

メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

井	上	恵 ^{1)*}
加	藤	智久 ²⁾
上	野	真義 ²⁾
大	西	明弘 ^{3)**}

要 旨

新規ジェネリック医薬品のメサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」と、先発医薬品であるアサコール[®]錠 400 mg との生物学的同等性を検証した。

はじめに、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾で定める溶出試験を行い、両製剤の溶出挙動が類似性の判定基準に適合することを確認した。

次に、日本人健康成人男性を対象に連続投与による2剤2期のクロスオーバー試験を行った。試験薬を1日3回6日間連続投与し、最終投与から48時間にわたって採血を行い、血漿中メサラジン濃度を測定した。

血漿中メサラジン濃度から算出したAUC₀₋₈、AUC₀₋₂₄およびCmaxを用いて両製剤の生物学的同等性を評価した結果、いずれのパラメータも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。したがって、メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」とアサコール[®]錠 400 mg は生物学的に同等であると判定された。

なお、本試験では被験者1例に軽度の下痢1件が認められたが、回復が確認され、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」は、アサコール[®]錠 400 mg と治療学的に同等であることが確認された。

キーワード：メサラジン、ジェネリック医薬品、生物学的同等性試験、血漿中濃度、日本人健康成人男性

はじめに

メサラジンは、炎症細胞から放出される活性酸素の消去作用、およびロイコトリエンB₄ (LTB₄)の生合成抑制作用などを介して優れた抗炎症作用を発揮する潰瘍性大腸炎治療剤である。わが国では、メ

サラジンを有効成分とする潰瘍性大腸炎治療剤のひとつとしてアサコール[®]錠 400 mg (ゼリア新薬工業株式会社)が上市されている。

通常、経口投与した薬剤は大部分が小腸から吸収されるが、アサコール[®]錠 400 mg は pH 7 以上でメサラジンを放出する pH 依存型放出機構を有し、主

1) 医療法人相生会 ピーエスクリニック

2) 沢井製薬株式会社 開発部

3) 東京慈恵会医科大学附属第三病院 臨床検査医学 / 消化器・肝臓内科, 中央検査部

* : 治験責任医師 ** : 医学専門家

表1 治験薬

治験薬名	製造販売元	剤形	成分・組成
メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	pH 依存性 フィルムコーティング錠	1錠中にメサラジン 400 mg を含有
アサコール [®] 錠 400 mg	ゼリア新薬工業株式会社		

表2 治験デザイン

群	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
A/C	14/16	メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」	14日間 以上	アサコール [®] 錠 400 mg
B/D	14/16	アサコール [®] 錠 400 mg		メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」

表3 治験薬投与スケジュール

投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目
朝：○	朝：○	朝：○	朝：○	朝：○	朝：○
昼：○	昼：○	昼：○	昼：○	昼：○	昼：—
夕：○	夕：○	夕：○	夕：○	夕：○	夕：—

○：1回につき3錠

に回腸末端から大腸全体、すなわち潰瘍性大腸炎病変部位にメサラジンが送達されるように設計されている。

メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」は、先発医薬品であるアサコール[®]錠 400 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で開発された。

今回、メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」とアサコール[®]錠 400 mg との治療学的同等性を検証するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に従って連続投与による生物学的同等性試験を実施した。なお、生物学的同等性試験の実施に先立ち溶出試験を行い、メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」とアサコール[®]錠 400 mg の溶出挙動が類似であることを確認した。

I 対象と方法

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 生物学的同等性試験

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2013年9月から同年12月の間に医療法人相生会 ピーエスクリニックで実施

した。

1) 被験者

20歳以上40歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギーや、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

2) 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とした。まず、被験者28名を1群14名のA群とB群に無作為に割り付け、予試験を行った。次に、被験者32名を1群16名のC群とD群に無作為に割り付け、本試験を行った。休薬期間は14日間以上とした(表2)。

本剤は体内動態に個体内変動を生じやすいことから、連続投与試験を行った。投与量は1回につき3錠とし、1日3回ずつ水150 mLとともに6日間連続投与した。投与6日目の朝に絶食下で最終投与を行い(表3)、その後4時間は絶食、1時間は絶飲とした。

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	体温, 血圧, 脈拍数, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球像 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, AST (GOT), ALT (GPT), LD (LDH), 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT (γ -GTP), CK (CPK), 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, グルコース, CRP 定量
尿検査	比重, pH, 糖定性, 蛋白定性, 潜血反応, ケトン体, ビリルビン定性, ウロビリノーゲン定性, NAG
免疫学的検査*	梅毒血清反応 (RPR 法, TP 抗体法), HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体

