メサラジン
リアルダ錠 1200 mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

持田製薬株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

MD-0901 は、20[redacted] 年より開発され、2006 年 12 月に[redacted]オランダで承認された。その後、2007 年にデンマークで「軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する臨床的および内視鏡的寛解の導入、潰瘍性大腸炎の寛解維持」の効能・効果で承認された後、海外の各国で承認され、2016 年 2 月時点で、世界 37 ヵ国で軽症から中等症の潰瘍性大腸炎の寛解導入および寛解維持の適応で承認を取得している。

外国における承認状況または承認日を表 1.6-1 に、主な外国における用法・用量を表 1.6-2 に示した。また、別添 1 として米国添付文書および日本語訳、別添 2 として英国製品特性概要（SPC）および日本語訳、別添 3 として企業中核データシート（CCDS）を添付した。

表 1.6-1　外国における承認状況または承認日

国名または地域名	効能・効果		承認年月日 1)
	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎に対する寛解導入	潰瘍性大腸炎の寛解維持	
アルゼンチン	○	○	2009 年 10 月 29 日
オーストラリア	○	○	2009 年 9 月 16 日
オーストリア	○	○	2007 年 2 月 8 日
ベルギー	○	○	2007 年 5 月 3 日
ブルガリア	○	○	2011 年 10 月 11 日
ブラジル	○	○	2010 年 12 月 20 日
カナダ	○	○	2007 年 7 月 13 日
キプロス	○	○	2007 年 7 月 31 日
チェコ	○	○	2011 年 9 月 7 日
デンマーク	○	○	2007 年 1 月 12 日
エストニア	○	○	2011 年 8 月 26 日
フィンランド	○	○	2007 年 10 月 5 日
フランス	○	○	2007 年 3 月 26 日
ドイツ	○	○	2007 年 4 月 25 日
ギリシャ	○	○	2008 年 10 月 13 日
ハンガリー	○	○	2011 年 11 月 5 日
アイスランド	○	○	2011 年 7 月 7 日
アイルランド	○	○	2007 年 2 月 23 日
イタリア	○	○	2008 年 4 月 10 日
カザフスタン	○	○	2015 年 10 月 30 日
ラトビア	○	○	2011 年 9 月 28 日
ルクセンブルク	○	○	2008 年 6 月 26 日
マルタ	○	○	2011 年 8 月 19 日
オランダ	○	○	2007 年 7 月 24 日
ノルウェー	○	○	2007 年 2 月 28 日
ポーランド	○	○	2011 年 10 月 25 日
ポルトガル	○	○	2011 年 6 月 24 日
ルーマニア	○	○	2011 年 10 月 12 日
ロシア	○	○	2011 年 11 月 28 日
スロベニア	○	○	2012 年 10 月 4 日
南アフリカ	○	○	2013 年 8 月 15 日
韓国	○	○	2010 年 3 月 9 日
スペイン	○	○	2008 年 10 月 23 日
スウェーデン	○	○	2007 年 5 月 11 日
台湾	○	○	2011 年 2 月 9 日
英国	○	○	2007 年 1 月 19 日
米国	○	○	2007 年 1 月 16 日

（2016 年 2 月現在）

1) 最初に承認を取得した日

表 1.6-2　主な外国における用法・用量

国名	販売名	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国	Lialda	錠剤・ 1200 mg	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する寛解導入	1 日 1 回服用 2400 mg から 4800 mg
			潰瘍性大腸炎の寛解維持	1 日 1 回服用 2400 mg
カナダ	Mezavant	錠剤・ 1200 mg	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する臨床的および内視鏡的寛解の導入	1 日 1 回服用 2400 mg から 4800 mg
			潰瘍性大腸炎の寛解維持	1 日 1 回服用 2400 mg
英国	Mezavant XL	錠剤・ 1200 mg	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する臨床的および内視鏡的寛解の導入	1 日 1 回服用 2400 mg から 4800 mg
			潰瘍性大腸炎の寛解維持	1 日 1 回服用 2400 mg
フランス	Mezavant LP	錠剤・ 1200 mg	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する臨床的および内視鏡的寛解の導入	1 日 1 回服用 2400 mg から 4800 mg
			潰瘍性大腸炎の寛解維持	1 日 1 回服用 2400 mg
ドイツ	Mezavant	錠剤・ 1200 mg	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する臨床的および内視鏡的寛解の導入	1 日 1 回服用 2400 mg から 4800 mg
			潰瘍性大腸炎の寛解維持	1 日 1 回服用 2400 mg
イタリア	Mesavancol	錠剤・ 1200 mg	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する臨床的および内視鏡的寛解の導入	1 日 1 回服用 2400 mg から 4800 mg
			潰瘍性大腸炎の寛解維持	1 日 1 回服用 2400 mg

別添 1　米国添付文書および日本語訳

別添 2　英国製品特性概要（SPC）および日本語訳

別添 3　企業中核データシート（CCDS）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LIALDA safely and effectively. See full prescribing information for LIALDA.

LIALDA® (mesalamine) delayed-release tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 1987

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Warnings and Precautions, Interference with Laboratory Tests (5.6), 08/2013

----------INDICATIONS AND USAGE----------
LIALDA is a locally acting 5-aminosalicylic acid (5-ASA) indicated for the induction of remission in adults with active, mild to moderate ulcerative colitis and for the maintenance of remission of ulcerative colitis. (1)

---------DOSAGE AND ADMINISTRATION--------
For induction of remission of active, mild to moderate ulcerative colitis, two to four 1.2 g tablets taken once daily with food. (1, 2)
For maintenance of remission of ulcerative colitis, two 1.2 g tablets taken once daily with food. (1, 2)

--------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-------
Delayed-Release Tablets: 1.2 g (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Patients with known hypersensitivity to salicylates or aminosalicylates or to any of the ingredients of LIALDA tablets. (4)

---------WARNINGS AND PRECAUTIONS--------
- Renal impairment may occur. Assess renal function at the beginning of treatment and periodically during treatment. (5.1)
- Mesalamine-induced acute intolerance syndrome has been reported. Observe patients closely for worsening of these symptoms while on treatment.. (5.2)
- Use caution when treating patients who are hypersensitive to sulfasalazine. (5.3)
- Mesalamine-induced cardiac hypersensitivity reactions (myocarditis and pericarditis) have been reported. (5.3)
- Hepatic failure has been reported in patients with pre-existing liver disease. Use caution when treating patients with liver disease. (5.4)
- Upper GI tract obstruction may delay onset of action. (5.5)
- Use of mesalamine may lead to spuriously elevated test results when measuring urinary normetanephrine by liquid chromatography with electrochemical detection. (5.6)

----------ADVERSE REACTIONS----------
- The most common adverse reactions (incidence ≥ 2 %) are ulcerative colitis, headache, flatulence, liver function test abnormality, and abdominal pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Shire US Inc. at 1-800-828-2088 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Nephrotoxic agents including NSAIDs: renal reactions have been reported. (7.1)
- Azathioprine or 6-mercaptopurine: blood disorders have been reported. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Renal impairment: Use LIALDA with caution in patients with a history of renal disease. (5.1, 7.1, 8.5, 13.2)
- Nursing Women: Caution should be exercised when administered to a nursing woman. (8.3)
- Geriatric Patients: Monitor blood cell counts in geriatric patients. (8.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: June 2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Renal Impairment
5.2 Mesalamine-Induced Acute Intolerance Syndrome
5.3 Hypersensitivity Reactions
5.4 Hepatic Impairment
5.5 Upper GI Tract Obstruction
5.6 Interference with Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Nephrotoxic Agents, Including Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
7.2 Azathioprine or 6-mercaptopurine

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
14.1 Active, Mild to Moderate Ulcerative Colitis
14.2 Maintenance of Remission in Patients with Ulcerative Colitis

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LIALDA is indicated for the induction of remission in patients with active, mild to moderate ulcerative colitis and for the maintenance of remission of ulcerative colitis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage for the induction of remission in adult patients with active, mild to moderate ulcerative colitis is two to four 1.2 g tablets taken once daily with a meal for a total daily dose of 2.4 g or 4.8 g. The recommended dosage for the maintenance of remission is two 1.2 g tablets taken once daily with a meal for a total daily dose of 2.4 g.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

The red-brown ellipsoidal delayed-release tablet containing 1.2 g mesalamine is debossed on one side and imprinted with S476.

4 CONTRAINDICATIONS

LIALDA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to salicylates or aminosalicylates or to any of the ingredients of LIALDA *[see Warnings and Precautions (5.3), Description (11), Adverse Reactions (6.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Renal Impairment

Renal impairment, including minimal change nephropathy, acute and chronic interstitial nephritis, and, rarely, renal failure, has been reported in patients given products such as LIALDA that contain mesalamine or are converted to mesalamine.

It is recommended that patients have an evaluation of renal function prior to initiation of LIALDA therapy and periodically while on therapy. Exercise caution when using LIALDA in patients with known renal dysfunction or a history of renal disease.

