群では投与後約 6 時間、約 12 時間および約 30 時間、4.8 g/日群では投与後約 6 時間および約 30 時間であった。また、いずれの投与群でも 2 時間（中央値）の t_{lag} が認められ、吸収の開始が遅いことが示唆された。Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移も同様の傾向を示した。血漿中 5-ASA 濃度の推移に 2～3 峰性のピークが認められた理由として、消化管部位による 5-ASA 吸収率の違い（吸収率が高い順に、空腸、直腸、結腸）[1) 2) 3)]および消化管運動の日内変動（睡眠時の大腸運動の低下）[4)]が影響している可能性が考えられた。すなわち、約 6 時間のピークは製剤が 5-ASA の吸収率が高い小腸で崩壊開始後に 5-ASA の吸収率が低い大腸部位へ移行したこと、約 12 時間のピークは投与から 14～15 時間以降に被験者が就寝したと考えられたこと、約 30 時間のピークは結腸と比較して 5-ASA の吸収率が高い直腸での吸収を反映したものである可能性が考えられた。また、被験者によって出現するピークの数やその大きさが異なっていたが、本剤の崩壊開始部位、消化管運動および各消化管部位での吸収量の被験者間の違いによるものと考えられ、個々の被験者におけるピークの出現時間は平均血漿中濃度推移で認められたものとほぼ一致していた。血漿中 Ac-5-ASA 濃度については、5-ASA が主に消化管粘膜の *N*-アセチルトランスフェラーゼにより Ac-5-ASA に速やかに代謝されること [2) 3)]から、血漿中 5-ASA 濃度と同様の推移を示したものと考えられた。

5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは、被験者間のばらつきが大きかった。血漿中 5-ASA 濃度の t_{max} の中央値は、本剤 2.4 g/日群で 25.0 時間、本剤 4.8 g/日群で 26.0 時間、$t_{1/2}$ の平均値は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 10.5 時間および 6.55 時間であった。血漿中 5-ASA 濃度の C_{max} および $AUC_{0\text{-}t}$ の平均値は、本剤 2.4 g/日群でそれぞれ

900 ng/mL および 18121 ng•h/mL、本剤 4.8 g/日群で 1591 ng/mL および 32031 ng•h/mL であり、用量に応じて増加した。Ac-5-ASA の平均血漿中濃度は 5-ASA の 2 倍程度高かったが、5-ASA とほぼ平行に推移した。単回経口投与後 72 時間までの 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄率の平均値は、それぞれ本剤 2.4 g/日群で 0.753%および 22.0%、本剤 4.8 g/日群で 1.14%および 15.9%であり、5-ASA と Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 22.7%、本剤 4.8 g/日群で 17.1%であった。

図 2.7.2-1 本剤の空腹時単回経口投与後における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移





平均値 ± 標準偏差
本剤 2.4 g/日群：n=10、本剤 4.8 g/日群：n=10
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.1 および図 11.4.7

表 2.7.2-3　本剤の空腹時単回経口投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

パラメータ	5-ASA		Ac-5-ASA	
	本剤 2.4 g/日群 (n=10)	本剤 4.8 g/日群 (n=10)	本剤 2.4 g/日群 (n=10)	本剤 4.8 g/日群 (n=10)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	18121 (14908)	32031 (26021)	42056 (28850)	66314 (47748)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	25152 [1)] (19452)	49796 [2)] (28791)	36669 [3)] (28272)	60775 [3)] (54519)
C_{max} (ng/mL)	900 (922)	1591 (932)	1398 (765)	2548 (1192)
t_{max} (h)	25.0 (6.00-34.0)	26.0 (6.00-34.0)	25.0 (6.00-36.0)	26.0 (6.00-34.0)
t_{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	10.5 [1)] (6.95)	6.55 [2)] (1.76)	7.62 [3)] (3.92)	5.74 [3)] (4.09)
$MR_{AUC0\text{-}t}$	—	—	3.70 (3.28)	2.42 (0.645)
MR_{Cmax}	—	—	2.22 (0.953)	1.86 (0.582)
CL_{tot}/F (L/h)	2388 (6602)	520 (813)	—	—
Vz/F (L)	1735[1)] (896)	1072[2)] (529)	—	—
$\%\sum Xu_{0\text{-}72}$ (%)	0.753 (1.55)	1.14 (1.58)	22.0 (15.2)	15.9 (10.3)
CL_R (L/h)	0.472 (0.898)	1.08 (1.01)	15.7 (2.50)	14.9 (3.49)
%Dose Absorbed (%)	22.7 (16.1)	17.1 (11.7)	—	—

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した

1)　N=4

2)　N=3

3)　N=6

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.1 および表 11.4.4 より作成

本剤 2.4 g および 4.8 g を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中 5-ASA の平均値の推移を図 2.7.2-2 に、反復経口投与の最終回投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示した。

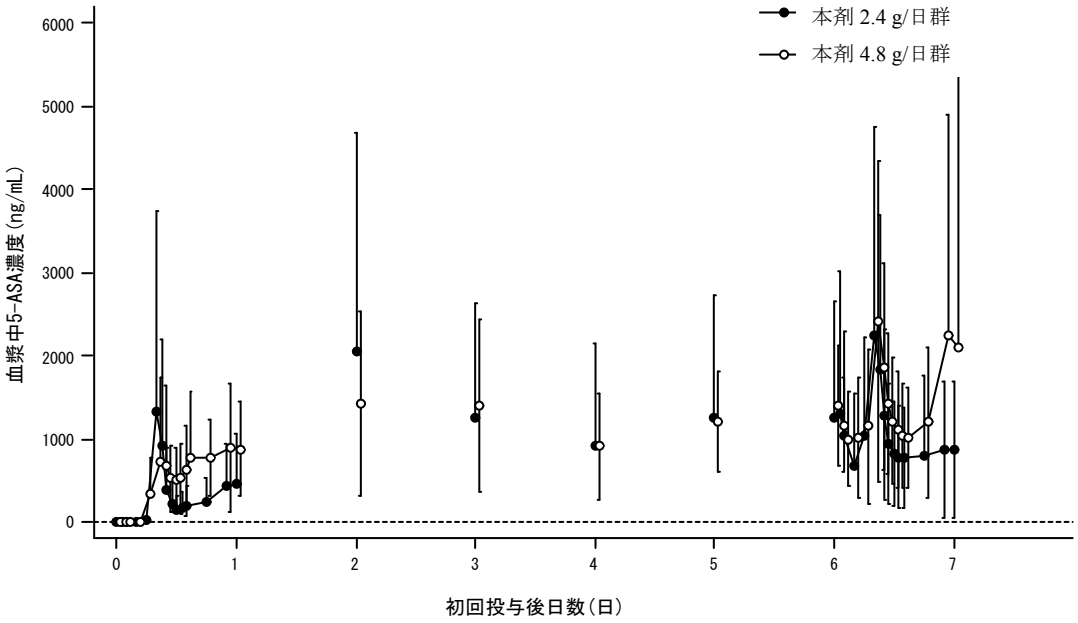
血漿中 5-ASA 濃度は、両投与群ともに反復経口投与開始後 48 時間で定常状態に達すると考えられた。反復経口投与の最終回投与後における t_{lag} は、両投与群ともに認められなかった。これは、空腹時単回経口投与後の結果において、投与後 24 時間以降においても高い血漿中濃度推移が認められたことから、前日までの投与に由来する 5-ASA が血漿中に残存することにより見かけ上 t_{lag} が消失したものと考えられた。その他は、単回経口投与時の推移と類似していた。Ac-5-ASA の血漿中濃度は、単回経口投与時と同じく、5-ASA とほぼ同様の推移を示した。

5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは、被験者間のばらつきが大きかった。血漿中 5-ASA 濃度の C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値は、それぞれ本剤 2.4 g/日群で 3280 ng/mL および 24178 ng•h/mL、本剤 4.8 g/日群で 4044 ng/mL および 33569 ng•h/mL であり、用量に応じた増加は認められなかった。なお、蓄積性を評価するために $R_{obsCmax}$ および R_{obsAUC} を算出したが、血漿中 5-ASA 濃度は、単回経口投与において投与後 24 時間以降に C_{max} を示す被験者が存在したことから、反復経口投与の初回投与においても投与後 24 時間以降に C_{max} を示す被験者が存在するものと推測され、蓄積性を明確に評価することはできなかった。血漿中 Ac-5-ASA 濃度の C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値は、5-ASA と同じく用量に応じた増加は認められなかった。

定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄率は、それぞれ本剤 2.4 g/日群で

6.35%および 16.2%、本剤 4.8 g/日群で 4.38%および 10.7%であった。定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 22.6%、本剤 4.8 g/日群で 15.1 %であった。

図 2.7.2-2 本剤の 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移



平均値 ± 標準偏差
本剤 2.4 g/日群：n=9、本剤 4.8 g/日群：n=9
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.3

表 2.7.2-4　本剤の 1 日 1 回 7 日間反復経口投与最終回投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

パラメータ	5-ASA		Ac-5-ASA	
	本剤 2.4 g/日群 (n=9)	本剤 4.8 g/日群 (n=9)	本剤 2.4 g/日群 (n=9)	本剤 4.8 g/日群 (n=9)
AUC_{ss}(ng•h/mL)	24178 (17625)	33569 (18542)	36697 (19334)	48450 (18166)
C_{ssmax} (ng/mL)	3280 (2426)	4044 (2838)	3631 (2628)	4252 (2271)
C_{ssmin} (ng/mL)	1263 (1388)	1396 (723)	1657 (1261)	2079 (985)
t_{max} (h)	8.00 (1.00-23.8)	9.00 (0.00-23.8)	9.00 (1.00-23.8)	9.00 (0.00-23.8)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
MR_{AUCss}	—	—	2.15 (1.09)	1.62 (0.453)
MR_{Cssmax}	—	—	1.38 (0.627)	1.22 (0.389)
CL_{sstot}/F (L/h)	279 (340)	195 (114)	—	—
R_{obsAUC}	12.6 (22.0)	3.64 (2.56)	6.82 (9.13)	2.51 (1.18)
$R_{obsCmax}$	4.02 (4.81)	3.12 (1.57)	2.90 (2.98)	2.29 (0.957)
ΣXu_{ss} (g)	0.152 (0.145)	0.210 (0.192)	0.497 (0.263)	0.653 (0.282)
$\%\Sigma Xu_{ss}$ (%)	6.35 (6.05)	4.38 (4.00)	16.2 (8.61)	10.7 (4.62)
CL_R (L/h)	4.45 (3.47)	5.17 (2.54)	14.4 (3.63)	13.6 (2.16)
%Dose Absorbed (%)	22.6 (14.3)	15.1 (8.54)	—	—

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.3 および表 11.4.6 より作成

単回経口投与後および反復経口投与の最終回投与後の 5-ASA の男女別の薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 および表 2.7.2-6 に示した。Ac-5-ASA の男女別の薬物動態パラメータは、表 2.7.6.5-11 および表 2.7.6.5-15 に示した。単回経口投与後における男女別の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態は、C_{max}, AUC_{0-t} は男性と比較して女性で大きかった。定常状態における男女別の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態は、C_{ssmax} は本剤 2.4 g/日群では女性、本剤 4.8 g/日群では男性で高かったが、AUC_{ss} は両投与群共に男性と比較して女性で大きかった。その他にも本剤投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態について、男女間で異なる傾向を示すパラメータが認められたが、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは被験者間の変動が大きく、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態における男女間の差について明確な結論は得られなかった。

表 2.7.2-5　本剤の空腹時単回経口投与後における 5-ASA の男女別薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (n=5)	女性 (n=5)	男性 (n=5)	女性 (n=5)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	10191 (9523)	26051 (15880)	17191 (16564)	46871 (26431)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	14677 [1] (NC)	28643 [2] (22236)	NC	49796 [2] (28791)
C_{max} (ng/mL)	481 (375)	1319 (1154)	1069 (750)	2113 (843)
t_{max} (h)	24.0 (6.00-34.0)	26.0 (6.00-32.0)	24.0 (6.00-34.0)	28.0 (9.00-32.0)
t_{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	12.6 [1] (NC)	9.79 [2] (8.34)	NC	6.55 [2] (1.76)
CL_{tot}/F (L/h)	4549 (9289)	228 (326)	905 (1055)	135 (79.5)
Vz/F (L)	2968 [1] (NC)	1324 [2] (435)	NC	1072 [2] (529)
$\sum Xu_{0-72}$ (g)	0.00228 (0.00510)	0.0339 (0.0498)	0.0168 (0.0209)	0.0922 (0.0949)
$\%\sum Xu_{0-72}$ (%)	0.0951 (0.213)	1.41 (2.07)	0.350 (0.436)	1.92 (1.98)
CL_R (L/h)	0.0961 (0.215)	0.848 (1.19)	0.712 (0.808)	1.45 (1.15)
% Dose Absorbed (%)	17.0 (15.4)	28.4 (16.3)	11.6 (10.5)	22.5 (11.0)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
注）パラメータが 1 例も算出されなかった場合、NC（Not Calculated）と表示した
1) n=1
2) n=3
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.11