*: 事前検診で実施した

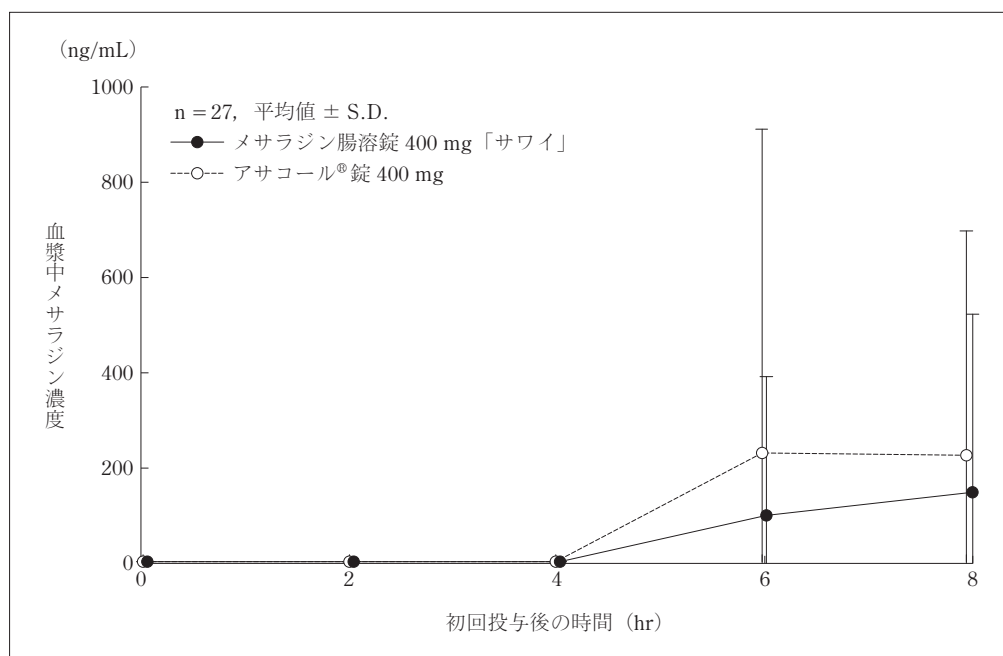


図1 初回投与直前から初回投与後8時間までの血漿中メサラジン濃度

3) 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。各期の初回投与前日から最終投与後48時間（初回投与後168時間）の諸検査終了時までには、被験者を実施医療機関に入院させ、管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。各期の退院後から事後検診終了までの期間も、入院期間中と同様の管理項目を被験者に遵守させた。

4) 観察検査項目・時期

被験者の適格性および安全性を確認するため、各

観察検査（表4）を実施した。治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

5) 血漿中薬物濃度の測定

両製剤の生物学的同等性を評価するため、予試験と本試験の最終投与直前、最終投与後2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 36, 48時間（初回投与後120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 144, 156, 168時間）の合計12ポイントで採血を行い、被験者60名の血漿中メサラジン濃度を測定した。