In animal studies, the kidney was the principal organ for toxicity. *[See Drug Interactions (7.1) and Nonclinical Toxicology (13.2)]*

5.2 Mesalamine-Induced Acute Intolerance Syndrome

Mesalamine has been associated with an acute intolerance syndrome that may be difficult to distinguish from an exacerbation of ulcerative colitis. Although the exact frequency of occurrence has not been determined, it has occurred in 3% of patients in controlled clinical trials of mesalamine or sulfasalazine. Symptoms include cramping, acute abdominal pain and bloody diarrhea, and sometimes fever, headache, and rash. Observe patients closely for worsening of these symptoms while on treatment. If acute intolerance syndrome is suspected, promptly discontinue treatment with LIALDA.

5.3 Hypersensitivity Reactions

Some patients who have experienced a hypersensitivity reaction to sulfasalazine may have a similar reaction to LIALDA tablets or to other compounds that contain or are converted to mesalamine.

Mesalamine-induced cardiac hypersensitivity reactions (myocarditis and pericarditis) have been reported with LIALDA and other mesalamine medications. Caution should be taken in prescribing this medicine to patients with conditions predisposing them to the development of myocarditis or pericarditis.

5.4 Hepatic Impairment

There have been reports of hepatic failure in patients with pre-existing liver disease who have been administered mesalamine. Caution should be exercised when administering LIALDA to patients with liver disease.

5.5 Upper GI Tract Obstruction

Pyloric stenosis or other organic or functional obstruction in the upper gastrointestinal tract may cause prolonged gastric retention of LIALDA which would delay mesalamine release in the colon.

5.6 Interference with Laboratory Tests

Use of mesalamine may lead to spuriously elevated test results when measuring urinary normetanephrine by liquid chromatography with electrochemical detection because of the similarity in the chromatograms of normetanephrine and mesalamine's main metabolite, N-acetylaminosalicylic acid (N-Ac-5-ASA). An alternative, selective assay for normetanephrine should be considered.

6 ADVERSE REACTIONS

The most serious adverse reactions seen in Lialda clinical trials or with other products that contain or are metabolized to mesalamine are:

- Renal impairment, including renal failure *[See Warnings and Precautions (5.1)]*
- Mesalamine-induced acute intolerance syndrome *[See Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypersensitivity reactions *[See Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hepatic impairment, including hepatic failure *[See Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

LIALDA has been evaluated in 1368 ulcerative colitis patients in controlled and open-label trials.

Induction of Remission

In two 8-week placebo-controlled clinical trials involving 535 ulcerative colitis patients, 356 received 2.4 g/day or 4.8 g/day LIALDA tablets and 179 received placebo. The most frequent adverse reaction leading to discontinuation from LIALDA therapy was exacerbation of ulcerative colitis (0.8%). Pancreatitis occurred in less than 1% of patients during clinical trials and resulted in discontinuation of therapy with LIALDA in patients experiencing this event.

Adverse reactions occurring in LIALDA or placebo groups at a frequency of at least 1% in two 8-week, double blind, placebo-controlled trials are listed in Table 1. The most common adverse reactions with LIALDA 2.4 g/day and 4.8 g/day were headache (5.6% and 3.4%, respectively) and flatulence (4% and 2.8%, respectively).

Table 1: Adverse Reactions in Two Eight-Week Placebo-Controlled Trials Experienced by at Least 1% of the LIALDA Group and at a Rate Greater than Placebo[a]

Adverse Reaction	LIALDA 2.4 g/day (n = 177)	LIALDA 4.8 g/day (n = 179)	Placebo (n = 179)
Headache	10 (5.6%)	6 (3.4%)	1 (0.6%)
Flatulence	7 (4%)	5 (2.8%)	5 (2.8%)
Liver Function Test Abnormal	1 (0.6%)	4 (2.2%)	2 (1.1%)
Alopecia	0	2 (1.1%)	0
Pruritus	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
a: Adverse reactions for which the placebo rate equalled or exceeded the rate for at least one of the LIALDA treatment groups were abdominal pain, dizziness, dyspepsia, and nausea.			

The following adverse reactions, presented by body system, were reported infrequently (less than 1%) by LIALDA-treated ulcerative colitis patients in the two controlled trials.

Cardiac Disorder: tachycardia

Vascular Disorders: hypertension, hypotension

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: acne, prurigo, rash, urticaria

Gastrointestinal Disorders: abdominal distention, colitis, diarrhea, pancreatitis, rectal polyp, vomiting

Investigations: decreased platelet count

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: arthralgia, back pain

Nervous System Disorders: somnolence, tremor

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: pharyngolaryngeal pain

General Disorders and Administrative Site Disorders: asthenia, face edema, fatigue, pyrexia

Ear and Labyrinth Disorders: ear pain

Maintenance of Remission of Ulcerative Colitis

The dose evaluated in three studies of LIALDA given for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis was 1.2 g twice daily or 2.4 g/once daily. One of these studies was a 6-month double-blind comparator study while two were 12- to 14-month open-label studies.

The most common adverse reactions with LIALDA in the maintenance arms of long-term trials were colitis ulcerative (5.8%), headache (2.9%), liver function test abnormal (2.3%), and abdominal pain (2.2%). Of the 1082 subjects in the all maintenance studies pooled, 1.9% had severe adverse reactions. The most common severe adverse reactions were gastrointestinal disorders; these were mainly symptoms associated with ulcerative colitis.

Table 2: Adverse Reactions in Three Maintenance Trials Experienced by at Least 1% of the LIALDA Group (maintenance phases of trials)

Adverse Reaction	All LIALDA (n=1082) n	%
Colitis ulcerative	63	(5.8%)
Headache	31	(2.9%)
Liver function test abnormal	25	(2.3%)
Abdominal pain	24	(2.2%)
Diarrhea	18	(1.7%)
Abdominal distension	14	(1.3%)
Abdominal pain upper	13	(1.2%)
Dyspepsia	13	(1.2%)
Back pain	13	(1.2%)
Rash	13	(1.2%)
Arthralgia	12	(1.1%)
Fatigue	11	(1.0%)
Hypertension	10	(1.0%)

The following adverse reactions, presented by body system, were reported infrequently (less than 1%) by LIALDA-treated ulcerative colitis patients in the three long-term maintenance trials (maintenance phases of these trials):

Cardiac Disorder: tachycardia

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: acne, alopecia, pruritis, urticaria

Gastrointestinal Disorders: colitis, flatulence, nausea, pancreatitis, rectal polyp, vomiting

Nervous System Disorders: dizziness

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: pharyngolaryngeal pain

General Disorders and Administrative Site Disorders: asthenia, pyrexia

Ear and Labyrinth Disorders: ear pain

6.2 Postmarketing Experience

In addition to the adverse reactions reported above in clinical trials involving LIALDA, the adverse reactions listed below have been identified during post-approval use of LIALDA and other mesalamine-containing products. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Body as a Whole: lupus-like syndrome, drug fever

Cardiac Disorders: pericarditis, pericardial effusion, myocarditis

Gastrointestinal: pancreatitis, cholecystitis, gastritis, gastroenteritis, gastrointestinal bleeding, perforated peptic ulcer

Hepatic: jaundice, cholestatic jaundice, hepatitis, liver necrosis, liver failure, Kawasaki-like syndrome including changes in liver enzymes

Hematologic: agranulocytosis, aplastic anemia

Immune System Disorders: anaphylactic reaction, angioedema,Stevens-Johnson syndrome (SJS), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: myalgia

Neurological/Psychiatric: peripheral neuropathy, Guillain-Barre syndrome, transverse myelitis

Renal Disorders: interstitial nephritis

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: hypersensitivity pneumonitis (including interstitial pneumonitis, allergic alveolitis, eosinophilic pneumonitis)

Skin: psoriasis, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum

Urogenital: reversible oligospermia

7 DRUG INTERACTIONS

No investigations of interaction between LIALDA and other drugs except for certain antibiotics have been performed *[see Pharmacokinetics (12.3)]*. However, the following drug-drug interactions have been reported for products containing mesalamine:

7.1 Nephrotoxic Agents, Including Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

The concurrent use of mesalamine with known nephrotoxic agents, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may increase the risk of renal reactions.

7.2 Azathioprine or 6-mercaptopurine

The concurrent use of mesalamine with azathioprine or 6-mercaptopurine may increase the risk for blood disorders.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B. Reproduction studies with mesalamine have been performed in rats at doses up to 1000 mg/kg/day (1.8 times the maximum recommended human dose based on a body surface area comparison) and rabbits at doses up to 800 mg/kg/day (2.9 times the maximum recommended human dose based on a body surface area comparison) and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to mesalamine. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Mesalamine is known to cross the placental barrier.

8.3 Nursing Mothers

Low concentrations of mesalamine and higher concentrations of its N-acetyl metabolite have been detected in human breast milk. The clinical significance of this has not been determined and there is limited experience of nursing women using mesalamine. Caution should be exercised if LIALDA is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of LIALDA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Reports from uncontrolled clinical studies and postmarketing reporting systems suggested a higher incidence of blood dyscrasias, i.e., neutropenia and pancytopenia in patients who were 65 years or older who were taking mesalamine-containing products such as LIALDA. Caution should be taken to closely monitor blood cell counts during mesalamine therapy.

Clinical trials of LIALDA did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. Systemic exposures are increased in elderly subjects. *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concurrent disease or other drug therapy in elderly patients.