表 2.7.2-6　本剤の反復経口投与最終回投与後における 5-ASA の男女別薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (n=5)	女性 (n=4)	男性 (n=4)	女性 (n=5)
AUC_{ss} (ng•h/mL)	12714 (11859)	38508 (12168)	28887 (24773)	37314 (13707)
C_{ssmax} (ng/mL)	2692 (3148)	4014 (1091)	4674 (4012)	3540 (1823)
C_{ssmin} (ng/mL)	340 (369)	2416 (1328)	1521 (753)	1297 (769)
t_{max} (h)	10.0 (8.00-23.8)	4.50 (1.00-8.00)	15.5 (0.00-23.8)	8.00 (8.00-22.0)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
CL_{sstot}/F (L/h)	448 (388)	67.2 (20.5)	244 (128)	156 (96.5)
R_{obsAUC}	1.57 (1.22)	26.3 (29.0)	3.29 (2.32)	3.92 (2.98)
$R_{obsCmax}$	1.14 (1.09)	7.62 (5.40)	3.22 (2.14)	3.05 (1.21)
$\sum Xu_{ss}$ (g)	0.0693 (0.0948)	0.256 (0.135)	0.196 (0.282)	0.222 (0.118)
$\%\sum Xu_{ss}$ (%)	2.89 (3.95)	10.7 (5.64)	4.09 (5.87)	4.62 (2.46)
CL_R (L/h)	2.76 (3.66)	6.56 (1.88)	4.94 (3.15)	5.36 (2.31)
% Dose Absorbed (%)	16.6 (12.1)	30.1 (14.6)	14.8 (12.9)	15.3 (4.61)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.13

健康な被験者（男性）における S 状結腸、直腸粘膜中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を表 2.7.2-7 に示した。S 状結腸、直腸粘膜中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度は被験者間変動が大きかった。

S 状結腸、直腸粘膜中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値は投与量依存的な増加を示さなかった。S 状結腸では 9 例中 5 例、直腸では 9 例中 4 例の被験者で定量下限未満（<0.100 ng/mg）であったが、Ac-5-ASA 濃度はすべての被験者において定量値が得られた。したがって、粘膜中の 5-ASA 濃度が定量下限未満であった被験者においても、本剤から溶出した 5-ASA が粘膜中に移行し Ac-5-ASA に代謝されていることが示唆された。

また、図 2.7.2-3 に示したとおり、5-ASA および Ac-5-ASA の粘膜中濃度と、粘膜採取時点の血漿中濃度には明確な関連性が認められなかった。

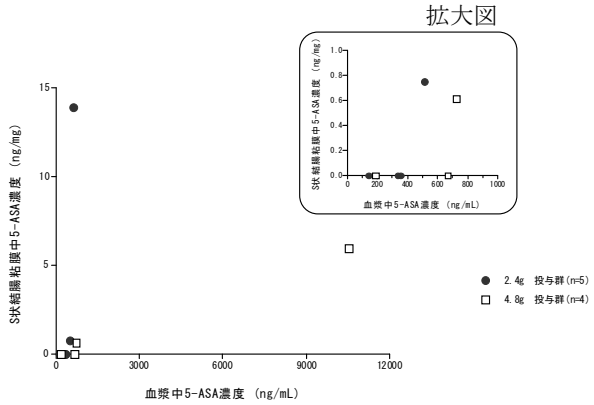
表 2.7.2-7　本剤の反復経口投与最終回投与後における大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度

測定対象	要約統計量	S 状結腸粘膜中濃度（ng/mg）		直腸粘膜中濃度（ng/mg）	
		本剤 2.4 g/日群 (n=5)	本剤 4.8 g/日群 (n=4)	本剤 2.4 g/日群 (n=5)	本剤 4.8 g/日群 (n=4)
5-ASA	平均値±標準偏差	2.93±6.15	1.64±2.89	11.5±25.5	6.61±13.2
	中央値	0.00	0.305	0.0383	0.0192
	最小値-最大値	0.00-13.9	0.00-5.96	0.00-57.1	0.00-26.4
	定量下限未満の例数	3	2	2	2
Ac-5-ASA	平均値±標準偏差	2.28±2.42	2.56±2.78	2.51±4.22	2.57±3.99
	中央値	0.796	1.74	0.590	0.728
	最小値-最大値	0.421-5.74	0.238-6.52	0.395-10.1	0.286-8.54
	定量下限未満の例数	0	0	0	0

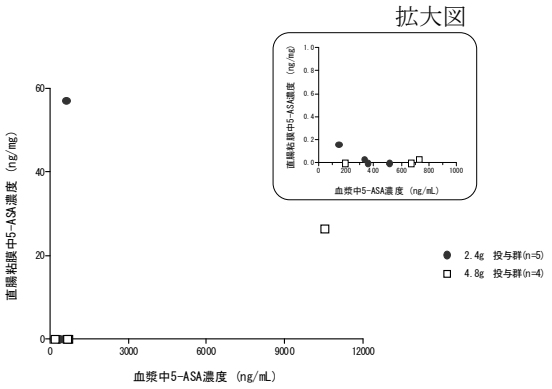
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.21 および表 11.4.22 より作成

図 2.7.2-3　本剤の反復経口投与最終回投与後 24 時間における 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度と大腸粘膜中濃度

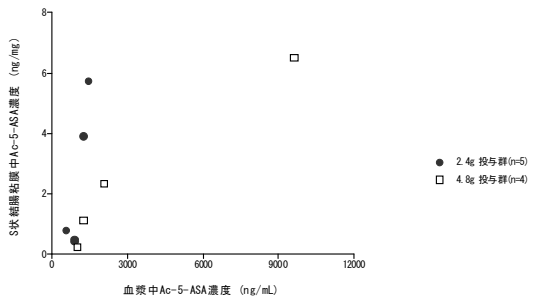
a. 5-ASA 濃度（血漿 v.s.S 状結腸）



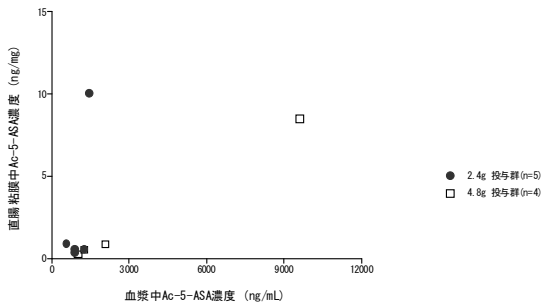
b. 5-ASA 濃度（血漿 v.s.直腸）



c. Ac-5-ASA 濃度（血漿 v.s.S 状結腸）



d. Ac-5-ASA 濃度（血漿 v.s.直腸）



Source: 5.3.3.1.1 図 14.2.37、図 14.2.38、図 14.2.39 および図 14.2.40

2.7.2.2.1.2 海外臨床試験（参考資料）

2.7.2.2.1.2.1 SPD476-105 試験

5-ASA、Ac-5-ASA の血漿および尿中における蓄積性、単回経口投与後および定常状態における薬物動態を評価するため、海外の健康な被験者（男女）56 例を対象に、本剤 2.4 g または 4.8 g を食後単回経口投与および 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。単回経口投与後および反復経口投与最終回投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態を評価した。

本剤 2.4 g および 4.8 g を単回経口投与および 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.2-4 に、単回経口投与後の 5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.2-8 に、反復経口投与最終回投与後の薬物動態パラメータを表 2.7.2-9 に示した。Ac-5-ASA については、図 2.7.6.9-3、図 2.7.6.9-4、表 2.7.6.9-7 および表 2.7.6.9-8 に示した。

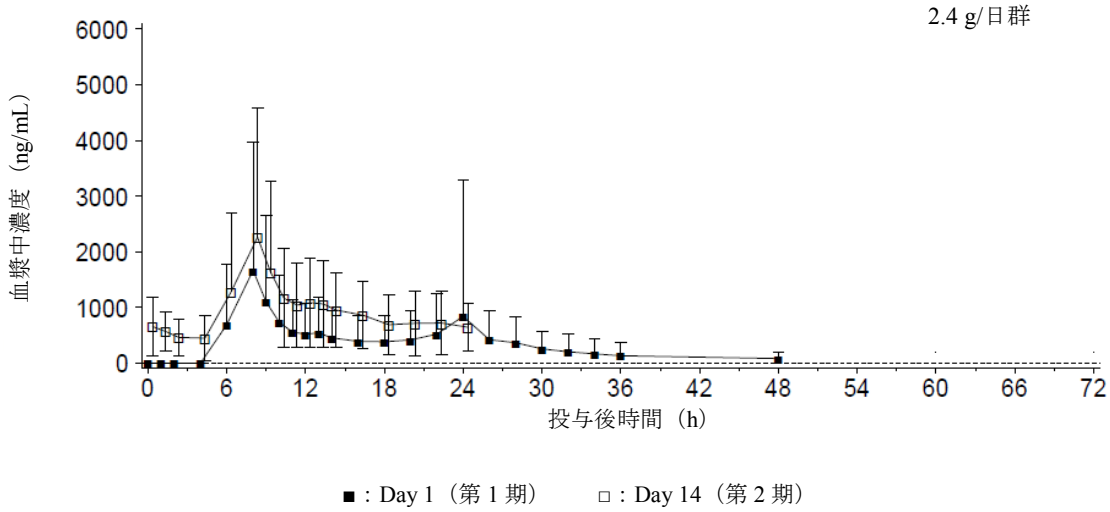
単回経口投与後における 5-ASA の平均血漿中濃度推移は、本剤 2.4 g/日群および 4.8 g/日群ともに投与後約 8 時間および 22 時間以降に 2 峰性の吸収ピークを示し、ゆっくりとした吸収を示した。t_{lag} および t_{max} の平均値は投与群間でほぼ同じであった。$t_{1/2}$ は被験者間のばらつきが大きかった。本剤 4.8 g/日群の AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ は本剤 2.4 g/日群の 2.6 倍および 2.4 倍、C_{max} は 1.5 倍であった。AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ の CV 値は 47～59%、C_{max} では 69～101%と被験者間のばらつきが大きかった。血漿中 Ac-5-ASA 濃度は、5-ASA より高い値で 5-ASA とほぼ平行に推移し、Ac-5-ASA の曝露量は用量に応じて増加した。Ac-5-ASA の AUC および C_{max} の 5-ASA に対する比（MR_{AUC} および MR_{Cmax}）の平均値は、それぞれ本剤 2.4 g/日群で 3.55 および 1.76、本剤 4.8 g/日群で 2.59 および 1.62 であった。

投与後 120 時間までの 5-ASA の尿中排泄率は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ投与量の 2%および 3%であり、Ac-5-ASA の尿中排泄率は、いずれも投与量の約 25%と、Ac-5-ASA に比較して 5-ASA の尿中排泄率は低かった。5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量から計算した 5-ASA の吸収率は、本剤 2.4 g/日群では 25.2%、本剤 4.8 g/日群では 27.0%であった。

反復経口投与時の血漿中 5-ASA 濃度は、投与後 48 時間で定常状態に達すると考えられた。最終回投与後（14 日目）における 5-ASA の平均血漿中濃度推移は、単回経口投与後と同じく 2 峰性の吸収ピークを示し、ピーク出現時間も単回経口投与後と同じであった。定常状態における t_{lag} の平均値は全被験者において 0.00 時間であった。これは、5-ASA の吸収が投与後 24 時間以降も継続することから、前日までの投与の影響により、見かけ上 t_{lag} が消失したものと考えられた。t_{max} は単回経口投与後と同じく被験者間のばらつきが大きかった。本剤 4.8 g/日群の AUC_{ss} および C_{ssmax} は本剤 2.4 g/日群の約 2.2 倍および 約 1.8 倍と、ほぼ用量に応じて増加した。5-ASA の R_{ss} の平均値は本剤 2.4 g/日群で 1.38、本剤 4.8 g/日群で 1.09 であり、反復経口投与によりわずかに蓄積性が認められた。定常状態における血漿中 Ac-5-ASA 濃度は、単回経口投与後と同じく 5-ASA より高い値で 5-ASA とほぼ平行に推移した。定常状態における MR_{AUC} および MR_{cmax} の平均値は、本剤 2.4 g/日群でそれぞれ 2.15 および 1.49、本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 1.88 および 1.34 であった。定常状態における 5-ASA の尿中排泄率は、本剤 2.4 g/日および本剤 4.8 g/日で、それぞれ投与量の 5.3%および 7.6%であり、Ac-5-ASA

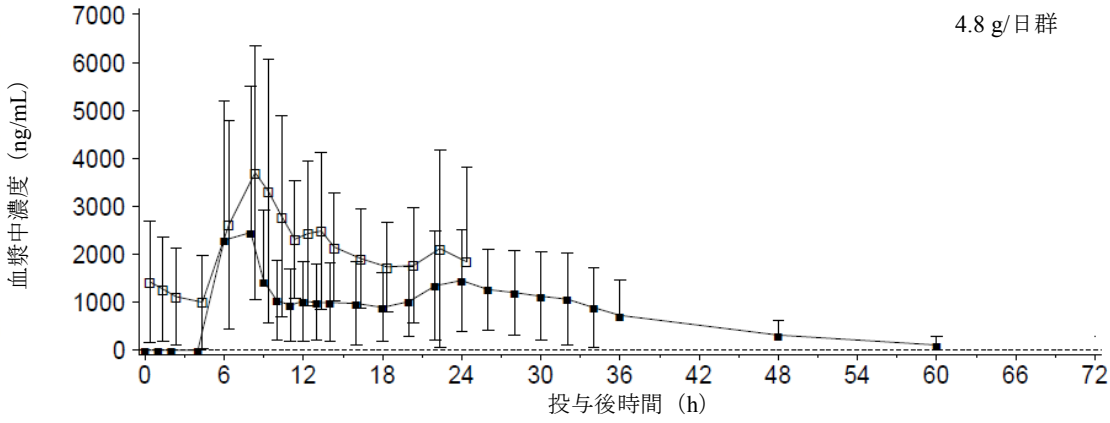
の尿中排泄率は、それぞれ投与量の約 17%および約 13%であった。尿中排泄量から計算した 5-ASA の吸収率は、本剤 2.4 g/日群では 22.4%、本剤 4.8 g/日群では 20.8%であった。5-ASA の尿中排泄率は単回経口投与後と比べて定常状態においてやや増加したものの、5-ASA の吸収率は単回経口投与後と定常状態においてほぼ同じであった。