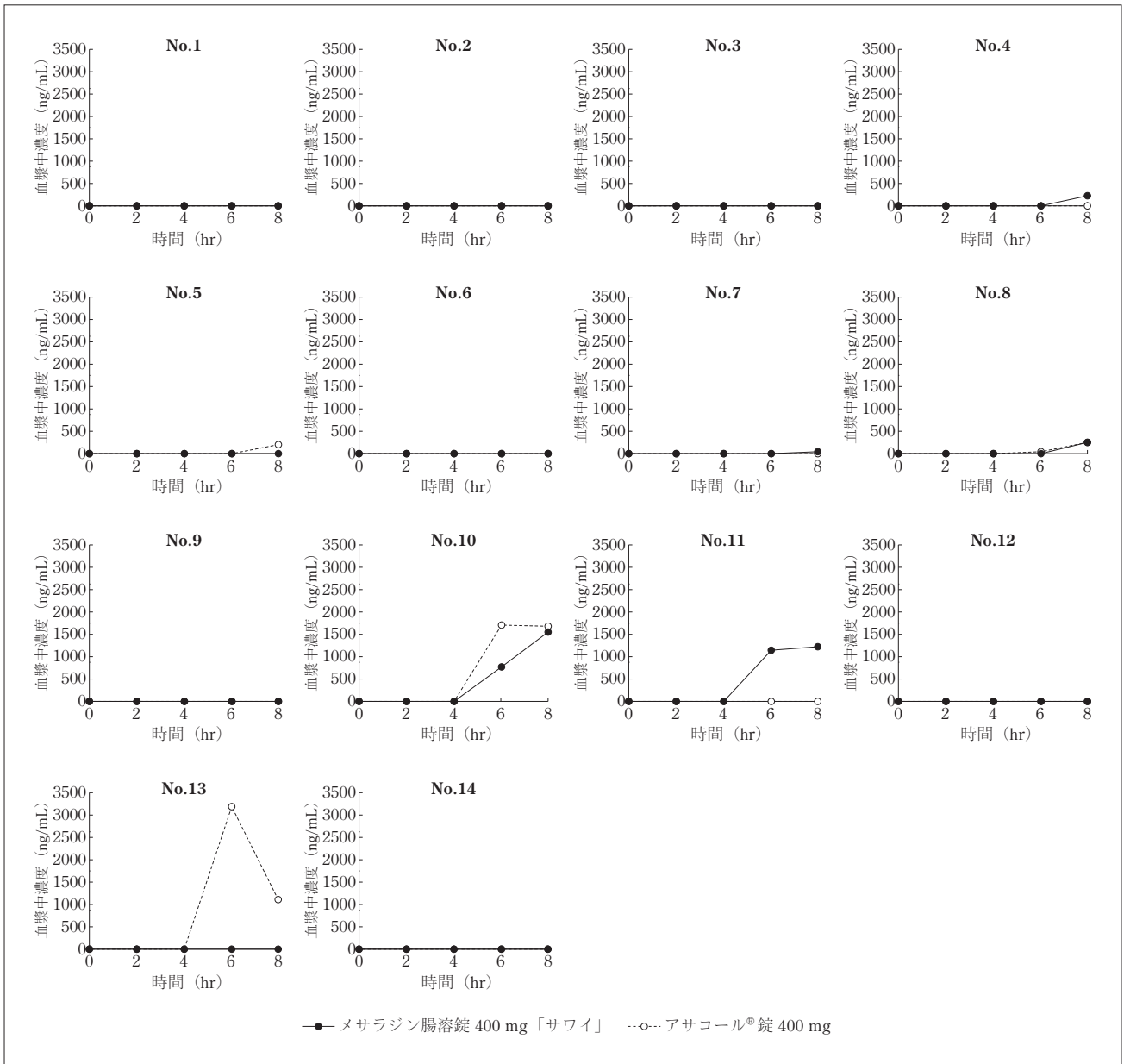


図2 各被験者の初回投与直前から初回投与後8時間までの血漿中メサラジン濃度 (1)

また、本剤が胃や小腸上部で吸収されないことを確認するため、予試験の初回投与直前、初回投与後2, 4, 6, 8時間の合計5ポイントで採血を行い、被験者28名の血漿中メサラジン濃度を測定した。

6) 統計解析

最終投与直前から最終投与後48時間までの血漿中メサラジン濃度より AUC_{τ} , AUC_{∞} , C_{max} , t_{max} , MRT および kel を算出した。本治験は1日3回投与の連続投与試験であることから、投与間隔 τ を8時間として、最終投与直前から最終投与後48時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 AUC_{τ}

と、最終投与後48時間の血漿中薬物濃度 C_{τ} を求めた。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、 AUC_{τ} および C_{max} を生物学的同等性判定のパラメータとした。また、両剤の薬物動態を十分に評価するため、 AUC_{τ} も生物学的同等性判定のパラメータとした。 AUC_{τ} は実数値、 AUC_{τ} および C_{max} は対数値を用い、薬剤間差の90%信頼区間を算出した。参考パラメータとして AUC_{∞} , MRT および kel の対数値、ならびに C_{τ} および t_{max} の実数値について分散分析を行い、両剤の分散比を有意