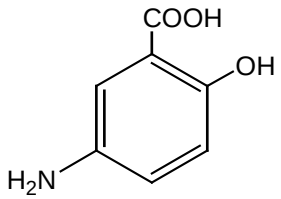
10 OVERDOSAGE

LIALDA is an aminosalicylate, and symptoms of salicylate toxicity may include tinnitus, vertigo, headache, confusion, drowsiness, sweating, seizures, hyperventilation, dyspnea, vomiting, and diarrhea. Severe intoxication may lead to disruption of electrolyte balance and blood-pH, hyperthermia, dehydration, and end organ damage.

There is no specific known antidote for mesalamine overdose; however, conventional therapy for salicylate toxicity may be beneficial in the event of acute overdosage. Fluid and electrolyte imbalance should be corrected by the administration of appropriate intravenous therapy. Adequate renal function should be maintained.

11 DESCRIPTION

Each LIALDA delayed-release tablet for oral administration contains 1.2 g 5-aminosalicylic acid (5-ASA; mesalamine), an anti-inflammatory agent. Mesalamine also has the chemical name 5-amino-2-hydroxybenzoic acid and its structural formula is:



Molecular formula: $C_7H_7NO_3$
Molecular weight: 153.14

The tablet is coated with a pH dependent polymer film, which breaks down at or above pH 6.8, normally in the terminal ileum where mesalamine then begins to be released from the tablet core. The tablet core contains mesalamine with hydrophilic and lipophilic excipients and provides for extended release of mesalamine.

The inactive ingredients of LIALDA are sodium carboxymethylcellulose, carnauba wax, stearic acid, silica (colloidal hydrated), sodium starch glycolate (type A), talc, magnesium stearate, methacrylic acid copolymer types A and B, triethylcitrate, titanium dioxide, red ferric oxide and polyethylene glycol 6000.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of mesalamine is not fully understood, but appears to have a topical anti-inflammatory effect on the colonic epithelial cells. Mucosal production of arachidonic acid metabolites, both through the cyclooxygenase and lipoxygenase pathways, is increased in patients with chronic inflammatory bowel disease, and it is possible that mesalamine diminishes inflammation by blocking cyclooxygenase and inhibiting prostaglandin production in the colon.

Mesalamine has the potential to inhibit the activation of nuclear factor kappa B (NFκB) and consequently the production of key pro-inflammatory cytokines. It has been proposed that reduced expression of PPARγ nuclear receptors (γ-form of peroxisome proliferator-activated receptors) may be implicated in ulcerative colitis. There is evidence that mesalamine produces pharmacodynamic effects through direct activation of PPARγ receptors in the colonic/rectal epithelium.

12.2 Pharmacodynamics

The pharmacodynamic actions of mesalamine occur in the colonic/rectal mucosae local to the delivery of drug from LIALDA into the lumen. There is information suggesting that severity of colonic inflammation in ulcerative colitis patients treated with mesalamine is inversely correlated with mucosal concentrations of mesalamine. Plasma concentrations representing systemically absorbed mesalamine are not believed to contribute extensively to efficacy.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The total absorption of mesalamine from LIALDA 2.4 g or 4.8 g given once daily for 14 days to healthy volunteers was found to be approximately 21-22% of the administered dose.

Gamma-scintigraphy studies have shown that a single dose of LIALDA 1.2 g (one tablet) passed intact through the upper gastrointestinal tract of fasted healthy volunteers. Scintigraphic images showed a trail of radio-labeled tracer in the colon, suggesting that mesalamine had distributed through this region of the gastrointestinal tract.

In a single dose study, LIALDA 1.2 g, 2.4 g and 4.8 g were administered in the fasted state to healthy subjects. Plasma concentrations of mesalamine were detectable after 2 hours and reached a maximum by 9-12 hours on average for the doses studied. The pharmacokinetic parameters are highly variable among subjects (Table 3). Mesalamine systemic exposure in terms of area under the plasma concentration-time curve (AUC) was slightly more than dose proportional between 1.2 g and 4.8 g LIALDA. Maximum plasma concentrations (C_{max}) of mesalamine increased approximately dose proportionately between 1.2 g and 2.4 g and sub-proportionately between 2.4 g and 4.8 g LIALDA, with the dose normalized value at 4.8 g representing, on average, 74% of that at 2.4 g based on geometric means.

Table 3: Mean (SD) PK Parameters for Mesalamine Following Single Dose Administration of LIALDA Under Fasting Conditions

Parameter[1] of Mesalamine	LIALDA 1.2 g (N=47)	LIALDA 2.4 g (N=48)	LIALDA 4.8 g (N=48)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	9039[+] (5054)	20538 (12980)	41434 (26640)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	9578[•] (5214)	21084 (13185)	44775[#] (30302)
C_{max} (ng/mL)	857 (638)	1595 (1484)	2154 (1140)
T_{max}* (h)	9.0**(4.0-32.1)	12.0 (4.0-34.1)	12.0 (4.0-34.0)
T_{lag}* (h)	2.0** (0-8.0)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)
$T_{1/2}$ (h) (Terminal Phase)	8.56[•] (6.38)	7.05[§] (5.54)	7.25[#] (8.32)

[1] Arithmetic mean of parameter values are presented except for T_{max} and T_{lag}.

*Median (min, max); [+]N=43, [•]N=27, [§]N=33, [#]N=36, **N=46

Administration of a single dose of LIALDA 4.8 g with a high fat meal resulted in further delay in absorption, and plasma concentrations of mesalamine were detectable 4 hours following dosing. However, a high fat meal increased systemic exposure of mesalamine (mean C_{max}: ↑91%; mean AUC: ↑16%) compared to results in the fasted state. LIALDA was administered with food in the controlled clinical trials that supported its approval.

In a single and multiple dose pharmacokinetic study of LIALDA, 2.4 g or 4.8 g was administered once daily with standard meals to 28 healthy volunteers per dose group. Plasma concentrations of mesalamine were detectable after 4 hours and were maximal by 8 hours after the single dose. Steady state was achieved generally by 2 days after dosing. Mean AUC at steady state was only modestly greater (1.1- to 1.4-fold) than predictable from single dose pharmacokinetics.

In a single dose pharmacokinetic study of LIALDA, 4.8 g was administered in the fasted state to 71 healthy male and female volunteers (28 young (18-35yrs); 28 elderly (65-75yrs); 15 elderly (>75yrs)). Increased age resulted in increased systemic exposure (approximately 2-fold in C_{max}), to mesalamine and its metabolite N-acetyl-5-aminosalicylic acid. Increased age resulted in a slower apparent elimination of mesalamine, though there was high between-subject variability. Systemic exposures in individual subjects were inversely correlated with renal function as assessed by estimated creatinine clearance.

Table 4: Mean (SD) PK Parameters for Mesalamine Following Single Dose Administration of LIALDA 4.8 g under Fasting Conditions to Young and Elderly Subjects

Parameter of 5-ASA	Young Subjects (18-35 yrs) (N=28)	Elderly Subjects (65-75 yrs) (N=28)	Elderly Subjects (>75 yrs) (N=15)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	51570 (23870)	73001 (42608)	65820 (25283)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	58057[b] (22429)	89612[c] (40596)	63067[d] (22531)
C_{max} (ng/mL)	2243 (1410)	4999 (4381)	4832 (4383)
t_{max}[a] (h)	22.0 (5.98 – 48.0)	12.5 (4.00 – 36.0)	16.0 (4.00 – 26.0)
t_{lag}[a] (h)	2.00 (1.00 – 6.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	2.00 (2.00 – 4.00)
$t_{½}$ (h), terminal phase	5.68[b] (2.83)	9.68[c] (7.47)	8.67[d] (5.84)
Renal clearance (L/h)	2.05 (1.33)	2.04 (1.16)	2.13 (1.20)

Arithmetic mean (SD) data are presented, N = Number of subjects
[a] Median (min - max), [b]N=15, [c]N=16, [d]N=13

Distribution

Mesalamine is approximately 43% bound to plasma proteins at the concentration of 2.5 µg/mL.

Metabolism

The only major metabolite of mesalamine (5-aminosalicylic acid) is N-acetyl-5-aminosalicylic acid. Its formation is brought about by N-acetyltransferase (NAT) activity in the liver and intestinal mucosa cells, principally by NAT-1.

Elimination

Elimination of mesalamine is mainly via the renal route following metabolism to N-acetyl-5-aminosalicylic acid (acetylation). However, there is also limited excretion of the parent drug in urine. Of the approximately 21-22% of the dose absorbed, less than 8% of the dose was excreted unchanged in the urine after 24 hours, compared with greater than 13% for N-acetyl-5-aminosalicylic acid. The apparent terminal half-lives for mesalamine and its major metabolite after administration of LIALDA 2.4 g and 4.8 g were, on average, 7-9 hours and 8-12 hours, respectively.