図 2.7.2-4　本剤の単回経口投与および反復経口投与後における 5-ASA 濃度の平均値の推移



■：Day 1（第 1 期）　□：Day 14（第 2 期）

- - - 定量下限（5.00 ng/mL）



■：Day 1（第 1 期）　□：Day 14（第 2 期）

- - - 定量下限（5.00 ng/mL）

平均値 ± 標準偏差
Source: 5.3.3.1.5 Figure 2 および Figure 3

表 2.7.2-8　本剤の単回経口投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群（N=28）	本剤 4.8 g/日群（N=28）
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	18573　(10969) [1]	47785　(22421)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	19852　(11740) [2]	48141　(25627) [3]
C_{max} (ng/mL)	2932　(2957)	4385　(3033)
t_{max} (h)	8.04　(4.00-48.0)	8.04　(6.00-32.1)
t_{lag} (h)	4.00　(1.99-18.0)	4.00　(2.00-16.0)
$t_{1/2}$ (h)	7.41　(4.65) [2]	6.28　(5.31) [3]
∑Xu (g)	0.0388　(0.0442)	0.156　(0.121) [1]
CL_R (L/h)	1.75　(1.64) [1]	2.93　(1.53) [1]
% Dose Absorbed	25.2　(10.4)	27.0　(12.6) [1]

注：t_{max} および t_{lag} は中央値（最小値－最大値）、その他は算術平均値（標準偏差）で示した。

1)　n = 27
2)　n = 17
3)　n = 18

Source: 5.3.3.1.5 Table 5

表 2.7.2-9　本剤の反復経口投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群（N=28）	本剤 4.8 g/日群（N=24）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	22319　(13697)	49559　(23780)
C_{ssmax} (ng/mL)	2918　(2164)	5280　(3146)
C_{ssmin} (ng/mL)	660　(528)	1424　(1261)
Fluctuation index	20.8　(76.8)	8.44　(13.5) [1]
Degree of fluctuation	2.17　(1.34)	2.08　(1.10)
t_{max} (h)	8.00　(0-22.0)	8.50　(6.00-22.0)
t_{lag} (h)	0　(0-0)	0　(0-4.0)
R_{ss}	1.38　(0.675) [2]	1.09　(0.660) [3]
R_{obsAUC}	2.18　(1.26) [4]	6.45　(15.9)
$R_{obsCmax}$	2.20　(4.50)	1.68　(1.11)
∑Xu (g)	0.127　(0.105)	0.364　(0.243)
CL_R (L/h)	5.50　(2.18)	6.37　(2.96)
% Dose Absorbed	22.4　(9.25)	20.8　(11.6)

注：t_{max} および t_{lag} は中央値（最小値－最大値）、その他は算術平均値（標準偏差）で示した。

1)　n = 22
2)　n = 17
3)　n = 14
4)　n = 27

Source: 5.3.3.1.5 Table 6

単回経口投与および反復経口投与後の 5-ASA の男女別の薬物動態パラメータを表 2.7.2-10 に示した。Ac-5-ASA の男女別の薬物動態パラメータは表 2.7.6.9-10 に示した。5-ASA の薬物動態パラメータについて、t_{max} および t_{lag} の中央値は類似していたが、C_{max} は男性と比較して女性で高かった。5-ASA の全身曝露量は性別による相違が示唆され、用量にかかわらず、全般的に女性における AUC および C_{max} が 1.1～1.9 倍高かった。Ac-5-ASA の全身曝露量における性別の差異は小さかった。

表 2.7.2-10　本剤の経口投与後における 5-ASA の男女別薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (N=14)	女性 (N=14)	男性 (N=14)	女性 (N=14)
単回投与				
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	13637 (8893) [1]	23156 (10985)	36436 (21744)	59135 (17144)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	14432 (8306) [2]	24671 (12640) [3]	39391 (24396) [4]	61891 (22536) [5]
C_{max} (ng/mL)	1991 (1954)	3874 (3526)	4167 (3139)	4603 (3025)
t_{max} (h)	8.00 (4.00-48.0)	8.52 (6.00-34.0)	8.00 (6.00-32.0)	10.0 (6.00-32.1)
t_{lag} (h)	4.00 (1.99-9.00)	4.00 (2.00-18.00)	2.00 (2.00-16.0)	4.00 (2.00-16.0)
$t_{1/2}$ (h)	7.02 (4.23) [2]	7.75 (5.22) [3]	5.76 (6.33) [4]	7.10 (3.46) [5]
∑Xu (g)	0.0273 (0.0369)	0.0503 (0.0491)	0.108 (0.120) [1]	0.201 (0.108)
CL_R (L/h)	1.48 (1.56) [1]	2.00 (1.73)	2.51 (1.69) [1]	3.31 (1.32)
% Dose Absorbed	22.2 (11.5)	28.2 (8.47)	21.9 (10.5) [1]	31.8 (12.8)
反復投与				
AUC_{ss} (ng•h/mL)	17851 (9545)	26788 (15985)	38784 (24990) [6]	60335 (17452) [6]
C_{ssmax} (ng/mL)	2442 (1671)	3394 (2539)	4000 (3308) [6]	6559 (2486) [6]
C_{ssmin} (ng/mL)	449 (277)	870 (638)	978 (912) [6]	1870 (1435) [6]
t_{max} (h)	8.00 (1.00-20.0)	8.00 (0-22.0)	9.50 (6.00-16.0) [6]	8.00 (6.00-22.0) [6]
t_{lag} (h)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-4.0)	0 (0-0)
R_{ss}	1.61 (0.705) [2]	1.17 (0.611) [3]	0.928 (0.717) [3]	1.37 (0.474) [7]
R_{obsAUC}	2.28 (1.45) [1]	2.08 (1.10)	8.35 (22.0) [6]	4.54 (6.14) [6]
$R_{obsCmax}$	3.35 (6.24)	1.06 (0.564)	1.36 (1.01) [6]	2.01 (1.15) [6]
∑Xu (g)	0.0994 (0.0702)	0.155 (0.128)	0.273 (0.253) [6]	0.455 (0.203) [6]
CL_R (L/h)	5.61 (1.92)	5.40 (2.48)	5.38 (3.52) [6]	7.36 (1.94) [6]
% Dose Absorbed	21.2 (5.01)	23.6 (12.2)	16.6 (12.2) [6]	25.0 (9.75) [6]

注：t_{max} および t_{lag} は中央値（最小値－最大値）、その他は算術平均値（標準偏差）で示した。

1) n = 13
2) n = 8
3) n = 9
4) n = 11
5) n = 7
6) n = 12
7) n = 5

Source: 5.3.3.1.5 Table 9

2.7.2.2.1.2.2　SPD476-106 試験

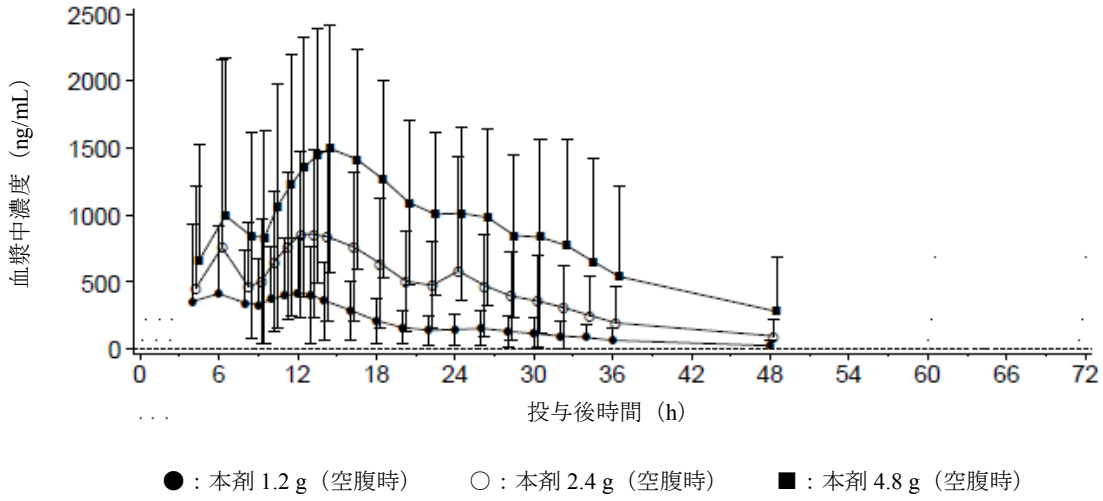
用量比例性および食事の影響を検討するため、海外の健康な被験者（男女）48 例を対象に、空腹時に本剤 1.2 g、2.4 g および 4.8 g を単回経口投与した後、全被験者に高脂肪朝食後に本剤 4.8 g を投与した。投与後 168 時間までの血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を測定した。

本剤 1.2 g、2.4 g および 4.8 g を単回経口投与したときの血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.2-5 に、5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.2-11 に示した。Ac-5-ASA については、図 2.7.6.2-3 および表 2.7.6.2-8 に示した。

空腹時単回経口投与後の 5-ASA の平均血漿中濃度推移は、全投与群ともに投与後約 6 時間および約 12 時間に 2 峰性のピークを示した。ピークの大きさは、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群において 2 峰目の方が大きかった。また、すべての投与群において 2 時間（中央値）の t_{lag} が認められ、5-ASA の吸収の開始が遅いことが示唆された。t_{max} の中央値は

本剤 1.2 g/日群で 9.0 時間、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群では 12.0 時間と投与群間で異なっていたが、被験者間のばらつきが大きく、最小値－最大値の範囲は投与群間で同程度であった。$AUC_{0\text{-}t}$および$AUC_{0\text{-}\infty}$は本剤 1.2 g から 4.8 g の間で用量に応じて増加した。C_{max}は、本剤 1.2 g から 2.4 g までは用量に応じて増加したものの、本剤 2.4 g から 4.8 g では比例性がやや減少した。Ac-5-ASA の血漿中濃度は、5-ASA と比較して高値を示したが、5-ASA とほぼ平行に推移した。Ac-5-ASA の$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$およびC_{max}は、本剤 1.2 g から 4.8 g の間で全般に用量に応じた増加が認められなかった。Ac-5-ASA の$AUC_{0\text{-}t}$の 5-ASA に対する比（MR_{AUC}）の平均値は、用量の増加に伴い 3.73 から 2.34 に低下した。

図 2.7.2-5　本剤の空腹時単回経口投与後における 5-ASA 濃度の平均値の推移



●：本剤 1.2 g（空腹時）　○：本剤 2.4 g（空腹時）　■：本剤 4.8 g（空腹時）

- - -　定量下限（5.00 ng/mL）

平均値 ± 標準偏差
エラーバーが X 軸と交差する場合、下半分は示していない。
Source: 5.3.1.1.2 Figure 2

表 2.7.2-11 本剤の空腹時単回経口投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA のパラメータ	本剤 1.2 g/日群 (N=47)	本剤 2.4 g/日群 (N=48)	本剤 4.8 g/日群 (N=48)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	9039 [2] (5054)	20538 (12980)	41434 (26640)
AUC_{0-t} (norm)	9039 [2] (5054)	10269 (6490)	10358 (6661)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	9578 [3] (5214)	21084 [4] (13185)	44775 [5] (30302)
$AUC_{0-\infty}$ (norm)	9578 [3] (5214)	10542 [4] (6592)	11193 [5] (7576)
C_{max} (ng/mL)	857 (638)	1595 (1484)	2154 (1140)
C_{max} (norm)	857 (638)	797 (742)	538 (285)
t_{max} [1] (h)	9.00 [6] (4.00-32.1)	12.0 (4.00-34.1)	12.0 (4.00-34.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 [6] (0-8.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.56 [3] (6.38)	7.05 [4] (5.54)	7.25 [5] (8.32)

算術平均値（標準偏差）を示した。
norm：用量（1.2 g）で標準化
1) 中央値（最小値－最大値）
2) N=43
3) N=27
4) N=33
5) N=36
6) N=46
Source: 5.3.1.1.2 Table 8

本剤1.2 g、2.4 gおよび4.8 gを空腹時または食後に単回経口投与したときの男女別の5-ASA薬物動態パラメータを表 2.7.2-12 に示した。Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは表 2.7.6.2-12 に示した。5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは、性別による相違はわずかであった。空腹時の t_{lag} に性差はなく、t_{max} はわずかに男性で短かった。全身曝露量には一定の傾向は認められなかった。食後の C_{max} は女性が男性に比べて 0.6 倍小さかった。Ac-5-ASA の薬物動態の性別による差異は 5-ASA と類似していた。