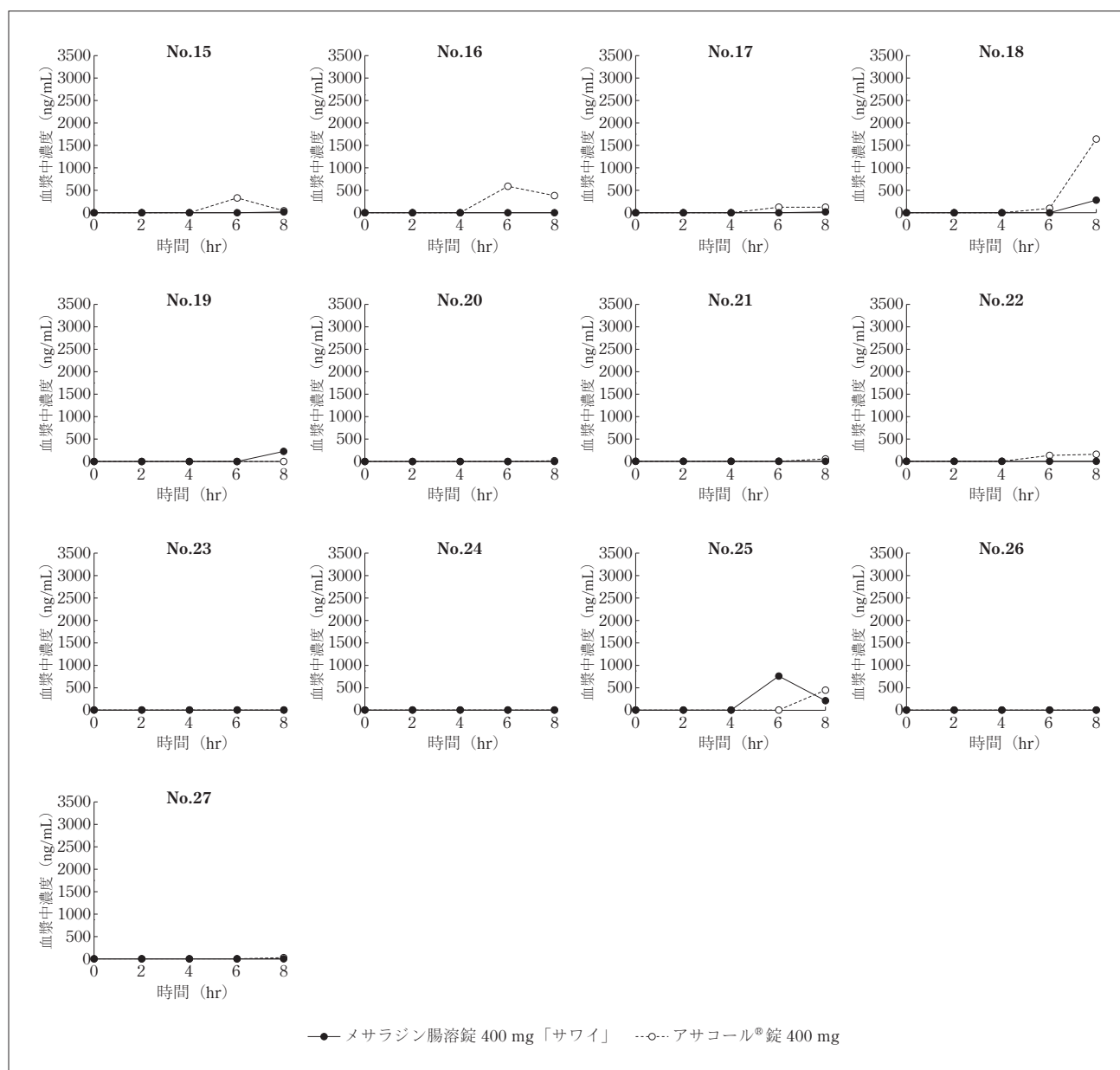


図2 各被験者の初回投与直前から初回投与後8時間までの血漿中メサラジン濃度 (2)

水準5%で検定した。統計解析にはBESTS (株式会社CACエクシケア)を用いた。

7) 生物学的同等性の評価

AUC_T, AUC_IおよびC_{max}の薬剤間差の90%信頼区間が「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準〔対数値: log(0.80)~log(1.25), 実数値: -0.20~+0.20〕の範囲内にあるとき, 両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。また, この範囲外であっても, 本治験が総被験者数20名(1群10名)以上で実施され, 両製剤の溶出挙動が類似の場合には, 薬剤間差がガイドライ

ンの基準〔対数値: log(0.90)~log(1.11), 実数値: -0.10~+0.10〕の範囲内にあるとき, 両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

8) 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や, 生理学的検査または臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし, 程度および治験薬との関連性(明らかに関連あり, おそらく関連あり, 関連あるかもしれない, 関連なし)を判定することとした。