Drug Interactions:

The potential effect of Lialda (4.8 g given once daily) on the pharmacokinetics of four commonly used antibiotics were evaluated in healthy subjects. The four antibiotics studied and their dosing regimens were as follows: amoxicillin (single 500 mg dose), ciprofloxacin XR (single 500 mg dose), metronidazole (750 mg twice daily for 3.5 days), and sulfamethoxazole/trimethoprim (800 mg/160 mg twice daily for 3.5 days). Coadministration of Lialda did not result in clinically significant changes in the pharmacokinetics of any of the four antibiotics. The change in Cmax and AUC of amoxicillin, ciprofloxacin and metronidazole when they were co-administered with Lialda were all ≤ 3%. There was an increase of 12% in Cmax and an increase of 15% in AUC of sulfamethoxazole when sulfamethoxazole/trimethoprim was coadministered with Lialda *[see Drug Interactions (7)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

In a 104-week dietary carcinogenicity study in CD-1 mice, mesalamine at doses up to 2500 mg/kg/day was not tumorigenic. This dose is 2.2 times the maximum recommended human dose (based on a body surface area comparison) of LIALDA. Furthermore, in a 104-week dietary carcinogenicity study in Wistar rats, mesalamine up to a dose of 800 mg/kg/day was not tumorigenic. This dose is 1.4 times the recommended human dose (based on a body surface area comparison) of LIALDA.

Mutagenesis

No evidence of mutagenicity was observed in an *in vitro* Ames test or an *in vivo* mouse micronucleus test.

Impairment of Fertility

No effects on fertility or reproductive performance were observed in male or female rats at oral doses of mesalamine up to 400 mg/kg/day (0.7 times the maximum recommended human dose based on a body surface area comparison).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In animal studies with mesalamine, a 13-week oral toxicity study in mice and 13-week and 52-week oral toxicity studies in rats and cynomolgus monkeys have shown the kidney to be the major target organ of mesalamine toxicity. Oral daily doses of 2400 mg/kg in mice and 1150 mg/kg in rats produced renal lesions including granular and hyaline casts, tubular degeneration, tubular dilation, renal infarct, papillary necrosis, tubular necrosis, and interstitial nephritis. In cynomolgus monkeys, oral daily doses of 250 mg/kg or higher produced nephrosis, papillary edema, and interstitial fibrosis.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Active, Mild to Moderate Ulcerative Colitis

Two similarly designed, randomized, double blind, placebo-controlled trials were conducted in 517 adult patients with active, mild to moderate ulcerative colitis. The study population was primarily Caucasian (80%), had a mean age of 42 years (6% age 65 years or older), and was approximately 50% male. Both studies used LIALDA doses of 2.4 g/day and 4.8 g/day administered once daily for 8 weeks except for the 2.4 g/day group in Study 1, which was given in two divided doses (1.2 g twice daily). The primary efficacy end-point in both trials was to compare the percentage of patients in remission after 8 weeks of treatment for the LIALDA treatment groups versus placebo. Remission was defined as an Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC-DAI) of ≤ 1, with scores of zero for rectal bleeding and for stool frequency, and a sigmoidoscopy score reduction of 1 point or more from baseline.

In both studies, the LIALDA doses of 2.4 g/day and 4.8 g/day demonstrated superiority over placebo in the primary efficacy endpoint (Table 5). Both LIALDA doses also provided consistent benefit in secondary efficacy parameters, including clinical improvement, treatment failure, clinical remission, and sigmoidoscopic improvement. LIALDA 2.4 g/day and 4.8 g/day had similar efficacy profiles.

Table 5: Patients in Remission at Week 8

Dose	Study 1 (n=262) n/N (%)	Study 2 (n=255) n/N (%)
LIALDA 2.4 g/day	30/88 (34.1)	34/84 (40.5)
LIALDA 4.8 g/day	26/89 (29.2)	35/85 (41.2)
Placebo	11/85 (12.9)	19/86 (22.1)

14.2 Maintenance of Remission in Patients with Ulcerative Colitis

A multicenter, randomized, double-blind, active comparator study was conducted in a total of 826 adult patients in remission from ulcerative colitis. The study population had a mean age of 45 years (8% age 65 years or older), were 52% male, and were primarily Caucasian (64%).

Maintenance of remission was assessed using a modified Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC-DAI). For this trial, maintenance of remission was based on maintaining endoscopic remission defined as a modified UC-DAI endoscopy subscore of ≤1. An endoscopy subscore of 0 represented normal mucosal appearance with intact vascular pattern and no friability or granulation. For this trial the endoscopy score definition of 1 (mild disease) was modified such that it could include erythema, decreased vascular pattern, and minimal granularity; however, it could not include friability.

Subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive either LIALDA 2.4 g/day administered once daily or mesalamine delayed release 1.6 g/day administered as 0.8 g twice daily. The proportion of patients who maintained remission at Month 6 in this study using LIALDA 2.4 g once daily (83.7%) was similar to that seen using the comparator (mesalamine delayed release) 1.6 g/day (81.5%).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LIALDA is available as red-brown ellipsoidal film coated delayed-release tablets containing 1.2 g mesalamine, and debossed on one side imprinted with S476.

NDC 54092-476-12 HDPE Bottle with a child-resistant closure of 120 delayed-release tablets.

Store at room temperature 15°C to 25°C (59°F to 77°F); excursions permitted to 30°C (86°F).

See USP Controlled Room Temperature.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Instruct patients not to take LIALDA if they have hypersensitivity to salicylates (e.g., aspirin) or other mesalamines.
- Inform patients to let their physicians know all medications they are taking and if they:
  - are allergic to sulfasalazine, salicylates or mesalamine;
  - are taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or other nephrotoxic agents;
  - are taking azathioprine, or 6-mercaptopurine;
  - experience cramping, abdominal pain, bloody diarrhea, fever, headache or rash;
  - have a history of myocarditis or pericarditis;
  - have kidney or liver disease;

- have a history of stomach blockage;
- are pregnant, intend to become pregnant or are breast-feeding.

- Patients should be instructed to swallow LIALDA delayed-release tablets whole, taking care not to break the outer coating.

Manufactured for Shire US Inc., 725 Chesterbrook Blvd., Wayne, PA 19087, USA by Cosmo S.p.A., Milan, Italy. By license of Nogra Pharma Limited, Dublin, Ireland.

U.S. Patent No. 6,773,720.

© 2014 Shire US Inc.

LIALDA® (mesalamine) delayed-release tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 1987
FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. 効能・効果

LIALDA は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する寛解導入および潰瘍性大腸炎の寛解維持の適応を有する。

2. 用法・用量

成人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者における寛解導入の推奨用量は 1 日用量 2.4 g または 4.8 g で、1.2 g 錠 2 錠から 4 錠を 1 日 1 回食事とともに投与すること。寛解維持の推奨用量は 1 日用量 2.4 g で、1.2 g 錠 2 錠を 1 日 1 回食事とともに投与すること。

3. 剤形と有効成分

メサラジン 1.2 g を含有する赤褐色の楕円形の遅延放出錠で、片面に S476 と刻印されている。

4. 禁忌

LIALDA は、サリチル酸製剤、アミノサリチル酸製剤または LIALDA の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に禁忌である（警告および使用上の注意（5.3）、製剤（11）、副作用（6.2）を参照）。

5. 警告および使用上の注意

5.1　腎障害

微小変化型腎症、急性/慢性間質性腎炎およびまれに腎不全を含む腎障害が、LIALDA などのメサラジン含有製剤およびメサラジンのプロドラッグを投与されている患者で報告されている。

LIALDA による治療開始前および投与期間中は定期的に、患者の腎機能評価を行うことが推奨される。腎機能障害や腎疾患の既往がある患者に LIALDA を投与する場合、慎重に投与すること。

動物実験において、メサラジン毒性の主要な標的臓器は腎臓であった（薬物相互作用（7.1）、非臨床毒性（13.2）を参照）。

5.2　メサラジン誘発性の急性不耐性症候群

メサラジンは潰瘍性大腸炎増悪との区別が困難な急性不耐性症候群を伴うことがある。正確

な発現頻度は明らかにされていないが、メサラジンまたはスルファサラジンの比較対照臨床試験で患者の 3%に発現した。症状として、痙攣、急性腹痛および血性下痢、時に発熱、頭痛および発疹がみられる。治療中はこれらの症状が悪化しないか患者をよく観察すること。急性不耐性症候群が疑われる場合、迅速に LIALDA による治療を中止すること。

5.3 過敏症反応

スルファサラジンに対して過敏症反応の既往がある患者では、LIALDA 錠やメサラジン含有製剤またはメサラジンのプロドラッグに対して、同様の反応を起こすことがある。

メサラジン誘発性の心臓過敏症反応（心筋炎および心膜炎）が LIALDA および他のメサラジン含有製剤で報告されている。心筋炎または心膜炎の発症素因となる病態を有する患者に本剤を処方する際は慎重に使用すること。

5.4 肝障害

肝疾患を合併しているメサラジン投与患者において、肝不全が報告されている。肝疾患を有する患者に LIALDA を投与する場合は慎重に投与すること。

5.5 上部消化管閉塞

幽門狭窄症、上部消化管の器質的または機能的閉塞により、LIALDA の胃保持時間が延長し、大腸でのメサラジン放出が遅延することがある。

5.6 臨床検査結果に及ぼす影響

液体クロマトグラフィーでは、ノルメタネフリンとメサラジンの主要代謝物である N-アセチル- 5 -アミノサリチル酸のクロマトグラムが類似しているため、本剤の使用により尿中ノルメタネフリンの測定値を見かけ上、上昇させる可能性がある。ノルメタネフリンの測定には代替の選択性の高い分析方法を用いること。