表 2.7.2-12　本剤の空腹時および食後単回経口投与後における 5-ASA の男女別薬物動態パラメータ

5-ASA のパラメータ	本剤 1.2 g 群（空腹時）		本剤 2.4 g 群（空腹時）	
	男性 (N=24)	女性 (N=23)	男性 (N=24)	女性 (N=24)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	8263 [2] (5133)	9931 [3] (4940)	21340 (15199)	197354 (10580)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	8305 [4] (5185)	10760 [5] (5141)	19550 [6] (14979)	22528 [7] (11521)
C_{max} (ng/mL)	866 (601)	848 (688)	1964 (1944)	1226 (663)
t_{max} [1] (h)	8.51 (4.00-26.0)	10.0 (4.00-32.1)	11.0 (4.00-30.0)	14.0 (4.00-34.1)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (0-8.00)	2.00 (0-6.03)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.45 [4] (5.24)	10.5 [5] (6.88)	5.83 [6] (3.69)	8.20 [7] (6.76)
5-ASA のパラメータ	本剤 4.8 g 群（空腹時）		本剤 4.8 g 群（食後）	
	男性 (N=24)	女性 (N=24)	男性 (N=24)	女性 (N=23)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	41435 (28780)	41434 (24940)	53877 (42133)	50191 (41606)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	42564 [8] (34183)	46985 [8] (26676)	55630 [7] (45764)	58448 [9] (48507)
C_{max} (ng/mL)	2213 (1311)	2094 (964)	6452 (5946)	3855 (3109)
t_{max} [1] (h)	11.0 (4.00-34.0)	14.0 (4.00-34.0)	8.00 (4.00-26.0)	14.0 (6.00-48.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)	4.00 (1.00-10.0)	4.00 (1.00-18.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.30 [8] (10.5)	8.20 [8] (5.49)	9.40 [7] (8.82)	7.15 [9] (4.59)

算術平均値（標準偏差）を示した。

1) 中央値（最小値－最大値）
2) N=23
3) N=20
4) N=13
5) N=14
6) N=16
7) N=17
8) N=18
9) N=15

Source: 5.3.1.1.2 Table 16

2.7.2.2.1.2.3　SPD476-109 試験

薬物動態に対する年齢および性別の影響を検討するため、海外の健康非高齢男女（18～35 歳）および高齢男女（65～75 歳および 76 歳以上）71 例に本剤 4.8 g を単回経口投与した。

本剤 4.8 g を単回経口投与したときの 5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.2-13 に、Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.2-14 に示した。

血漿中 5-ASA の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$および C_{max} の平均値は、非高齢者群でそれぞれ 51570 ng･h/mL、58057 ng･h/mL および 2243 ng/mL、65～75 歳の高齢者群でそれぞれ 73001 ng･h/mL、89612 ng･h/mL および 4999 ng/mL、76 歳以上の高齢者群でそれぞれ 65820 ng･h/mL、63067 ng･h/mL および 4832 ng/mL と、非高齢者群に比較して高齢者群で高かった。65～75 歳および 76 歳以上の高齢者群における血漿中 5-ASA の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 9.68 時間および 8.67 時間と、非高齢者群の 5.68 時間に比べ遅延したが、非高齢者群、65～75 歳および 76 歳以上の高齢者群における $t_{1/2}$ の範囲はそれぞれ 1.1～10.7 時間、0.9～28.2 時間および 3.6～25.8 時間と、被験者間の変動は大きかった。

血漿中 Ac-5-ASA の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$および C_{max} はいずれの年齢層においても 5-ASA に比

べて大きく、MR_{AUC}の平均値は非高齢者群で 2.14、65～75 歳の高齢者群で 2.45、76 歳以上の高齢者群で 2.74 と、年齢の上昇に伴い増大した。血漿中 Ac-5-ASA の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$および C_{max} の平均値は、非高齢者群に比較して 65～75 歳の高齢者群でそれぞれ 1.5 倍、1.4 倍および 1.9 倍、76 歳以上の高齢者群で 1.7 倍、1.6 倍および 2.3 倍と高かった。非高齢者群、65～75 歳および 76 歳以上の高齢者群における血漿中 Ac-5-ASA の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 10.8 時間、11.9 時間および 15.0 時間と、76 歳以上の高齢者で遅延したが、被験者間の変動は大きかった。

5-ASA の尿中排泄率の平均値は、すべての年齢層において投与量の 4%未満であった。Ac-5-ASA の尿中排泄率の平均値は 24%～27%であった。5-ASA の CL_R の平均値はいずれの年齢層においても同程度であったが、Ac-5-ASA の CL_R の平均値は非高齢者群に比較して 65～75 歳および 76 歳以上の高齢者群で低かった。5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、非高齢者群で 26.8%、65～75 歳の高齢者群で 30.5%、76 歳以上の高齢者群で 30.1%と同程度であった。

表 2.7.2-13　本剤の単回経口投与後における 5-ASA の年齢別薬物動態パラメータ

5-ASA のパラメータ	非高齢者群 （18～35 歳） (N=28)	高齢者群 （65～75 歳） (N=28)	高齢者群 （76 歳以上） (N=15)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	51570 (23870)	73001 (42608)	65820 (25283)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	58057 [2] (22429)	89612 [3] (40596)	63067 [4] (22531)
C_{max} (ng/mL)	2243 (1410)	4999 (4381)	4832 (4383)
t_{max} [1] (h)	22.0 (5.98-48.0)	12.5 (4.00-36.0)	16.0 (4.00-26.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-6.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	5.68 [2] (2.83)	9.68 [3] (7.47)	8.67 [4] (5.84)
∑Xu (g)	0.128 (0.102)	0.180 (0.158)	0.145 (0.131)
CL_R (L/h)	2.05 (1.33)	2.04 (1.16)	2.13 (1.20)

算術平均値（標準偏差）を示した。

1) 中央値（最小値－最大値）
2) n=15
3) n=16
4) n=13

Source: 5.3.3.1.6 Table 6

表 2.7.2-14　本剤の単回経口投与後における Ac-5-ASA の年齢別薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA のパラメータ	非高齢者群（18～35 歳）(N=28)	高齢者群（65～75 歳）(N=28)	高齢者群（76 歳以上）(N=15)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	104312 (40128)	161010 (85131)	176494 (63361)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	111911 [2] (38251)	156631 [3] (99379)	178092 (65091)
C_{max} (ng/mL)	3427 (1442)	6642 (3315)	7865 (5244)
t_{max} [1] (h)	22.0 (5.98-48.0)	11.5 (4.00-36.0)	16.0 (4.00-26.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	10.8 [2] (4.53)	11.9 [3] (9.74)	15.0 (7.41)
∑Xu (g)	1.47 (0.704)	1.63 (0.686)	1.66 (0.404)
CL_R (L/h)	14.2 (4.30)	11.0 (2.71)	10.1 (3.38)
% Dose absorbed	26.8 (12.6)	30.5 (13.6)	30.1 (7.95)
MR_{AUC}	2.14 (0.480)	2.45 (0.683)	2.74 (0.657)
MR_{Cmax}	1.65 (0.318)	1.69 (0.614)	2.01 (0.723)

算術平均値（標準偏差）を示した。
1) 中央値（最大値－最小値）
2) n=17
3) n=20
Source: 5.3.3.1.6 Table 7

個々の被験者における 5-ASA および Ac-5-ASA の $AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} および CL_R とクレアチニンクリアランスとの相関関係を表 2.7.2-15 に示した。

5-ASA および Ac-5-ASA の $AUC_{0\text{-}t}$ および C_{max} は、Ccr と逆相関を示した。また、Ac-5-ASA の CL_R は Ccr と正の相関を示したが、5-ASA の CL_R では相関は認められなかった。

表 2.7.2-15　本剤 4.8 g 単回経口投与後の個々の被験者における 5-ASA および Ac-5-ASA の $AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} および CL_R とクレアチニンクリアランスとの相関関係

解析対象	薬物動態パラメータ	回帰式	傾きの両側 95%信頼区間	Pearson の相関係数	P 値
5-ASA	$AUC_{0\text{-}t}$ vs Ccr	$AUC_{0\text{-}t} = 101439 - 413 \times Ccr$	[-668.7, -156.6]	-0.361	0.0020
	C_{max} vs Ccr	$C_{max} = 7998 - 44.3 \times Ccr$	[-72.51, -16.06]	-0.353	0.0026
	CL_R vs Ccr	$CL_R = 2.30 - 0.002 \times Ccr$	[-0.01, 0.01]	-0.062	0.6085
Ac-5-ASA	$AUC_{0\text{-}t}$ vs Ccr	$AUC_{0\text{-}t} = 256926 - 1236 \times Ccr$	[-1740, -731.4]	-0.507	<0.0001
	C_{max} vs Ccr	$C_{max} = 11289 - 60.8 \times Ccr$	[-87.40, -34.16]	-0.481	<0.0001
	CL_R vs Ccr	$CL_R = 5.79 + 0.067 \times Ccr$	[0.04, 0.09]	0.509	<0.0001

Ccr：クレアチニンクリアランス。治験薬投与日（Day 1）および Day 6 の平均値を用いた。
Source: 5.3.3.1.6 Figure 10～Figure 15 より作成

各年齢層における男女別の 5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.2-16 に、Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-8 に示した。

血漿中 5-ASA 濃度の t_{lag} の中央値はすべての投与群において男女で同様であった。t_{max} の中央値は、非高齢者群では女性が男性より早く認められたが、65～75 歳および 76 歳以上の高齢者群では女性が男性よりもわずかに遅く認められた。非高齢者群と 65～75 歳および 76 歳以上の高齢者群の t_{max} の中央値は女性では同程度であったが、男性では 65～75 歳および 76 歳以上の高齢者群が非高齢者群に比べて早く認められた。$t_{1/2}$ は非高齢者群と 65～75 歳の高齢者群の男女で同程度であったが、76 歳以上の高齢者群では女性が男性に比べて短かった。

AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ に基づく 5-ASA の全身曝露量は、3 投与群ともに性差を示す一定の傾向は認められなかった。非高齢者群および 65～75 歳の高齢者群において、女性の AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ の平均値は男性の 1.3～1.6 倍であったが、76 歳以上の高齢者群では男女で同程度であった。C_{max} の平均値は、3 投与群において性差を示す一定の傾向は認められなかった。非高齢者群および 65～75 歳の高齢者群では C_{max} の平均値は男女で同程度であったが、76 歳以上の高齢者群では女性が男性に比べて約 40%低かった。

5-ASA の尿中排泄量は、非高齢者群および 65～75 歳の高齢者群で女性が男性に比べて 1.5～1.7 倍高かったが、76 歳以上の高齢者群では男女で同程度であった。CL_R の平均値は、非高齢者群では女性が男性に比べて 1.3 倍高かったが、65～75 歳および 76 歳以上の高齢者群では男女で同程度であった。

Ac-5-ASA の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の平均値は、一部を除き 3 投与群で男女間に大きな差異はなかった。$t_{1/2}$ の平均値に性差を示す一定の傾向は認められなかった。

5-ASA から Ac-5-ASA への代謝比率は男女でわずかに異なっていた。MR_{AUC} は、3 投与群において男性が女性よりわずかに高く、非高齢者群および 65～75 歳の高齢者群で顕著であった。Ac-5-ASA の尿中排泄量および CL_R は、3 投与群において全体的に男女で同程度であった。吸収率は 3 投与群において男女で同程度であった。

以上、いくつかの薬物動態パラメータで男女間に差が認められたものの、非高齢者と高齢者、または 65～75 歳の高齢者と 76 歳以上の高齢者の間で一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.2-16　本剤の単回経口投与後における 5-ASA の年齢／男女別の薬物動態パラメータ

5-ASA のパラメータ	非高齢者群（18～35 歳）		高齢者群（65～75 歳）		高齢者群（76 歳以上）	
	男性 (N=14)	女性 (N=14)	男性 (N=14)	女性 (N=14)	男性 (N=8)	女性 (N=7)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	44587 (17713)	58553 (27651)	55260 (38357)	90741 (40268)	68216 (25890)	63080 (26326)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	46203 [2] (20810)	71605 [3] (16342)	72298 [4] (34486)	95383 [5] (42162)	68521 (25963)	54339 [6] (13733)
C_{max} (ng/mL)	2063 (1091)	2422 (1693)	5241 (5869)	4756 (2301)	5992 (5509)	3506 (2361)
t_{max} [1] (h)	26.0 (12.0-30.0)	18.0 (5.98-48.0)	11.5 (4.02-36.0)	14.0 (4.00-30.0)	11.0 (6.00-26.0)	16.0 (4.00-26.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-6.00)	2.00 (1.00-2.00)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.03 [2] (3.35)	5.28 [3] (2.29)	8.90 [4] (6.82)	9.94 [5] (7.94)	10.6 (6.82)	5.64 [6] (1.58)
ΣXu (g)	0.094 (0.080)	0.162 (0.112)	0.144 (0.164)	0.216 (0.149)	0.160 (0.168)	0.127 (0.0790)
CL_R (L/h)	1.77 (1.30)	2.34 (1.35)	1.93 (1.50)	2.15 (0.721)	2.15 (1.34)	2.11 (1.12)