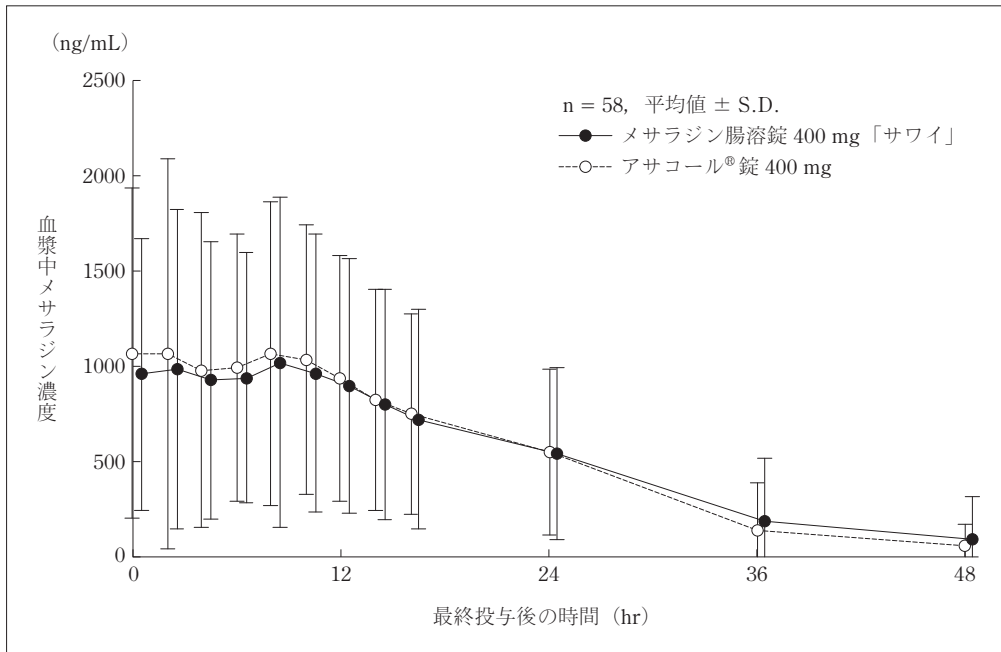


図3 最終投与直前から最終投与後48時間までの血漿中メサラジン濃度

II 結 果

1. 対象被験者

予試験では、治験を終了した27例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した1例を含む28例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～36歳(平均26.3歳)、体重は51.4～75.4kg(平均60.8kg)、BMIは18.5～24.9(平均20.6)であった。

本試験では、治験を終了した31例を薬物動態の評価対象とし、有害事象により中止した1例を含む32例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～39歳(平均28.5歳)、体重は50.9～73.0kg(平均64.3kg)、BMIは18.5～24.9(平均22.1)であった。

2. 血漿中薬物濃度

初回投与直前から初回投与後8時間までのメサラジンの平均血漿中濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。両製剤ともに投与後4時間以降に有効成分の吸収が始まることが確認された。

次に、最終投与直前から最終投与後48時間までのメサラジンの平均血漿中濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4に示し、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表5

に示した。最終投与以降の平均血漿中メサラジン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤の AUC_{∞} 、 C_r 、 t_{max} 、 MRT および kel に有意差は認められなかった。

3. 生物学的同等性

本治験では、予試験と本試験から得られた58例分のデータを併合して解析した。

血漿中メサラジン濃度より求めた AUC_r の薬剤間差の90%信頼区間は-0.19～0.06であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である-0.20～+0.20の範囲内であった。一方、 AUC_t および C_{max} の薬剤間差の90%信頼区間は範囲外であった。

本治験は解析対象が58例で、両製剤の溶出挙動が類似していることから、 AUC_t および C_{max} の薬剤間差を評価した。その結果、 AUC_t は $\log(0.97)$ 、 C_{max} は $\log(0.94)$ であり、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。