6. 副作用

LIALDA の臨床試験または他のメサラジン含有製剤またはメサラジンのプロドラッグで発現した最も重篤な副作用は：

- 腎不全を含む腎障害（警告および使用上の注意（5.1）を参照）
- メサラジン誘発性急性不耐性症候群（警告および使用上の注意（5.2）を参照）
- 過敏症反応（警告および使用上の注意（5.3）を参照）
- 肝不全を含む肝障害（警告および使用上の注意（5.4）を参照）

6.1　臨床試験

臨床試験は広く異なる条件下にて実施されるため、ある薬剤の臨床試験における副作用発現率を他の薬剤の臨床試験における副作用発現率と直接的に比較することはできず、実臨床での発現率を反映していない可能性がある。

LIALDA は、比較対照試験や非盲検試験における 1368 例の潰瘍性大腸炎患者で評価されている。

寛解導入

8 週間投与の 2 つのプラセボ対照試験において合計 535 例の潰瘍性大腸炎患者が登録され、356 例が LIALDA 2.4 g/日または 4.8 g/日を服用し、179 例がプラセボを服用した。LIALDA 群において投与中止に至った副作用のうち、最も発現率が高かったのは潰瘍性大腸炎の増悪（0.8%）であった。臨床試験中に 1%未満の患者に膵炎が発症し、LIALDA による治療を中止することとなった。

8 週間投与の 2 つの二重盲検プラセボ対照試験において、LIALDA 群またはプラセボ群で 1%以上発現した副作用の一覧を表 1 に示した。LIALDA 2.4 g/日群および 4.8 g/日群において最もよく見られた副作用は、頭痛（それぞれ 5.6%、3.4%）および鼓腸（それぞれ 4%、2.8%）であった。

表 1　8 週間投与の 2 つのプラセボ対照試験において、LIALDA 群で 1%以上発現し、かつプラセボ群より発現率が高かった副作用 [a]

副作用	LIALDA 2 .4 g/日群 （n = 177）	LIALDA 4 .8 g/日群 （n = 179）	プラセボ群 （n = 179）
頭痛	10 （5.6%）	6 （3.4%）	1 （0.6%）
鼓腸	7 （4%）	5 （2.8%）	5 （2.8%）
肝機能検査異常	1 （0.6%）	4 （2.2%）	2 （1.1%）
脱毛症	0	2 （1.1%）	0
そう痒症	1 （0.6%）	2 （1.1%）	2 （1.1%）
a：プラセボ群における発現率が、LIALDA 群の少なくとも一群と等しいまたはそれより高かった副作用は、腹痛、浮動性めまい、消化不良、悪心であった。			

2 つの対照試験における LIALDA 投与群の潰瘍性大腸炎患者で、発現率が 1%未満であった副作用を器官別大分類毎に以下に示した。

心臓障害：頻脈

血管障害：高血圧、低血圧
皮膚および皮下組織障害：ざ瘡、痒疹、発疹、蕁麻疹
胃腸障害：腹部膨満、大腸炎、下痢、膵炎、直腸ポリープ、嘔吐
臨床検査：血小板数減少
筋骨格系および結合組織障害：関節痛、背部痛
神経系障害：傾眠、振戦
呼吸器、胸郭および縦隔障害： 咽喉頭疼痛
一般・全身障害および投与部位の障害：無力症、顔面浮腫、疲労、発熱
耳および迷路障害：耳痛

寛解維持
潰瘍性大腸炎患者を対象に寛解維持を目的として LIALDA が投与された 3 試験で評価された用量は、LIALDA 1.2 g を 1 日 2 回または LIALDA 2.4 g を 1 日 1 回であった。これらのうち 1 試験は 6 ヶ月間投与の二重盲検比較対照試験で、2 試験は 12 ヶ月間または 14 ヶ月間投与の非盲検試験であった。

長期投与試験の維持期相において LIALDA 群に最もよく見られた副作用は、潰瘍性大腸炎（5.8%）、頭痛（2.9%）、肝機能検査異常（2.3%）および腹痛（2.2%）であった。すべての寛解維持試験を併合した 1082 例の被験者のうち、1.9%が重度の副作用を発現した。最もよく見られた重度の副作用は胃腸障害で、これらは主に潰瘍性大腸炎に関連した症状であった。

表 2　3 つの寛解維持試験において、LIALDA 群で 1%以上発現した副作用
（維持期相）

	すべての LIALDA 群（n＝1082）	
副作用	n	%
潰瘍性大腸炎	63	(5.8%)
頭痛	31	(2.9%)
肝機能検査異常	25	(2.3%)
腹痛	24	(2.2%)
下痢	18	(1.7%)
腹部膨満	14	(1.3%)
上腹部痛	13	(1.2%)
消化不良	13	(1.2%)
背部痛	13	(1.2%)
発疹	13	(1.2%)
関節痛	12	(1.1%)
疲労	11	(1.0%)
高血圧	10	(1.0%)

3 つの長期の寛解維持試験（各試験の維持期相）における LIALDA 投与群の潰瘍性大腸炎患者で発現率が 1%未満であった副作用を器官別大分類毎に以下に示した。

心臓障害：頻脈
皮膚および皮下組織障害：ざ瘡、脱毛症、そう痒症、蕁麻疹
胃腸障害：大腸炎、鼓腸、悪心、膵炎、直腸ポリープ、嘔吐
神経系障害：浮動性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害： 咽喉頭疼痛
一般・全身障害および投与部位の障害：無力症、発熱
耳および迷路障害：耳痛

6.2　市販後調査

LIALDA の臨床試験で報告された上記の副作用に加え、LIALDA の承認後および他のメサラジン含有製剤で承認後に発現した副作用の一覧を以下に示した。これらの事象は、不明確な母集団からの自発報告であり、必ずしも信頼性をもってその頻度を評価できるものではなく、また薬物曝露との因果関係を確立できるものでもない。

一般的全身症状：ループス様症候群、薬物性発熱

心臓障害：心膜炎、心嚢液貯留、心筋炎
胃腸系：膵炎、胆嚢炎、胃炎、胃腸炎、胃腸出血、穿孔性消化性潰瘍
肝臓系：黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝炎、肝壊死、肝不全、肝酵素変化を含む川崎病様症候群
血液学的：無顆粒球症、再生不良性貧血
免疫系障害：アナフィラキシー反応、血管浮腫、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）
薬物による過敏症および好酸球増多症（DRESS）
筋骨格系および結合組織障害：筋肉痛
神経系/精神系：末梢性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、横断性脊髄炎
腎障害：間質性腎炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害：過敏性肺炎（間質性肺炎、アレルギー性胞隔炎、好酸球性肺炎など）
皮膚：乾癬、壊疽性膿皮症、結節性紅斑
泌尿生殖器系：可逆性精子減少症

7. 相互作用

いくつかの抗生物質を除き、LIALDA と他の薬剤との相互作用は検討されていない（薬物動態（12.3）を参照）。しかし、メサラジン製剤と他の薬剤との相互作用について以下の報告がある。

7.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤などの腎毒性既知の薬剤

メサラジンと非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）などの腎毒性既知の薬剤との併用は、腎障害のリスクを増加させることがある。

7.2 アザチオプリンまたは 6-メルカプトプリン

アザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンとメサラジンの併用は、血液疾患のリスクを増加させることがある。

8. 特殊集団での使用

8.1 妊婦

胎児危険度分類 B：メサラジンを用いた生殖試験において、ラットでは 1000 mg/kg/日（体表面積の比較に基づく最大推奨臨床用量の 1.8 倍）まで、ウサギでは 800 mg/kg/日（体表面積の比較に基づく最大推奨臨床用量の 2.9 倍）までの用量で実施され、メサラジンによる生殖能障害や胎児に対する毒性所見は認められなかった。しかし、妊婦を対象とした試験は実施されていない。動物での生殖試験は必ずしもヒトでの反応を予測できるものではないため、妊婦には明確に必要な場合にのみ使用すること。

メサラジンは胎盤を通過することが知られている。

8.3 授乳婦

ヒト母乳中に低濃度のメサラジンおよびより高濃度の N-アセチル代謝物が検出されている。この臨床的意義は示されておらず、また授乳婦に対するメサラジン使用の経験は少ない。LIALDA を授乳婦に使用する場合は慎重に投与すること。

8.4 小児での使用

小児患者での LIALDA の安全性および有効性は確立されていない。

8.5 高齢者での使用

非対照臨床試験および市販後報告システムからの報告より、LIALDA などのメサラジン含有製剤を服用している 65 歳以上の患者において、好中球減少症や汎血球減少症などの血液疾患の発現率が高いことが示唆された。メサラジン治療中は血球数をよく観察すること。

LIALDA の臨床試験では、65 歳以上の患者が若年層の患者と反応性が異なるかを判断可能であるほど、65 歳以上の被験者数が十分ではなかった。他の臨床経験の報告では、高齢者と若年層との反応性の違いは示されていない。高齢の被験者では全身曝露量が増加する（臨床薬理（12.3）を参照）。一般に高齢患者の用量選択は慎重にするべきで、通常は用量幅の最低用量より開始する。高齢患者では、肝機能、腎機能、心臓機能の低下や合併症および他の薬物治療の頻度が高いためである。