算術平均値（標準偏差）を示した。
1) 中央値（最小値－最大値）
2) n=8
3) n=7
4) n=4
5) n=12
6) n=5
Source: 5.3.3.1.6 Table 8

2.7.2.2.1.2.4　SPD476-111 試験

本剤と類薬の Asacol®錠投与後の大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を比較するため、海外の健康な被験者（男性）54 例に本剤 4.8 g（1 日 1 回、朝食後）または Asacol®4.8 g（1 日 3 回、毎食後）に 4 日間反復経口投与した。反復経口投与 2 日目の投与前、投与 4 日目の投与後 8 時間および 24 時間に 5-ASA および Ac-5-ASA の S 状結腸および直腸粘膜中濃度を測定した。また、反復経口投与 4 日目の投与後 24 時間までの 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度を測定した。

本剤および Asacol®錠の反復経口投与後の S 状結腸および直腸粘膜中 5-ASA 濃度を表 2.7.2-17 に、Ac-5-ASA 濃度を表 2.7.2-18 に示した。

S 状結腸および直腸粘膜中 5-ASA 濃度は、本剤の投与 1 日目の投与後 24 時間、投与 4 日目の投与後 8 時間および Asacol®錠の投与 1 日目の投与後 24 時間において半数以上の被験者で定量下限未満（<5.00 ng/mg）であったため、算術平均値および中央値を算出しなかった。投与 4 日目の投与後 24 時間の大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度は、S 状結腸ではそれぞれ 53 例中 33 例および 41 例で、直腸ではそれぞれ 53 例中 32 例および 45 例と、大部分の被験者で定量値が得られた。投与 4 日目の投与後 24 時間の本剤および Asacol®錠の粘膜中 5-ASA 濃度の平均値 ± 標準偏差は、S 状結腸においてはそれぞれ 23.7±33.8 ng/mg および

32.3±56.8 ng/mg と、投与群間で同程度であった。一方、直腸においては、それぞれ 65.7±253 ng/mg および 17.2±21.0 ng/mg と投与群間で差が認められたが、被験者間の変動が大きく中央値は同程度であった。したがって、投与 4 日目の投与後 24 時間における本剤群と Asacol®群の大腸粘膜中 5-ASA 濃度は同程度であると考えられた。Ac-5-ASA の大腸粘膜中濃度についても、本剤群と Asacol®群で同程度であった。

表 2.7.2-17 本剤または Asacol®錠反復経口投与後における大腸粘膜中 5-ASA 濃度

測定時点	本剤群		Asacol®群	
	S 状結腸（N=53）	直腸（N=53）	S 状結腸（N=51）	直腸（N=51）
投与 4 日目 投与後 8 時間				
平均値（標準偏差）	NC	NC	127 (779)	19.6 (25.9)
中央値	NC	NC	6.26	12.2
最小値－最大値	<2.68-117	<3.39-86.8	<3.77-5577	<3.75-135
投与 4 日目 投与後 24 時間				
平均値（標準偏差）	23.7 (33.8)	65.7 (253)	32.3 (56.8)	17.2 (21.0)
中央値	16.4	11.8	14.8	11.0
最小値－最大値	<4.48-183	<4.03-1803	<3.49-356	<2.73-95.7

ng/mg
NC：算出せず（Not Calculated）
Source: 5.3.3.1.7 Table 7 より作成

表 2.7.2-18 本剤または Asacol®反復経口投与後における大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度

測定時点	本剤群		Asacol®群	
	S 状結腸（N=53）	直腸（N=53）	S 状結腸（N=51）	直腸（N=51）
投与 4 日目 投与後 8 時間				
平均値（標準偏差）	17.0 (14.6)	13.4 (11.3)	121 (686)	19.9 (15.4)
中央値	13.6	13.2	17.9	16.4
最小値－最大値	<3.57-80.6	<3.39-48.6	<5.09-4909	<5.89–71.1
投与 4 日目 投与後 24 時間				
平均値（標準偏差）	17.1 (17.7)	30.2 (67.8)	22.7 (20.5)	16.8 (15.3)
中央値	15.2	13.3	16.3	14.0
最小値－最大値	<4.54-101	<5.18-418	<4.31-115	<4.05–93.8

ng/mg
Source: 5.3.3.1.7 Table 10 より作成

本剤および Asacol®錠反復経口投与後の 5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.2-19 に、大腸粘膜中 5-ASA 濃度と粘膜採取時点の血漿中 5-ASA 濃度の相関を図 2.7.2-6 に示した。

定常状態における 5-ASA の平均血漿中濃度推移は、ピークの出現時間や大きさが異なるものの、本剤群および Asacol®群ともにおおむね 2～3 峰のピークを示した。また、1 日あたりの投与回数が異なるものの、本剤群および Asacol®群の 5-ASA の AUC_{ss} および C_{ssmax} の平均値は両投与群でほぼ同じであった。なお、AUC_{ss} および C_{ssmax} は、本剤群および Asacol®群と

もに被験者間のばらつきが大きかった。血漿中 Ac-5-ASA 濃度は、本剤群および Asacol®群ともに 5-ASA の約 2 倍高く、5-ASA とほぼ平行に推移した。

両投与群ともに、大腸粘膜採取時点の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度と、粘膜中濃度に明確な関連性は認められなかった。

以上、1 日あたりの投与回数が異なるものの、本剤または Asacol®錠を反復投与したときの定常状態における粘膜中および血漿中の 5-ASA 濃度は両製剤間で同程度であった。

表 2.7.2-19 本剤および Asacol®錠反復経口投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤群（N=53）	Asacol®群（N=51）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	35561 (23686)	35026 (18244)
C_{ssmax} (ng/mL)	5157 (4391)	4861 (3266)
C_{ssmin} (ng/mL)	479 (563)	452 (358)
t_{max} 1) (h)	8.00 (0-24.0)	9.97 (0-24.0)
t_{lag} 1) (h)	0 (0-0)	0 (0-0)
Degree of fluctuation	3.25 (2.15) 2)	3.08 (1.81)

算術平均値（標準偏差）

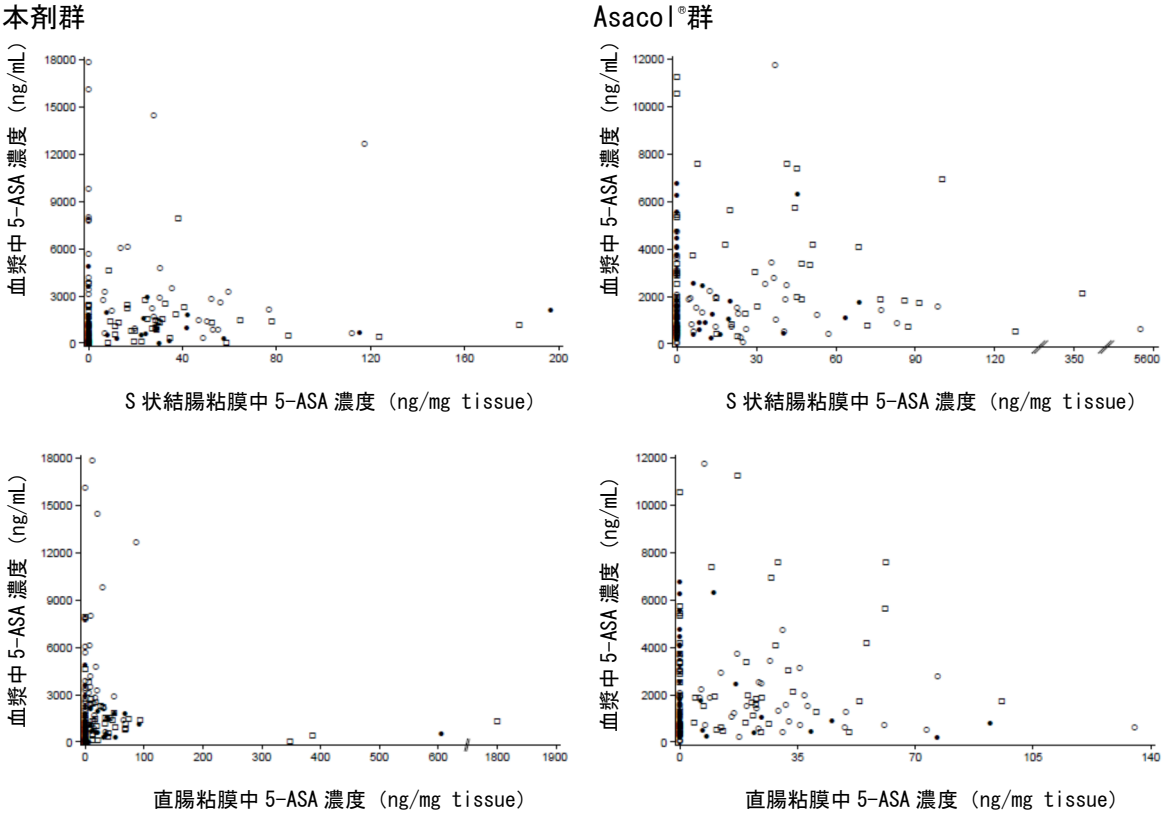
Degree of fluctuation：(C_{ssmax} − C_{ssmin}) / C_{av}、C_{av} は定常状態における平均血漿中濃度（AUC_{ss}/24）

1) 中央値（最小値－最大値）

2) N=51

Source: 5.3.3.1.7 Table 9

図 2.7.2-6　本剤および Asacol®錠反復経口投与後の 5-ASA の大腸粘膜中濃度と粘膜採取時点の血漿中濃度との相関図



●：投与 2 日目投与前、○：投与 4 日目投与後 8 時間、□：投与 4 日目投与後 24 時間

定量下限未満（<5.00 ng/mg tissue）の値は 0 としてプロットした。

Source: 5.3.3.1.7 Figure 14.2.25～Figure 14.2.28

2.7.2.2.1.2.5　SPD476-202 試験

潰瘍性大腸炎患者における本剤の大腸粘膜中の 5-ASA および Ac-5-ASA の濃度を検討するため、軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者に、本剤 1.2 g/日（1 日 1 回）、2.4 g/日（1 日 1 回）または 4.8 g /日（1 日 1 回）を 8 週間投与した。

投与 8 週時（または中止時）の 5-ASA および Ac-5-ASA の大腸粘膜中濃度を表 2.7.2-20 に示した。5-ASA および Ac-5-ASA の大腸粘膜中濃度は、本剤 4.8 g/日群で最も高く、本剤 1.2 g/日群および本剤 2.4 g/日群では投与群間に大きな差は認められなかった。被験者間の変動は大きかった。

表 2.7.2-20　本剤の経口投与 8 週時または中止時の 5-ASA および Ac-5-ASA の大腸粘膜中濃度（ITT 解析集団）

	本剤 1.2 g/日群 （N=13）	本剤 2.4 g/日群 （N=14）	本剤 4.8 g/日群 （N=11）
5-ASA 8 週時または中止時 被験者数 幾何平均値 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	 6 11.199 22.583 (24.016) 13.950 2.35, 59.60	 10 6.933 12.808 (15.020) 5.645 1.14, 49.60	 9 48.757 88.711 (94.663) 61.500 6.09, 286.00
Ac-5-ASA 8 週時または中止時 被験者数 幾何平均値 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	 7 8.589 15.040 (14.158) 8.840 1.07, 38.40	 11 6.989 14.752 (20.078) 7.240 1.05, 68.50	 10 29.685 52.478 (55.341) 36.750 5.14, 189.00

Source: 5.3.5.1.6 Table 18

5-ASA および Ac-5-ASA の大腸粘膜中濃度と UC-DAI スコアとの間に相関関係は認められなかった（2.7.6.21.2.3 項）。本剤 4.8 g/日群の組織学的スコアの変化量は本剤 1.2 g/日群および本剤 2.4 g/日群に比べて改善が認められていることから、大腸粘膜中濃度は組織学的な改善と関係している可能性が示唆された。

2.7.2.2.2　薬物相互作用

2.7.2.2.2.1　海外臨床試験（参考資料）

2.7.2.2.2.1.1　SPD476-114 試験

本剤併用によるアモキシシリンの薬物動態への影響を評価するため、海外の健康な被験者 61 例を対象に、本剤 4.8 g またはプラセボを 1 日 1 回、4 日間反復経口投与し、4 日目にアモキシシリン 500 mg を単回経口投与した。アモキシシリン単独投与に対する本剤とアモキシシリン併用投与の C_{max} および AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間の下限～上限が 0.80～1.25 の範囲内である場合には同等性が示されるものとした。

アモキシシリン単独投与または本剤とアモキシシリンの併用投与時の C_{max} および AUC を表 2.7.2-21 に示した。アモキシシリンの薬物動態は、単独投与群と本剤併用投与群とですべてのパラメータが類似していた。本剤とアモキシシリンを併用したときのアモキシシリンの曝露量に関する薬物動態パラメータに、統計学的に有意な影響は認められなかった。C_{max} および AUC の幾何平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）の両側 90%信頼区間は、同等性の範囲内であった。