したがって、メサラジン錠400mg「サワイ」とアサコール®錠400mgは生物学的に同等であると判定された(表6)。

4. 安全性

有害事象として被験者1例に軽度の下痢1件が認められ、治験参加を中止したが、追跡調査により

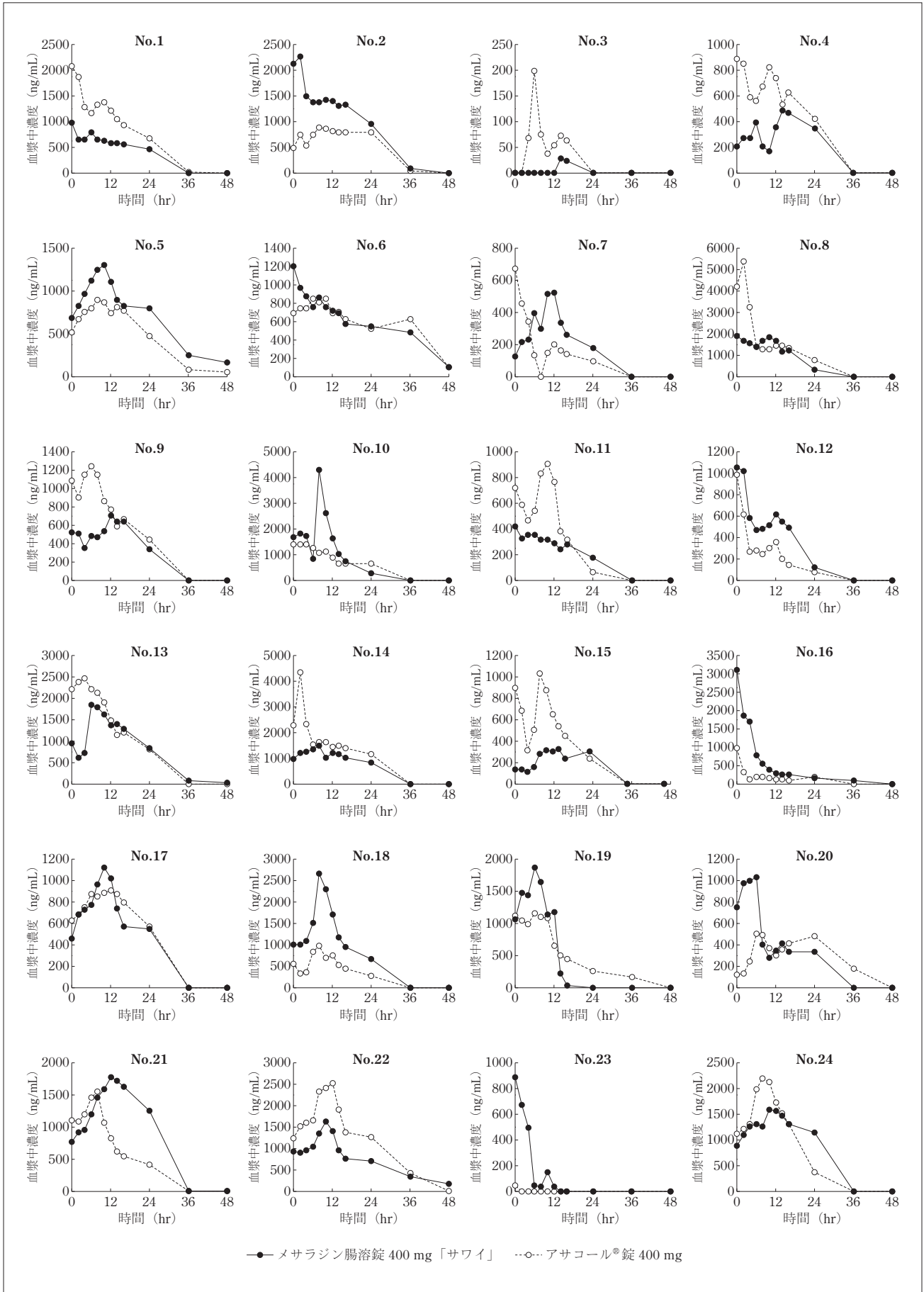


図4 各被験者の最終投与直前から最終投与後48時間までの血漿中メサラジン濃度 (1)