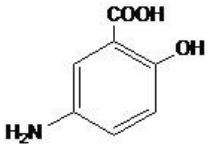
10. 過量投与

LIALDA はアミノサリチル酸であり、サリチル酸毒性の症状として耳鳴、回転性めまい、頭痛、錯乱、傾眠状態、発汗、発作、過換気、呼吸困難、嘔吐および下痢がみられることがある。重度の中毒は電解質バランスおよび血中 pH の失調、高熱、脱水および末端器官損傷をきたすことがある。

メサラジン過量投与に対する既知の特異的な解毒剤はない。しかし、急性過量投与の場合にはサリチル酸毒性に対する従来の治療が有益なことがある。水分および電解質バランス不全は適切な輸液療法により是正すること。また、適正な腎機能を維持すること。

11. 製剤

LIALDA 錠は、抗炎症剤である 5-アミノサリチル酸（5-ASA;メサラジン）を 1.2 g 含有する経口の遅延放出錠である。メサラジンの化学名は 5 -アミノ- 2 -ヒドロキシ安息香酸であり、構造式は以下のとおりである：



化学式：$C_7H_7NO_3$

分子量：　153.14

LIALDA 錠は pH 6.8 以上で溶解する pH 依存性ポリマーフィルムで覆われており、通常は回腸末端部にて錠剤コアからメサラジンが放出されはじめる。錠剤コアにはメサラジンと親水性および親油性の添加剤が含まれており、メサラジンが広範囲に放出されるようになっている。

LIALDA 錠の不活性な添加剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルナウバロウ、ステアリン酸、コロイド性含水二酸化ケイ素、デンプングリコール酸ナトリウム A 型、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸共重合体 A 型、メタクリル酸共重合体 B 型、クエン酸トリエチル、二酸化チタン、赤色酸化鉄、ポリエチレングリコール 6000 である。

12. 臨床薬理

12.1　作用機序

メサラジンの作用機序は完全には明らかにされていないが、腸管上皮細胞に対して局所抗炎症作用を示すとみられる。シクロオキシゲナーゼおよびリポキシゲナーゼの両経路を通じた粘膜におけるアラキドン酸代謝物産生が慢性炎症性腸疾患患者では亢進しており、メサラジンはシクロオキシゲナーゼを阻害し、結腸におけるプロスタグランジン産生を抑制することによって炎症を軽減すると考えられる。

メサラジンは核内因子 κB（NFκB）の活性化を阻害し、その結果として主要炎症性サイトカインの産生を阻害する可能性がある。PPAR-γ 核内受容体（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ 型）の発現低下が潰瘍性大腸炎に関与しているという説が示されている。メサラジンは結腸/直腸上皮の PPAR-γ 受容体を直接活性化することで薬力学的効果を発揮することが証明されている。

12.2　薬力学

メサラジンの薬力学作用は LIALDA から管腔への局所薬物送達が行われる結腸/直腸粘膜で発揮される。メサラジンを投与した潰瘍性大腸炎患者の大腸炎症の重症度はメサラジンの粘膜内濃度と逆相関することを示唆した情報が得られている。全身吸収されたメサラジン血漿中濃度は、有効性に大きくは寄与しないと考えられる。

12.3 薬物動態

吸収

健康な被験者に LIALDA 2.4 g または 4.8 g を 1 日 1 回 14 日間投与したときのメサラジンの総吸収は、投与量の約 21～22%であることが認められた。

健康な被験者に LIALDA 1.2 g（1 錠）を空腹時単回投与したガンマシンチグラフィー試験では、LIALDA は上部消化管を崩壊せずに通過することが示された。シンチグラムは大腸に放射性トレーサーの軌跡を示し、メサラジンは大腸全域に分布することが示唆された。

単回投与試験では、LIALDA 1.2 g、2.4 g および 4.8 g が健康な被験者に対して空腹時に投与された。メサラジンの血漿中濃度は 2 時間後から検出可能であり、検討した用量で平均して 9～12 時間で最高濃度に到達した。薬物動態パラメータは被験者間変動が大きかった（表 3）。血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）によるメサラジンの全身曝露量は LIALDA 1.2 g～4.8 g の間で用量に比例した量よりわずかに多かった。メサラジンの最高血漿中濃度（Cmax）は LIALDA 1.2 g、2.4 g ではほぼ用量に比例して上昇し、LIALDA 2.4 g、4.8 g では用量に比例した値を下回り、4.8 g における用量補正値は幾何平均値に基づく 2.4 g における濃度の平均 74%であった。

表 3　LIALDA 空腹時単回投与時のメサラジンの平均（SD）薬物動態パラメータ

メサラジンのパラメータ [1]	LIALDA 1.2 g（N＝47）	LIALDA 2.4 g（N＝48）	LIALDA 4.8 g（N＝48）
$AUC_{0\text{-}t}$（ng・h/mL）	9039[†]（5054）	20538（12980）	41434（26640）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng・h/mL）	9578[˙]（5214）	21084（13185）	44775[#]（30302）
C_{max}（ng/mL）	857（638）	1595（1484）	2154（1140）
T_{max}*（h）	9.0**（4.0-32.1）	12.0（4.0-34.1）	12.0（4.0-34.0）
T_{lag}*（h）	2.0**（0-8.0）	2.0（1.0-4.0）	2.0（1.0-4.0）
$T_{1/2}$（h）（消失相）	8.56[˙]（6.38）	7.05[§]（5.54）	7.25[#]（8.32）

[1] T_{max} および T_{lag} を除いて、パラメータの算術平均値を示す

*中央値（最小値、最大値）：[†]N＝43、[˙]N＝27、[§]N＝33、[#]N＝36、**N＝46

高脂肪食とともに LIALDA 4.8 g を単回投与したとき、さらに吸収が遅延し、メサラジンの血漿中濃度は投与後 4 時間で検出可能になった。ただし、空腹時の結果と比較して高脂肪食はメサラジンの全身曝露量を増加させた（平均 Cmax：↑ 91%、平均 AUC：↑ 16%）。申請に使用した対照臨床試験では LIALDA を食事とともに投与した。

LIALDA の単回投与および反復投与薬物動態試験では、1 用量群あたり 28 例の健康な被験者

に対して標準食とともに 2.4 g または 4.8 g を 1 日 1 回投与した。メサラジンの血漿中濃度は 4 時間後に検出可能になり、単回投与後 8 時間に最高値となった。定常状態には概ね投与後 2 日で到達した。定常状態の平均 AUC は、単回投与時の薬物動態から予測可能な値よりわずかに大きいだけであった（1.1～1.4 倍）。

LIALDA の単回投与薬物動態試験では、健康な被験者男女 71 例［若年者（18～35 歳）28 例、高齢者（65～75 歳）28 例、高齢者（75 歳超）15 例］に対して空腹時に 4.8 g を投与した。年齢上昇はメサラジンおよびその代謝物 N-アセチル-5-アミノサリチル酸の全身曝露量の増加をもたらした（Cmax においてほぼ 2 倍）。被験者間変動が大きかったが、年齢上昇はメサラジンの見かけの消失を遅らせた。被験者個別の全身曝露量は、見かけのクレアチニンクリアランスから評価した腎機能と逆相関した。

表 4　若年者および高齢者における LIALDA 4.8 g 空腹時単回投与時のメサラジンの平均（SD）薬物動態パラメータ

メサラジンのパラメータ	若年者（18～35 歳）（N＝28）	高齢者（65～75 歳）（N＝28）	高齢者（75 歳超）（N＝15）
$AUC_{0\text{-}t}$（ng・h/mL）	51570（23870）	73001（42608）	65820（25283）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng・h/mL）	58057[b]（22429）	89612[c]（40596）	63067[d]（22531）
C_{max}（ng/mL）	2243（1410）	4999（4381）	4832（4383）
T_{max}[a]（h）	22.0（5.98－48.0）	12.5（4.00－36.0）	16.0（4.00－26.0）
T_{lag}[a]（h）	2.00（1.00－6.00）	2.00（1.00－4.00）	2.00（2.00－4.00）
$T_{1/2}$（h）（消失相）	5.68[b]（2.83）	9.68[c]（7.47）	8.67[d]（5.84）
腎クリアランス（L/h）	2.05（1.33）	2.04（1.16）	2.13（1.20）

算術平均値（SD）データを示す　N＝被験者数

[a] 中央値（最小値 － 最大値）：[b]N＝15、[c]N＝16、[d]N＝13

分布

メサラジンは血漿中濃度が 2.5 μg/mL のとき、血漿蛋白結合が約 43%である。

代謝

メサラジン（5-アミノサリチル酸）の唯一の主要代謝物は N-アセチル-5-アミノサリチル酸である。その生成は肝臓および腸管粘膜細胞における N-アセチルトランスフェラーゼ（NAT）活性、主に NAT-1 によってもたらされる。

消失

メサラジンは N-アセチル-5-アミノサリチル酸に代謝されたのち（アセチル化）、主として腎経路により消失する。ただし、少量であるが未変化体も尿中に排泄される。吸収された投与

量の約 21～22%のうち、24 時間後で投与量の 8%未満は尿中に未変化体として排泄され、これに対し N-アセチル-5-アミノサリチル酸は 13%を超えていた。LIALDA 2.4 g および 4.8 g 投与後のメサラジンおよびその主要代謝物の見かけの消失相半減期は平均してそれぞれ 7～9 時間および 8～12 時間であった。