表 2.7.2-21　本剤併用によるアモキシシリンの C_{max} および AUC への影響

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）		
	単独投与群	本剤併用投与群	点推定	信頼区間	
				下限	上限
C_{max} (μg/mL)	9.90	9.81	0.991	0.940	1.04
$AUC_{0-\infty}$ (μg•h/mL)	27.1	27.6	1.02	0.995	1.04
AUC_{0-t} (μg•h/mL)	26.8	27.3	1.02	0.993	1.04

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回経口投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回経口投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.1 Table 11 より作成

2.7.2.2.2.1.2　SPD476-115 試験

本剤併用によるシプロフロキサシンの薬物動態への影響を評価するため、海外の健康な被験者 30 例を対象に、本剤 4.8 g またはプラセボを 1 日 1 回、4 日間反復経口投与し、4 日目にシプロフロキサシン 500 mg を単回経口投与した。シプロフロキサシン単独投与に対する本剤とシプロフロキサシン併用投与の C_{max} および AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間の下限～上限が 0.80～1.25 の範囲内である場合には同等性が示されるものとした。

シプロフロキサシン単独投与または本剤とシプロフロキサシンの併用投与時の C_{max} および AUC を表 2.7.2-22 に示した。シプロフロキサシンの薬物動態は、単独投与群と本剤併用投与群とですべてのパラメータが類似していた。本剤とシプロフロキサシンを併用したときのシプロフロキサシンの曝露量に関する薬物動態パラメータに、統計学的に有意な影響は認められなかった。C_{max} および AUC のいずれにおいても、幾何平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）の両側 90%信頼区間は、同等性の範囲内であった。

表 2.7.2-22　本剤併用によるシプロフロキサシンの C_{max} および AUC への影響

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）		
	単独投与群	本剤併用投与群	点推定	信頼区間	
				下限	上限
C_{max} (ng/mL)	1369	1367	0.999	0.893	1.117
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	7286	7371	1.012	0.929	1.101
$AUC_{0-\infty}$(ng•h/mL)	7558	7655	1.013	0.933	1.100

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン 500 mg 単回経口投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン 500 mg 単回経口投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.2 Table 11

2.7.2.2.2.1.3　SPD476-116 試験

本剤併用によるメトロニダゾールの薬物動態への影響を評価するため、海外の健康な被験者 29 例を対象に、本剤 4.8 g またはプラセボを 1 日 1 回、4 日間反復経口投与し、メトロニダゾール 750 mg を反復経口投与（1 日目～3 日目：1 日 2 回、4 日目：1 日 1 回）した。メトロニダゾール単独投与に対する本剤とメトロニダゾール併用投与の C_{max} および AUC の幾何

平均値の比の両側 90%信頼区間の下限～上限が 0.80～1.25 の範囲内である場合には同等性が示されるものとした。

メトロニダゾール単独投与または本剤とメトロニダゾールの併用投与時の C_{max} および AUC を表 2.7.2-23 に示した。メトロニダゾールの薬物動態は、単独投与群と本剤併用投与群とですべてのパラメータが類似していた。本剤とメトロニダゾールを併用したときのメトロニダゾールの曝露量に関する薬物動態パラメータに、統計学的に有意な影響は認められなかった。C_{max} および AUC のいずれにおいても、幾何平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）の両側 90%信頼区間は、同等性の範囲内であった。

表 2.7.2-23 本剤併用によるメトロニダゾールの C_{max} および AUC への影響

パラメータ 1)	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）		
	単独投与群	本剤併用投与群	点推定	信頼区間	
				下限	上限
C_{ssmax} (ng/mL)	27559	27364	0.993	0.951	1.04
AUC_{ss} (ng•h/mL)	212473	208112	0.979	0.961	0.998

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回経口投与（Day 4）

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回経口投与（Day 4）

1) 幾何平均値により表示

Source: 5.3.3.4.3 Table 12

2.7.2.2.2.1.4 SPD476-117 試験

本剤併用によるスルファメトキサゾールの薬物動態への影響を評価するため、海外の健康な被験者 44 例を対象に、本剤 4.8 g またはプラセボを 1 日 1 回、4 日間反復経口投与し、スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg を反復経口投与（1 日目～3 日目：1 日 2 回、4 日目：1 日 1 回）した。スルファメトキサゾール単独投与に対する本剤とスルファメトキサゾール併用投与の C_{max} および AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間の下限～上限が 0.80～1.25 の範囲内である場合には同等性が示されるものとした。

スルファメトキサゾール単独投与または本剤とスルファメトキサゾールの C_{ssmax} および AUC_{ss} を表 2.7.2-24 に示した。スルファメトキサゾールの薬物動態は、単独投与群と本剤併用投与群とですべてのパラメータが類似していた。本剤とスルファメトキサゾールを併用したときのスルファメトキサゾールの曝露量に関する薬物動態パラメータに、統計学的に有意な影響は認められなかった。C_{ssmax} および AUC_{ss} のいずれにおいても、幾何平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）の両側 90%信頼区間は、同等性の範囲内であった。

表 2.7.2-24　本剤併用によるスルファメトキサゾールの C_{ssmax} および AUC_{ss} への影響

パラメータ 1)	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）		
	単独投与群	本剤併用投与群	点推定	信頼区間	
				下限	上限
C_{ssmax} (μg/mL)	87.5	97.8	1.12	1.09	1.15
AUC_{ss} (μg•h/mL)	768	882	1.15	1.12	1.18

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回経口投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回経口投与（Day 4）
1)　幾何平均値により表示
Source: 5.3.3.4.4 Table 11 より作成

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　血漿中薬物濃度

2.7.2.3.1.1　単回経口投与（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-105 試験、SPD476-106 試験）

国内の健康な被験者（男女）を対象に本剤 2.4 g および 4.8 g を空腹時単回経口投与した MD090111N11 試験では、血漿中 5-ASA 濃度について、いずれの用量でも t_{lag} の中央値は 2 時間で、2～3 峰性に推移した後、投与後 24 時間以降も継続して認められた。血漿中 5-ASA 濃度の t_{max} の中央値は本剤 2.4 g/日群で 25.0 時間、本剤 4.8 g/日群で 26.0 時間、$t_{1/2}$ の平均値は本剤 2.4 g/日群で 10.5 時間、本剤 4.8 g/日群で 6.55 時間であった。血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の C_{max} および AUC_{0-t} の平均値は、いずれも用量に応じて増加した。5-ASA と Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 22.7%、本剤 4.8 g/日群で 17.1%であった。

海外の健康な被験者（男女）を対象に本剤 2.4 g および 4.8 g を食後単回経口投与した SPD476-105 試験では、血漿中 5-ASA 濃度は、いずれの用量でも t_{lag} の中央値は 4 時間で、2 峰性に推移を示した後、投与後 24 時間以降も継続して認められた。血漿中 5-ASA 濃度の t_{max} の中央値は本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群ともに 8.04 時間、$t_{1/2}$ の平均値は本剤 2.4 g/日群で 7.41 時間、本剤 4.8 g/日群で 6.28 時間であった。5-ASA と Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計から計算した 5-ASA の吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 25.2%、本剤 4.8 g/日群で 27.0%であった。血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の C_{max} および AUC_{0-t} の平均値は、おおむね用量に応じて増加した。

海外の健康な被験者（男女）を対象に本剤 1.2 g、2.4 g および 4.8 g を空腹時単回経口投与した SPD476-106 試験では、血漿中 5-ASA 濃度は、いずれの用量でも t_{lag} の中央値は 2 時間で、2 峰性に推移を示した後、投与後 24 時間以降も継続して認められた。血漿中 5-ASA 濃度の t_{max} の中央値は本剤 1.2 g/日群で 9.0 時間、本剤 2.4 g/日群で 12.0 時間、本剤 4.8 g/日群で 12.0 時間、$t_{1/2}$ の平均値は本剤 1.2 g/日群で 8.56 時間、本剤 2.4 g/日群で 7.05 時間、本剤 4.8 g/日群で 7.25 時間であった。血漿中 5-ASA 濃度の AUC_{0-t} の平均値は本剤 1.2 g から本剤 4.8 g

の間で用量に応じて増加した。C_{max} は本剤 1.2 g と本剤 2.4 g/日の間では用量に応じて増加し、本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群ではやや用量比例性を下回って増加した。血漿中 Ac-5-ASA 濃度の C_{max} および AUC_{0-t} の平均値に用量に応じた増加は認められなかった。

いずれの試験も、5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度の被験者間のばらつきは大きかった。

以上、本剤の血漿中濃度推移は国内外で類似しており、本剤の血漿中濃度は、空腹時には 2 時間、食後には 4 時間の t_{lag} が認められ、その濃度は緩やかに推移した後、投与後 24 時間以降も継続して認められた。本剤の t_{max} は 8.04～26.0 時間で、メサラジンの吸収率は約 20%であった。メサラジン原薬については、ゼラチンカプセルに充填したメサラジン 2.4 g を空腹時単回経口投与したときの 5-ASA の t_{max} は約 2 時間であり、経口投与後は速やかに消化管上部からそのほとんどが吸収されることが報告されている [5)] ことから、本剤の薬物動態は、消化管上部での 5-ASA の吸収を抑制し、持続的に 5-ASA を放出する本剤の製剤設計を支持するものであった。

2.7.2.3.1.2 反復経口投与（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-105 試験）

国内の健康な被験者（男女）を対象に本剤 2.4 g および 4.8 g を単回経口投与し、引き続いて同じ用量を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した MD090111N11 試験では、いずれの用量でも反復経口投与後 48 時間までに定常状態に達した。反復経口投与最終回投与後の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は、見かけ上 t_{lag} が消失したが単回経口投与後と類似していた。血漿中 5-ASA 濃度の C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値は、本剤 2.4 g/日群でそれぞれ 3280 ng/mL および 24178 ng•h/mL、本剤 4.8 g/日群で 4044 ng/mL および 33569 ng•h/mL であり、用量に応じた増加は認められなかった。なお、蓄積性を評価するために $R_{obscmax}$ および R_{obsAUC} を算出したが、血漿中 5-ASA 濃度は、単回経口投与において投与後 24 時間以降に C_{max} を示す被験者が存在したことから、反復経口投与初回投与においても投与後 24 時間以降に C_{max} を示す被験者が存在するものと推測され、蓄積性の評価はできなかった。血漿中 Ac-5-ASA 濃度は、血漿中 5-ASA 濃度とほぼ同様に推移し、C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値に用量に応じた増加は認められなかった。定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 22.6%、本剤 4.8 g/日群で 15.1%であった。

海外の健康な被験者（男女）を対象に本剤 2.4 g および 4.8 g を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した SPD476-105 試験では、いずれの用量でも反復経口投与後 48 時間で定常状態に達し、反復経口投与最終回投与後の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は、見かけ上 t_{lag} が消失したが単回経口投与後と類似していた。血漿中 5-ASA 濃度の C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値は、用量に応じて増加した。血漿中 5-ASA 濃度の R_{ss} の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 1.38、本剤 4.8 g/日群で 1.09 であり、わずかに蓄積性が認められた。血漿中 Ac-5-ASA 濃度の C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値は用量比例性をやや下回って増加した。定常状態における 5-ASA およ

び Ac-5-ASA の尿中排泄量から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日群では 22.4%、本剤 4.8 g/日群では 20.8%であった。

いずれの試験も、5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度の被験者間のばらつきは大きかった。

以上、本剤の血漿中 5-ASA 濃度は、国内外ともに反復経口投与開始後 48 時間で定常状態に達すると考えられ、見かけ上 t_{lag} が消失したが、単回経口投与と同様の推移を示した。

2.7.2.3.1.3 年齢の影響（参考資料：SPD476-109 試験）

海外の健康な非高齢男女、高齢男女を対象に本剤 4.8 g を単回経口投与した SPD476-109 試験では、高齢者群における血漿中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度の平均値は、65～75 歳の高齢者群では非高齢者群と比較して AUC_{0-t} でそれぞれ 1.4 倍および 1.5 倍、$AUC_{0-\infty}$でそれぞれ 1.5 倍および 1.4 倍、C_{max} でそれぞれ 2.2 倍および 1.9 倍高かった。76 歳以上の高齢者群では非高齢者群と比較して AUC_{0-t} でそれぞれ 1.3 倍および 1.7 倍、$AUC_{0-\infty}$でそれぞれ 1.1 倍および 1.6 倍、C_{max} でそれぞれ 2.2 倍および 2.3 倍高かった。

5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量を合計することで推定したメサラジンの吸収率は非高齢者群と高齢者群で同程度であり、また MR_{AUC} の平均値は年齢の上昇に伴い増大したことから、全身曝露量が高かった原因は、高齢者における吸収率の上昇や 5-ASA の代謝能の低下ではないと考えられた。一方、5-ASA の CL_R は非高齢者群と高齢者群で同程度であったが、Ac-5-ASA の CL_R は非高齢者群に比較して高齢者群で低値であった。また、個々の被験者における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC_{0-t} および C_{max} は、腎機能の指標であるクレアチニンクリアランスと逆相関を示した。Ac-5-ASA の CL_R はクレアチニンクリアランスと正の相関を示したが、5-ASA の CL_R では相関は認められなかった。

2.7.2.3.1.4 性別の影響（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-102 試験、SPD476-105 試験、SPD476-106 試験および SPD476-109 試験）