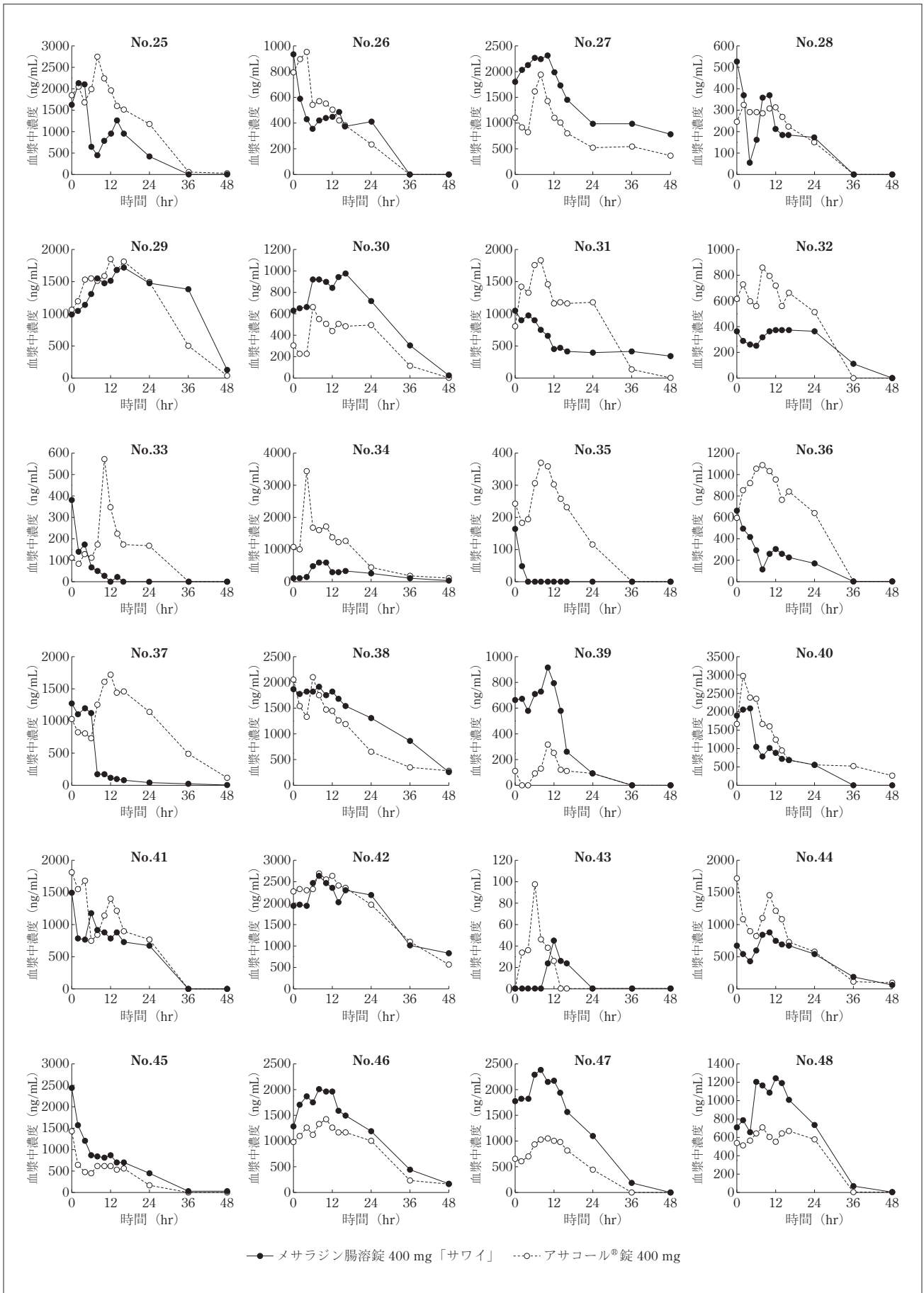


図4 各被験者の最終投与直前から最終投与後48時間までの血漿中メサラジン濃度(2)