薬物相互作用

健康な被験者を対象として、よく使用される 4 種類の抗生物質の薬物動態に LIALDA が及ぼす影響を検討した。検討に使用した抗生物質とその用法は、アモキシシリン（500 mg を単回投与）、シプロフロキサシン XR（500 mg を単回投与）、メトロニダゾール（750 mg を 1 日 2 回投与、3.5 日間）およびスルファメトキサゾール/トリメトプリム（800 mg/160 mg を 1 日 2 回投与、3.5 日間）であった。いずれの抗生物質においても、LIALDA との併用で、臨床的に有意な薬物動態の変化は認められなかった。アモキシシリン、シプロフロキサシン XR およびメトロニダゾールをそれぞれ LIALDA と併用したときの各抗生物質の C_{max} および AUC の変化は、いずれも 3%以下であった。スルファメトキサゾール/トリメトプリムを LIALDA と併用したとき、スルファメトキサゾールの C_{max} の 12%の増加および AUC の 15%の増加がみられた（相互作用（7）を参照）。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖能障害

がん原性

CD-1 マウスにおける 104 週間食餌摂取がん原性試験において、メサラジンは 2500 mg/kg/日までの用量で腫瘍原性を示さなかった。この用量は LIALDA の最大推奨臨床用量の 2.2 倍である（体表面積の比較に基づく）。さらに、Wistar 系ラットにおける 104 週間食餌摂取がん原性試験において、メサラジンは 800 mg/kg/日までの用量で腫瘍原性を示さなかった。この用量は LIALDA の最大推奨臨床用量の 1.4 倍である（体表面積の比較に基づく）。

変異原性

In vitro のエームス試験または in vivo のマウス小核試験において、変異原性を示す証拠は認められなかった。

生殖能障害

雌雄ラットにおいて、メサラジンの経口用量として 400 mg/kg/日（体表面積の比較に基づく最大推奨臨床用量の 0.7 倍）までは、受胎能または生殖能に及ぼす影響は認められなかった。

13.2　動物毒性および/または薬理学

メサラジンの動物実験（マウスでの 13 週間経口投与の毒性試験、ラットおよびカニクイザルでの 13 週間および 52 週間経口投与の毒性試験）において、メサラジン毒性の主要標的臓器は腎臓であることが示された。マウスに 2400 mg/kg/日、ラットに 1150 mg/kg/日を経口投与すると、顆粒円柱および硝子円柱、尿細管変性、尿細管拡張、腎梗塞、乳頭壊死、尿細管壊死、間質性腎炎などの腎臓病変が発現した。カニクイザルに 250 mg/kg/日以上を経口投与すると、ネフローゼ、乳頭浮腫、間質性線維症が発現した。

14. 臨床試験

14.1　軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎

成人の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者 517 例を対象として、2 試験の類似したデザインの無作為化二重盲検プラセボ対照試験が実施された。対象集団の大部分は白色人種（80%）で、平均年齢は 42 歳（65 歳以上が 6%）、約 50%が男性であった。1 日 2 回投与（1.2g を 1 日 2 回）であった試験 1 の 2.4 g/日群を除き、両試験とも LIALDA 2.4 g/日または 4.8 g/日を 1 日 1 回 8 週間投与した。両試験での有効性の主要エンドポイントは、投与 8 週間後に寛解状態にある患者の割合を LIALDA 群とプラセボ群で比較することであった。寛解は、潰瘍性大腸炎疾患活動指数（UC-DAI）が 1 以下、かつ血便スコアおよび排便回数スコアが 0 で、S 状結腸内視鏡スコアがベースラインから 1 ポイント以上改善することと定義した。

両試験での有効性の主要エンドポイントにおいて、LIALDA 2.4 g/日および 4.8 g/日のプラセボに対する優越性が証明された（表 5）。いずれの LIALDA 用量も、臨床的改善、治療失敗、臨床的寛解、および S 状結腸内視鏡的改善を含む有効性の副次的評価項目に一貫した利益をもたらした。LIALDA 2.4 g/日および 4.8 g/日は類似した有効性プロファイルを示した。

表 5　8 週時に寛解に至った患者

用量	試験 1 (n＝262) n/N（%）	試験 2 （n＝255） n/N（%）
LIALDA 2.4 g/日	30/88 （ 34.1 ）	34/84 （ 40.5 ）
LIALDA 4.8 g/日	26/89 （ 29.2 ）	35/85 （ 41.2 ）
プラセボ	11/85 （ 12.9 ）	19/86 （ 22.1 ）

14.2　寛解期の潰瘍性大腸炎

成人の寛解期の潰瘍性大腸炎患者計 826 例を対象として、多施設共同無作為化二重盲検実薬対照比較試験が実施された。対象集団の平均年齢は 45 歳（65 歳以上が 8%）、52%が男性、主に白色人種（64%）であった。

寛解維持は改変した潰瘍性大腸炎疾患活動指数（UC-DAI）を用いて評価した。本試験では、寛解維持を改変 UC-DAI 内視鏡サブスコア 1 以下と定義した内視鏡的寛解に基づくものとした。内視鏡サブスコア 0 は、正常血管透見像が見られ、易出血性または顆粒像のない正常な粘膜所見を表す。本試験での内視鏡指標スコア 1（軽症）の定義は、発赤、血管透見像減少、細顆粒状像を含み、易出血性を除くように改変した。

被験者は LIALDA 2.4 g/日（1 日 1 回）投与群またはメサラジン遅延放出製剤 1.6 g/日（0.8 g を 1 日 2 回）投与群に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。本試験で 6 ヵ月後に寛解を維持していた患者の割合は、LIALDA 2.4 g/日（1 日 1 回）投与群（83.7%）と、対照薬（メサラジン遅延放出製剤）1.6 g/日投与群（81.5%）とで同様であった。

16. 包装/貯法および取り扱い

LIALDA はメサラジン 1.2g を含む赤褐色の楕円形のフィルムコーティング遅延放出錠で、片面に S476 と刻印されている。
NDC 54092-476-12 高密度ポリエチレン（HDPE）のチャイルドレジスタンス容器に 120 錠が包装されている。
15°C～25°C（59°F～77°F）の室温で保存すること。30°C（86°F）までは許容される。
USP Controlled Room Temperature を参照すること。

17. 患者に伝えるべき情報

サリチル酸製剤（例. アスピリン）または他のメサラジン製剤に対し過敏症を有する患者には、LIALDA を服用しないよう指導すること。

服用しているすべての薬剤について､その内容を担当医に知らせるように患者に伝えること。また、以下のいずれかに該当する場合はその内容を担当医に知らせるように患者に伝えること。

- スルファサラジン、サリチル酸製剤またはメサラジンにアレルギーがある場合
- 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）または他の腎毒性を有する薬剤を服用している場合
- アザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンを服用している場合
- 痙攣、腹痛、血性下痢、発熱、頭痛または発疹があらわれた場合
- 心筋炎または心膜炎の既往がある場合
- 腎疾患または肝疾患がある場合
- 胃閉塞の既往がある場合
- 妊娠している、妊娠を希望する、または授乳中である場合

LIALDA 遅延放出錠は噛まずに飲み込み、外側のコーティングが壊れないように注意するよ

う患者を指導すること。

Shire US　Inc., 725 Chesterbrook Blvd., Wayne, PA 19087, USA のために、Cosmo S.p.A., Milan, Italy により製造されている。Nogra Pharma Limited, Dublin, Ireland.のライセンスによる。
米国特許番号 6,773,720
© 2014 Shire US Inc.

Mezavant XL 1200mg, gastro-resistant, prolonged release tablets

Summary of Product Characteristics Updated 20-Oct-2014 | Shire Pharmaceuticals Limited

- 1. Name of the medicinal product
- 2. Qualitative and quantitative composition
- 3. Pharmaceutical form
- 4. Clinical particulars
- 4.1 Therapeutic indications
- 4.2 Posology and method of administration
- 4.3 Contraindications
- 4.4 Special warnings and precautions for use
- 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
- 4.6 Fertility, pregnancy and lactation
- 4.7 Effects on ability to drive and use machines
- 4.8 Undesirable effects
- 4.9 Overdose
- 5. Pharmacological properties
- 5.1 Pharmacodynamic properties
- 5.2 Pharmacokinetic properties
- 5.3 Preclinical safety data
- 6. Pharmaceutical particulars
- 6.1 List of excipients
- 6.2 Incompatibilities
- 6.3 Shelf life
- 6.4 Special precautions for storage
- 6.5 Nature and contents of container
- 6.6 Special precautions for disposal and other handling
- 7. Marketing authorisation holder
- 8. Marketing authorisation number(s)
- 9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
- 10. Date of revision of the text

1. Name of the medicinal product

Mezavant XL1200mg, gastro-resistant, prolonged release tablets.

2. Qualitative and quantitative composition

Each tablet contains 1200mg mesalazine.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Gastro-resistant, prolonged release tablets.

Red-brown, ellipsoidal, film-coated tablet, debossed on one side with S476.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

For the induction of clinical and endoscopic remission in patients with mild to moderate, active ulcerative colitis. For maintenance of remission.

4.2 Posology and method of administration

Mezavant XL is intended for once daily, oral administration. The tablets must not be crushed or chewed and should be taken with food.