国内および海外の健康な被験者を対象とした試験で、男性および女性を組み入れた 5 試験における男女別の薬物動態パラメータを表 2.7.2-25 に示した。

国内の健康な被験者を対象に本剤 2.4 g または 4.8 g を空腹時単回経口投与し、引き続いて同じ用量を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した MD090111N11 試験では、単回経口投与後の男女別の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態は、C_{max}, AUC_{0-t} は男性と比較して女性で大きかった。定常状態における男女別の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態は、C_{ssmax} は本剤 2.4 g/日群では女性、本剤 4.8 g/日群では男性で高かったが、AUC_{ss} は両投与群共に男性と比較して女性で大きかった。その他にも本剤投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態について、男女間において異なる傾向を示すパラメータが認められた。5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは被験者間の変動が大きかった。

海外の非高齢健康な被験者に本剤 1.2 g、2.4 g または 4.8 g を単回経口投与した臨床試験

（SPD476-102 試験、SPD476-105 試験、SPD4761-106 試験および SPD476-109 試験）における血漿中 5-ASA の C_{max} および AUC の平均値の男女間の傾向は試験ごとに異なっていた。SPD476-102 試験および SPD476-105 試験では女性で高値を示す傾向があったが、SPD476-106 試験および SPD476-109 試験では男女間で同程度または女性で低値を示した。その他、血漿中 5-ASA の $t_{1/2}$ は、SPD476-106 試験で女性が高い傾向を示した以外は、男女間で同程度であった。また、5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量から算出した吸収率に、男女間で明らかな差異は認められなかった。

海外の高齢健康な被験者に本剤 4.8 g/日を単回経口投与した臨床試験（SPD476-109 試験）の血漿中 5-ASA の C_{max} および AUC は、65～75 歳では C_{max} は男女間で同程度、AUC は女性で高値を示した。76 歳以上では C_{max} は女性で低値、AUC は男女間で同程度であった。血漿中 5-ASA の $t_{1/2}$ および 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量から算出した吸収率は、76 歳以上の高齢者で $t_{1/2}$ は女性で短かった以外は、男女間で同程度であった。非高齢者での傾向が試験毎に異なっていたことから、高齢者での傾向を 1 試験の成績のみで結論付けることは困難であった。

以上、国内の健康な被験者では、本剤経口投与後の C_{max} および AUC の平均値は女性でおおむね高値を示し、その他にも男女間で異なる薬物動態パラメータが認められた。しかし、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは被験者間の変動が大きかった。また、海外の健康な被験者においても、SPD476-102 試験、SPD476-105 試験、SPD476-106 試験および SPD476-109 試験で本剤の血漿中薬物動態の性差が検討されたが、その傾向は試験間で一定したものではなかった。そのため、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態における性差について明確な結論は得られなかったが、潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤の有効性および安全性を検討した国内臨床試験（MD090111U31 試験および MD090111U32 試験）では、本剤の有効性および安全性に男女間で明らかな差異は認められなかった（2.5.4 項、2.5.5 項）。

表 2.7.2-25　本剤の経口投与後における 5-ASA の男女別薬物動態パラメータ

試験番号	用量	用法	性別	例数	t_{lag} (h)	t_{max} (h)	C_{max}/C_{ssmax} [1)] (ng/mL)	AUC_{0-t}/AUC_{ss} [1)] (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	% Dose Absorbed
MD090111N11	2.4 g（絶食）	単回	男	5	2.00（2.00-4.00）	24.0（6.00-34.0）	481±375	10191±9523	12.6	17.0±15.4
			女	5	2.00（2.00-4.00）	26.0（6.00-32.0）	1319±1154	26051±15880	9.79±8.34	28.4±16.3
	4.8 g（絶食）	単回	男	5	2.00（2.00-4.00）	24.0（6.00-34.0）	1069±750	17191±16564	NC	11.6±10.5
			女	5	2.00（1.00-4.00）	28.0（9.00-32.0）	2113±843	46871±26431	6.55±1.76	22.5±11.0
	2.4 g（食後）	反復	男	5	0.00（0.00-0.00）	10.0（8.00-23.8）	2692±3148	12714±11859	NA	16.6±12.1
			女	4	0.00（0.00-0.00）	4.50（1.00-8.00）	4014±1091	38508±12168	NA	30.1±14.6
	4.8 g（食後）	反復	男	4	0.00（0.00-0.00）	15.5（0.00-23.8）	4674±4012	28887±24773	NA	14.8±12.9
			女	5	0.00（0.00-0.00）	8.00（8.00-22.0）	3540±1823	37314±13707	NA	15.3±4.61
SPD476-102	1.2 g（低速）	単回	男	18	3.00（2.00-7.00）	11.0（5.01-24.0）	648±736	5655±3221	15.4±6.62	NA
			女	11	3.00（2.00-6.00）	6.99（4.00-18.0）	655±437	7217±2915	17.2±8.23	NA
	1.2 g（中速）	単回	男	16	3.00（2.00-9.00）	11.5（5.00-36.0）	501±668	3828±2453	NC	NA
			女	13	3.03（2.00-10.0）	9.00（4.01-36.0）	948±1109	7906±4481	13.3±4.86	NA
	1.2 g（高速）	単回	男	18	3.00（0.998-10.0）	11.5（4.00-24.0）	861±996	5890±2860	14.1±7.78	NA
			女	13	3.00（2.00-14.0）	12.0（5.00-36.0）	1374±1221	10708±5001	10.6±4.38	NA
SPD476-105	2.4 g（食後）	単回	男	14	4.00（1.99-9.00）	8.00（4.00-48.0）	1991±1954	13637±8893	7.02±4.23	22.2±11.5
			女	14	4.00（2.00-18.00）	8.52（6.00-34.0）	3874±3526	23156±10985	7.75±5.22	28.2±8.47
	4.8 g（食後）	単回	男	14	2.00（2.00-16.0）	8.00（6.00-32.0）	4167±3139	36436±21744	5.76±6.33	21.9±10.5
			女	14	4.00（2.00-16.0）	10.0（6.00-32.1）	4603±3025	59135±17144	7.10±3.46	31.8±12.8
	2.4 g（食後）	反復	男	14	0.00（0.00-0.00）	8.00（1.00-20.0）	2442±1671	17851±9545	NA	21.2±5.01
			女	14	0.00（0.00-0.00）	8.00（0.00-22.0）	3394±2539	26788±15985	NA	23.6±12.2
	4.8 g（食後）	反復	男	14	0.00（0.00-4.00）	9.50（6.00-16.0）	4000±3308	38784±24990	NA	16.6±12.2
			女	14	0.00（0.00-0.00）	8.00（6.00-22.0）	6559±2486	60335±17452	NA	25.0±9.75
SPD476-106	1.2 g（絶食）	単回	男	24	2.00（0.00-8.00）	8.51（4.00-26.0）	866±601	8263±5133	6.45±5.24	NA
			女	23	2.00（0.00-6.03）	10.0（4.00-32.1）	848±688	9931±4940	10.5±6.88	NA
	2.4 g（絶食）	単回	男	24	2.00（1.00-4.00）	11.0（4.00-30.0）	1964±1944	21340±15199	5.83±3.69	NA
			女	24	2.00（1.00-4.00）	14.0（4.00-34.1）	1226±663	197354±10580	8.20±6.76	NA
	4.8 g（絶食）	単回	男	24	2.00（1.00-4.00）	11.0（4.00-34.0）	2213±1311	41435±28780	6.30±10.5	NA
			女	24	2.00（2.00-4.00）	14.0（4.00-34.0）	2094±964	41434±24940	8.20±5.49	NA
	4.8 g（高脂肪食後）	単回	男	24	4.00（1.00-10.0）	8.00（4.00-26.0）	6452±5946	53877±42133	9.40±8.82	NA
			女	23	4.00（1.00-18.0）	14.0（6.00-48.0）	3855±3109	50191±41606	7.15±4.59	NA
SPD476-109	非高齢者	単回	男	14	2.00（1.00-6.00）	26.0（12.0-30.0）	2063±1091	44587±17713	6.03±3.35	NA
			女	14	2.00（1.00-2.00）	18.0（5.98-48.0）	2422±1693	58553±27651	5.28±2.29	NA
	高齢者≤75 歳	単回	男	14	2.00（2.00-4.00）	11.5（4.02-36.0）	5241±5869	55260±38357	8.90±6.82	NA
			女	14	2.00（1.00-4.00）	14.0（4.00-30.0）	4756±2301	90741±40268	9.94±7.94	NA
	高齢者≥76 歳	単回	男	8	2.00（2.00-4.00）	11.0（6.00-26.0）	5992±5509	68216±25890	10.6±6.82	NA
			女	7	2.00（2.00-4.00）	16.0（4.00-26.0）	3506±2361	63080±26326	5.64±1.58	NA

平均値 ± 標準偏差：C_{max}、AUC、$t_{1/2}$ および%Dose Absorbed、中央値（最小値－最大値）：t_{lag} および t_{max}
1)：単回経口投与時の C_{max} および AUC_{0-t}、反復投与時の C_{ssmax} および AUC_{ss} を示した。
NA：該当せず（Not Applicable）、NC：算出せず（Not Calculated）

2.7.2.3.1.5　国内市販 5-ASA 製剤の曝露量との比較（評価資料：MD090111N11 試験）

国内では、経口メサラジン製剤としてペンタサ®錠および Asacol®錠が市販されている。ペンタサ®錠は 5-ASA をエチルセルロース膜でコーティングし、小腸から大腸にわたって徐々にメサラジンが放出されるよう工夫した経口 DDS 製剤である。また、Asacol®錠は、5-ASA を pH 依存放出性フィルムでコーティングした製剤であり、ペンタサ®錠に比較して大腸への

5-ASA の送達性が高い薬剤である。

国内外において、本剤と Asacol®錠またはペンタサ®錠の薬物動態を直接比較した試験は実施していない。血漿中曝露量について、本剤の国内臨床試験（MD090111N11 試験）とペンタサ®錠または Asacol®錠の国内臨床試験成績[6) 7)]を表 2.7.2-26 に示した。

単回経口投与後の血漿中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度について、本剤 4.8 g/日の C_{max} の平均値はペンタサ®錠 3.0 g/日の C_{max} の平均値よりも低く、Asacol®錠 4.8 g/日の C_{max} の平均値と同程度だった。本剤 4.8 g/日の AUC の平均値は、ペンタサ®錠 3.0 g/日および Asacol®錠 4.8 g/日の AUC の平均値と同程度であった。

反復経口投与時の血漿中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度について、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回投与）の C_{max} 平均値は、ペンタサ®錠 4.0 g/日（1 日 2 回投与）の C_{max} より低く、Asacol®錠 3.6 g/日（1 日 3 回投与）の C_{max} と比べ大きく異なるものではなかった。

本剤 4.8 g/日（1 日 1 回投与）の AUC の平均値は、ペンタサ®錠 4.0 g/日（1 日 2 回投与）の AUC の平均値と同程度であり、Asacol®錠 3.6 g/日（1 日 3 回投与）の AUC の平均値と比べ大きく異なるものではなかった。

表 2.7.2-26　本剤および国内市販 5-ASA 製剤の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の比較

用法	薬剤	用量（試験番号）	例数	Cmax (ng/mL)		AUC (ng•hr/mL)	
				5-ASA	Ac-5-ASA	5-ASA	Ac-5-ASA
単回	本剤	2.4 g (MD090111N11)	10	900 ±922	1398 ±765	18121 ±14908[1)]	42056 ±28850[1)]
		4.8 g (MD090111N11)	10	1591 ±932	2548 ±1192	32031 ±26021[1)]	66314 ±47748[1)]
	ペンタサ®錠	3.0 g (BT12)	6	6993.8 ±3104.7	7080.2 ±2686.8	31407.4 ±10955.7[2)]	63069.7 ±14547.3[2)]
	アサコール®錠	2.4 g (03010101)	6	719.6 ±566.1	1552.5 ±599.2	15853 ±10839[4)]	85586 ±111174[4)]
		4.8 g (03010101)	6	1723.6 ±625.6	3055.4 ±356.1	38705 ±22319[4)]	95999 ±52552[4)]
反復	本剤	2.4 g/日 (MD090111N11)	9	3280 ±2426	3631 ±2628	24178 ±17625[5)]	36697 ±19334[5)]
		4.8 g/日 (MD090111N11)	9	4044 ±2838	4252 ±2271	33569 ±18542[5)]	48450 ±18166[5)]
	ペンタサ®錠	4.0 g/日 (BT17)	6	7242.0 ±3334.5	7385.3 ±3142.5	30563.7 ±10722.4[2)]	56552.5 ±14999.3[2)]
	アサコール®錠	3.6 g/日 (03010102)	6	2125.9 ±1037.2	4032.7 ±1906.7	15617.4 ±11284.1[4)]	46754.5 ±31749.1[4)]

注）平均値 ± 標準偏差を表示した
注）ペンタサ®錠およびアサコール®錠の成績は、審査報告書[6) 7)]から引用した
1) $AUC_{0\text{-}t}$
2) $AUC_{0\text{-}72}$
3) $AUC_{0\text{-}24}$
4) $AUC_{0\text{-}\infty}$
5) AUC_{ss}
6) 1 日目と 6 日目は 2.0 g を 1 日 1 回投与

2.7.2.3.2 大腸粘膜中濃度

2.7.2.3.2.1 大腸粘膜中濃度（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-111 試験、SPD476-202 試験）