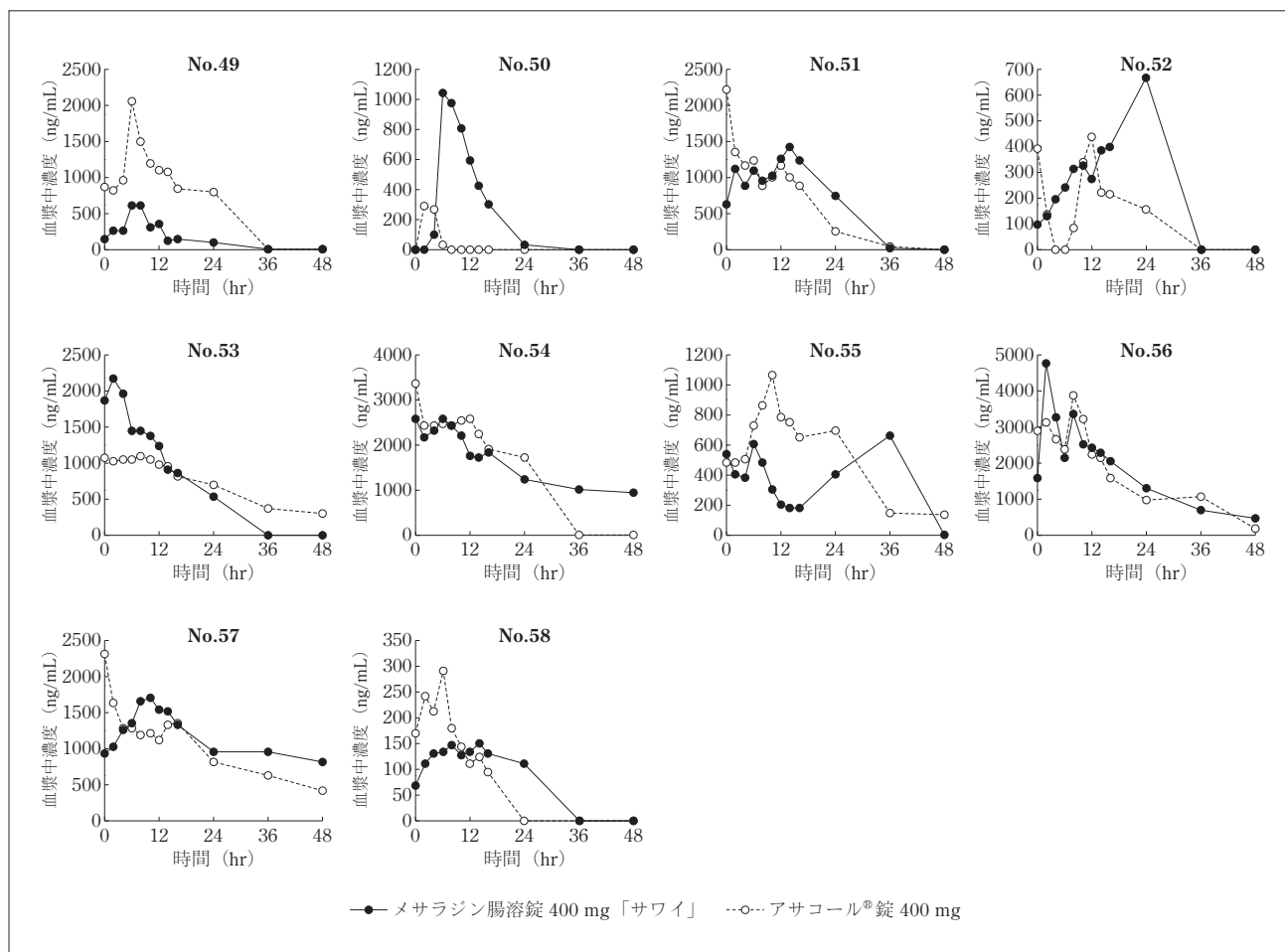


図4 各被験者の最終投与直前から最終投与後48時間までの血漿中メサラジン濃度 (3)

表5 薬物動態パラメータ (n = 58, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _τ (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _τ (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」	25800.7 ± 20204.8	7663.5 ± 5482.3	38000.7 ± 31262.3	1376.9 ± 942.4	1020.0 ± 868.4	127.31 ± 6.93	0.096 ± 0.121	18.96 ± 27.92	133.66 ± 4.45	80.7 ± 21.9
アサコール®錠 400 mg	26070.5 ± 18883.6	8191.0 ± 6171.0	33546.8 ± 24124.1	1476.5 ± 1100.3	1064.5 ± 795.4	125.69 ± 3.96	0.079 ± 0.075	13.52 ± 8.90	133.12 ± 3.67	83.2 ± 15.5
分散分析結果*	—	—	p = 0.5812	—	p = 0.6576	p = 0.0803	p = 0.7950	—	p = 0.3765	—

τ = 8 hr

* : p < 0.05 で有意差あり

回復が確認された。

考 察

今回、新たに開発されたジェネリック医薬品のメサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるアサコール®錠 400 mg を対照に生物学的同等性試験を行った。

はじめに、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガ

イドライン」で定める溶出試験を行い、両製剤の溶出挙動が類似性の判定基準に適合することを確認した。

次に、日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行い、最終投与直前から最終投与後48時間までの血漿中メサラジン濃度から求めたAUC_τ、AUC_tおよびC_{max}を指標として、両製剤の生物学的同等性を評価した。その結果、

表6 生物学的同等性解析結果

	薬剤間差**	薬剤間差の90%信頼区間*		
		下限	----	上限
AUC _T	- 0.06	- 0.19	----	0.06
AUC _I	log (0.97)	log (0.78)	----	log (1.20)
Cmax	log (0.94)	log (0.79)	----	log (1.11)

* : log (0.80) ~ log (1.25) または - 0.20 ~ + 0.20 の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

** : log (0.90) ~ log (1.11) または - 0.10 ~ + 0.10 の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する
〔総被験者数 20 例 (1 群 10 例) 以上で実施され、両薬剤の溶出挙動が類似している場合〕

AUC_Tの薬剤間差の90%信頼区間は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である - 0.20 ~ + 0.20 の範囲内であった。一方、AUC_I および Cmax は log (0.80) ~ log (1.25) の範囲外であったが、本試験は解析対象が 58 例で、両薬剤の溶出挙動が類似していることから、薬剤間差を評価した。その結果、log (0.90) ~ log (1.11) の範囲内にあり、生物学的同等性の判定基準に適合した。なお、すべての参考パラメータで製剤間に有意差は認められなかった。したがって、メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」とアサコール[®]錠 400 mg は生物学的に同等であると判定された。

また、初回投与直前から初回投与後 8 時間までの血漿中メサラジン濃度推移より、両製剤ともに投与後 4 時間以降に有効成分の吸収が認められた。このことから、メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」が

アサコール[®]錠 400 mg と同様に、胃や小腸上部で崩壊・溶出しない製剤特性を有することも示唆された。

本試験では、有害事象として被験者 1 例に軽度の下痢 1 件が認められたが、回復が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、メサラジン腸溶錠 400 mg 「サワイ」は、アサコール[®]錠 400 mg と治療学的に同等であることが確認された。

参 考 文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号 (平成 13 年 5 月 31 日医薬審発 786 号, 平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号および平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号にて一部改正)〕