国内の健康な被験者（男性）を対象に本剤 2.4 g および 4.8 g を単回経口投与し、引き続いて同じ用量を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した MD090111N11 試験では、反復経口投与最終回投与後 24 時間の大腸粘膜中 5-ASA 濃度は、S 状結腸では 9 例中 5 例、直腸では 9 例中 4 例の被験者で定量下限未満であったが、大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度はすべての被験者の S 状結腸および直腸で定量値が得られた。大腸粘膜中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度は被験者間の変動が大きく、用量に応じた増加は認められなかった。

海外の健康な被験者（男性）を対象に本剤 4.8 g/日を 1 日 1 回および Asacol®錠 4.8 g/日を 1 日 3 回、4 日間反復経口投与した SPD476-111 試験では、定常状態における投与後 24 時間の粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度は、S 状結腸ではそれぞれ 53 例中 33 例および 41 例で、直腸ではそれぞれ 53 例中 32 例および 45 例と、大部分の被験者で定量値が得られた。反復経口投与最終回投与の 24 時間後の S 状結腸および直腸における 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値、中央値および濃度範囲は、本剤と Asacol®錠とで同程度であった。

海外の潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 1.2 g/日、2.4 g/日または 4.8 g/日を 1 日 1 回 8 週間経口投与した SPD476-202 試験では、投与 8 週時（または中止時）に本剤 1.2 g/日群で 13 例中 6 例、2.4 g /日群で 14 例中 10 例、4.8 g/日群で 11 例中 9 例に大腸粘膜中 5-ASA 濃度が定量された。定量された大腸粘膜中 5-ASA 濃度の平均値は 4.8 g/日群で最も高く、1.2 g/日群および 2.4 g/日群の間には大きな差は認められなかった。大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度は、1.2 g/日群で 13 例中 7 例、2.4 g/日群で 14 例中 11 例、4.8 g/日群で 11 例中 10 例において定量された。定量された大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度の平均値は 4.8 g/日群で最も高く、1.2 g/日群および 2.4 g/日群の間には大きな差は認められなかった。測定時点が被験者あたり 1 時点のみであり、またその時間も被験者ごとに異なるため、健康な被験者における成績（SPD476-111 試験）との厳密な比較は困難であった。

以上、国内外の臨床試験において、本剤投与後に大腸粘膜中に 5-ASA または Ac-5-ASA が検出された。国内臨床試験ではすべての被験者で Ac-5-ASA が検出されたことから、大腸で放出された 5-ASA が大腸粘膜内の代謝酵素により代謝されていることが示唆された。

2.7.2.3.2.2 大腸粘膜中濃度の国内外の比較（評価資料：MD090111N11 試験、参考資料：SPD476-111 試験）

国内および海外の健康な被験者に本剤 4.8 g を 1 日 1 回反復経口投与したときの最終回投与後 24 時間における大腸粘膜中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量を表 2.7.2-27 に、被験者ごとの大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布を図 2.7.2-7 に示した。5-ASA および Ac-5-ASA ともに、海外臨床試験における S 状結腸および直腸の粘膜中濃度は、被験者間のばらつきが大きく（CV% : 104～385%）、被験者ごとの濃度は広範囲に分布していた。国内臨床試験においても、海外臨床試験と同様に被験者ごとの大腸粘膜中濃度のばらつきが

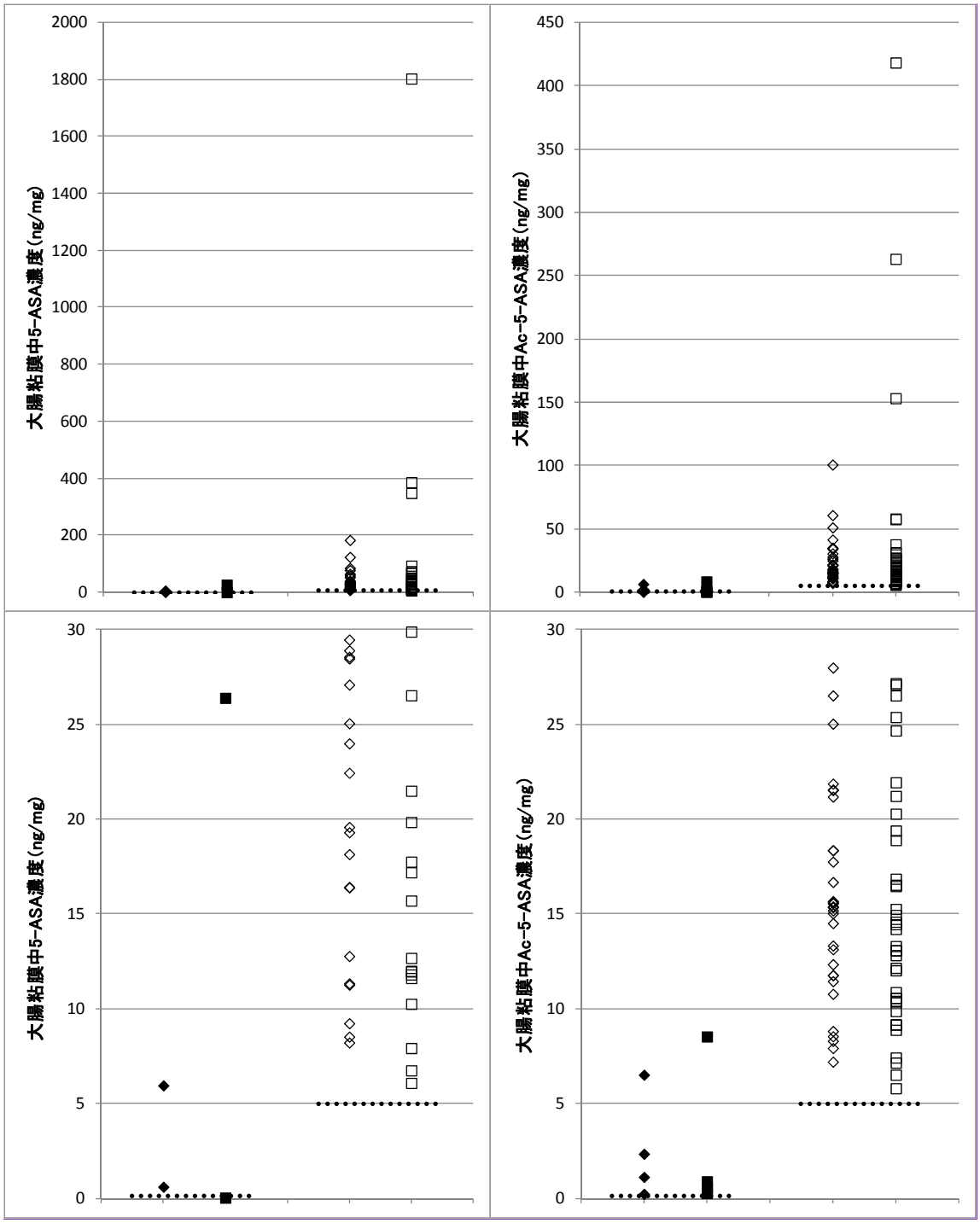
大きかった（CV%109～200%）。5-ASA および Ac-5-ASA ともに、国内臨床試験における S 状結腸および直腸の粘膜中濃度の平均値および中央値は、海外臨床試験と比較して低値を示したが、被験者ごとの濃度は海外臨床試験で確認された濃度の範囲内であった。被験者間および試験間での定量値にばらつきが生じた原因の一つとしては、検体採取時における粘膜採取部位洗浄不足による粘膜試料への便のコンタミネーションや洗浄し過ぎによる粘膜上からの測定対象物質の洗い出しにより、粘膜中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の定量値が増減した可能性が考えられた。

表 2.7.2-27 本剤 4.8 g/日を反復経口投与したときの最終回投与後 24 時間における大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度（ng/mg）

測定対象	要約統計量 [1)]	国内（MD090111N11）[2)] n=4		海外（SPD476-111）[3)] n=53	
		S 状結腸	直腸	S 状結腸	直腸
5-ASA	平均値±標準偏差	1.64±2.89	6.61±13.2	23.7±33.8	65.7±253
	中央値	0.305	0.0192	16.4	11.8
	定量下限未満の例数	2	2	20	21
Ac-5-ASA	平均値±標準偏差	2.56±2.78	2.57±3.99	17.1±17.7	30.2±67.8
	中央値	1.74	0.728	15.2	13.3
	定量下限未満の例数	0	0	12	8

1）定量下限未満を 0 として算出
2）1 日 1 回 7 日間反復経口投与, 3）1 日 1 回 4 日間反復経口投与
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.21 および表 11.4.22、5.3.3.1.7 Table 7 および Table 10 より作成

図 2.7.2-7　本剤 4.8 g/日を反復経口投与したときの最終回投与後 24 時間における大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布



上段：全体図、下段：低濃度域拡大図

◆：S 状結腸粘膜中濃度（国内臨床試験）、■：直腸粘膜中濃度（国内臨床試験）
◇：S 状結腸粘膜中濃度（海外臨床試験）、□：直腸粘膜中濃度（海外臨床試験）
定量値が得られた被験者における濃度を図示した。
点線：定量下限値（国内臨床試験：0.100 ng/mg、海外臨床試験：5.00 ng/mg）

Source:表 2.7.6.5-29 および表 2.7.6.11-14 より作成

また、国内および海外の健康な被験者に本剤 4.8 g を 1 日 1 回反復経口投与したときの最終回投与後 24 時間における大腸粘膜中 5-ASA 濃度に対する Ac-5-ASA 濃度の比（MR）を表 2.7.2-28 に示した。MR は、海外臨床試験では S 状結腸で 0～4.76、直腸で 0.146～2.09、国内臨床試験では 4 例中 2 例のみで算出可能で S 状結腸で 1.09 および 3.85、直腸で 0.32 および 23.5 であった。国内臨床試験における MR は、被験者識別コード 102 の直腸における値（23.5）を除き、海外臨床試験で確認された値の範囲内であった。

各被験者における大腸粘膜中 5-ASA 濃度および Ac-5ASA 濃度は、海外臨床試験では S 状結腸および直腸のそれぞれ 1 箇所を採取し算出したのに対し、国内臨床試験では各部位で 3 箇所ずつ採取し、その濃度の平均値を各被験者の大腸粘膜中濃度とした（定量下限未満であった試料の濃度は 0 として平均値を算出した）。被験者識別コード 102 では 3 試料中 2 試料で直腸粘膜中の 5-ASA 濃度が定量下限未満であったことから、平均値として算出した 5-ASA 濃度が過小評価された可能性が考えられた。

表 2.7.2-28 本剤 4.8 g/日を反復経口投与したときの最終回投与後 24 時間における大腸粘膜中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度（ng/mg）ならびに MR

	国内（MD090111N11）[1] n=4			海外（SPD476-111）[2] n=53	
	被験者識別コード	S 状結腸	直腸	S 状結腸	直腸
5-ASA 濃度	102	0.610	0.0383	<4.48-183[5] (33)[6]	<4.03-1803[5] (32)[6]
	107	0[3]	0[3]		
	109	0[3]	0[3]		
	111	5.96	26.4		
Ac-5-ASA 濃度	102	2.35	0.900	<4.54-101[5] (41)[6]	<5.18-418[5] (45)[6]
	107	0.238	0.286		
	109	1.13	0.555		
	111	6.52	8.54		
MR（Ac-5-ASA /5-ASA 比）	102	3.85	23.5	0-4.76[5] (33)[6]	0.146-2.09[5] (32)[6]
	107	NC[4]	NC[4]		
	109	NC[4]	NC[4]		
	111	1.09	0.32		

1）1 日 1 回 7 日間反復経口投与
2）1 日 1 回 4 日間反復経口投与
3）定量下限未満を 0 とした
4）5-ASA 濃度が定量下限未満であった場合を NC とした
5）最小値 - 最大値
6）定量下限以上であった例数または算出可能であった例数
Source: 表 2.7.6.5-29、5.3.3.1.7 Table 7、Table 10、Table 16.2.5.4.27 および Table 16.2.5.4.28 より作成

以上、国内臨床試験における被験者ごとの大腸粘膜中濃度および MR は、おおむね海外臨床試験で確認された濃度の範囲内であった。国内臨床試験と海外臨床試験における大腸粘膜中濃度測定法の定量下限値はそれぞれ 0.100 ng/mg および 5.00 ng/mg と異なっており、また、国内臨床試験における大腸粘膜中濃度の評価例数が 4 例と少なかったため、国内臨床試験成績と海外臨床試験成績の要約統計量での厳密な比較は困難であった。

2.7.2.3.3 薬物相互作用（参考資料：SPD476-114 試験、SPD476-115 試験、SPD476-116 試験、SPD476-117 試験）

海外の健康な被験者を対象に、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回投与、4 日間反復経口投与）併用による 4 種の抗菌剤（アモキシシリン、シプロフロキサシン、メトロニダゾールまたはスルファメトキサゾール）の薬物動態への影響を検討した。

いずれの抗菌剤も、単独投与群と本剤併用投与群とですべての薬物動態パラメータが類似していた。C_{max} および AUC のいずれにおいても、幾何平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）の両側 90%信頼区間は、同等性の範囲内であった。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験は実施していない。