Adults, including the elderly (>65 years)

For induction of remission: 2.4 to 4.8g (two to four tablets) should be taken once daily. The highest dose of 4.8g/day is recommended for patients not responding to lower doses of mesalazine. When using the highest dose (4.8g/day), the effect of the treatment should be evaluated at 8 weeks.

For maintenance of remission: 2.4g (two tablets) should be taken once daily.

Children and adolescents:

Mezavant XL is not recommended for use in children below the age of 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

Specific studies have not been performed to investigate Mezavant XL in patients with hepatic or renal impairment (see sections 4.3 and 4.4).

4.3 Contraindications

History of hypersensitivity to salicylates (including mesalazine) or any of the excipients of Mezavant XL.

Severe renal impairment (GFR <30ml/min/1.73m^2) and/or severe hepatic impairment.

4.4 Special warnings and precautions for use

Reports of renal impairment, including minimal change nephropathy, acute / chronic interstitial nephritis and renal failure have been associated with preparations containing mesalazine and pro-drugs of mesalazine. Mezavant should be used with caution in patients with confirmed mild to moderate renal impairment. It is recommended that all patients have an evaluation of renal function prior to initiation of therapy and at least twice a year, while on treatment.

Patients with chronic lung function impairment, especially asthma, are at risk of hypersensitivity reactions and should be closely monitored.

Following mesalazine treatment, serious blood dyscrasias have been reported rarely. If the patient develops unexplained bleeding, bruising, purpura, anaemia, fever or sore throat, haematological investigations should be performed. If there is suspicion of blood dyscrasia, treatment should be terminated. (See sections 4.5 and 4.8).

Mesalazine induced cardiac hypersensitivity reactions (myo- and pericarditis) have been reported rarely with Mezavant and with other mesalazine containing preparations. Caution should be used in prescribing this medication to patients with conditions predisposing to the development of myo- or pericarditis. If such hypersensitivity reaction is suspected, products containing mesalazine must not be reintroduced.

Mesalazine has been associated with an acute intolerance syndrome that may be difficult to distinguish from a flare of inflammatory bowel disease. Although the exact frequency of occurrence has not been determined, it has occurred in 3% of patients in controlled clinical trials of mesalazine or sulphasalazine. Symptoms include cramping, acute abdominal pain and bloody diarrhoea, sometimes fever, headache and rash. If acute intolerance syndrome is suspected, prompt withdrawal is required and products containing mesalazine must not be reintroduced.

There have been reports of increased liver enzyme levels in patients taking preparations containing mesalazine. Caution is recommended if Mezavant is administered to patients with hepatic impairment.

Caution should be exercised when treating patients allergic to sulphasalazine due to the potential risk of cross sensitivity reactions between sulphasalazine and mesalazine.

Organic or functional obstruction in the upper gastrointestinal tract may delay onset of action of the product.

Interference with Laboratory Tests

Use of mesalazine may lead to falsely elevated test results when measuring urinary normetanephrine by liquid chromatography with electrochemical detection, because of the similarity in the chromatograms of normetanephrine and mesalazine's main metabolite, N-acetylaminosalicylic acid (N-Ac-5-ASA). An alternative, selective assay for normetanephrine should be considered.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Drug-drug interaction studies in healthy adult subjects have been conducted with Mezavant to investigate any effect of Mezavant on the pharmacokinetics and safety of three commonly used antibiotics. There were no clinically significant interactions of Mezavant with amoxicillin, metronidazole or sulfamethoxazole.

However, the following drug-drug interactions have been reported for products containing mesalazine.

• Caution is recommended for the concomitant use of mesalazine with known nephrotoxic agents, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and azathioprine as these may increase the risk of renal adverse reactions.

• Mesalazine inhibits thiopurine methyltransferase. In patients receiving azathioprine or 6-mercaptopurine, caution is recommended for concurrent use of mesalazine as this can increase the potential for blood dyscrasias (see sections 4.4 and 4.8).

• Administration with coumarin-type anticoagulants e.g. warfarin, could result in decreased anticoagulant activity. Prothrombin time should be closely monitored if this combination is essential.

Mezavant is recommended to be administered with food (see sections 4.2 and 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Limited experience with mesalazine in pregnancy does not indicate an increased risk of drug induced congenital malformations. Mesalazine crosses the placental barrier, but provides foetal concentrations much lower than those seen with adult therapeutic use. Animal studies do not indicate harmful effects of mesalazine in pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Mesalazine should be used during pregnancy only when clearly indicated. Caution should be exercised when using high doses of mesalazine.

Breast-feeding

Mesalazine is excreted in breast milk at low concentration. Acetylated form of mesalazine is excreted in breast milk at higher concentration. Caution should be exercised if using Mesalazine while breast-feeding and only if the benefit outweighs the risks. Sporadically acute diarrhoea has been reported in breast fed infants.

Fertility

Data on mesalazine show no sustained effect on male fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Mezavant is considered to have negligible influence on these abilities.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs)within the pooled safety analysis of clinical studies with Mezavant, including 3,611 patients, were colitis (including ulcerative colitis) 5.8%, abdominal pain 4.9%, headache 4.5%, liver function test abnormal, 2.1%, diarrhoea 2.0%, and nausea 1.9%.

Adverse reactions are listed by System Organ Class (see table below). Within each system organ class, adverse reactions are listed under headings of frequency using the categories: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); not known (cannot be estimated from the available data)".

Adverse Drug Reactions (ADRs) Associated with Mezavant		
System/Organ Class	**Incidence Category**	**Adverse drug reaction**
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Thrombocytopenia*
	Rare	Agranulocytosis*
	Not known	Aplastic anaemia*, Leukopenia*, Neutropenia*, Pancytopenia*
Immune system disorders	Rare	Face oedema
	Not known	Hypersensitivity*, Anaphylactic shock, Angioedema, Stevens-Johnson syndrome, Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
Nervous system disorders	Common	Headache*
	Uncommon	Dizziness, Somnolence, Tremor
	Not known	Neuropathy
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Ear pain
Cardiac disorders	Uncommon	Tachycardia
	Not known	Myocarditis*, Pericarditis*
Vascular disorders	Common	Hypertension
	Uncommon	Hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Pharyngolaryngeal pain*
	Not known	Hypersensitivity pneumonitis (including interstitial Pneumonitis, allergic alveolitis, eosinophilic pneumonitis) Bronchospasm
Gastrointestinal disorders	Common	Abdominal distension, Abdominal pain*, Colitis, Diarrhoea*, Dyspepsia, Vomiting, Flatulence, Nausea
	Uncommon	Pancreatitis, Rectal polyp
Hepatobiliary disorders	Common	Liver Function Test abnormal* (e.g. ALT; AST, Bilirubin)
	Not known	Hepatitis, Cholelithiasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Pruritus, Rash*
	Uncommon	Acne, Alopecia, Urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Arthralgia, Back pain
	Uncommon	Myalgia
	Not known	Systemic-lupus erythematosus-like syndrome
Renal and urinary disorders	Rare	Renal failure*
	Not known	Interstitial nephritis*, Nephrotic syndrome*
General disorders and administration site conditions	Common	Asthenia, Fatigue, Pyrexia*

*See section 4.4.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Yellow Card Scheme, Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9 Overdose

Mezavant is an aminosalicylate, and signs of salicylate toxicity include tinnitus, vertigo, headache, confusion, drowsiness, pulmonary oedema, dehydration as a result of sweating, diarrhoea and vomiting, hypoglycaemia, hyperventilation, disruption of electrolyte balance and blood-pH and hyperthermia.

Conventional therapy for salicylate toxicity may be beneficial in the event of acute overdosage. Hypoglycaemia, fluid and electrolyte imbalance should be corrected by the administration of appropriate therapy. Adequate renal function should be maintained.

5. Pharmacological properties
5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Aminosalicyclic acid and similar agents

ATC code: A07E C02

Mechanism of action

Mesalazine is an aminosalicylate. The mechanism of action of mesalazine is not fully understood, but appears to have a topical anti-inflammatory effect on the colonic epithelial cells. Mucosal production of arachidonic acid metabolites, both through the cyclooxygenase and lipoxygenase pathways, is increased in patients with chronic inflammatory bowel disease, and it is possible that mesalazine diminishes inflammation by blocking cyclooxygenase and inhibiting prostaglandin production in the colon. Mesalazine has the potential to inhibit the activation of nuclear factor kappa B (NFκB) and consequently the production of key proinflammatory cytokines. More recently, it has been proposed that impairment of PPAR-γ nuclear receptors, (γ-form of the peroxisome proliferator-activated receptors) may be implicated in ulcerative colitis. PPAR-γ receptor agonists have shown efficacy in ulcerative colitis and evidence has been accumulating that the mechanism of action of mesalazine may be mediated by PPAR-γ receptors.

Pharmacodynamic effects

The Mezavant tablet contains a core of mesalazine (5-aminosalicylic acid) 1.2g formulated in a multi-matrix system. This system is coated with methacrylic acid – methyl methacrylate copolymer (1:1) and methacrylic acid – methyl methacrylate copolymer (1:2), which are designed to delay release of mesalazine until exposure to approximately pH 7.

Clinical efficacy and safety

Mezavant was investigated in two similarly designed, Phase3, placebo controlled studies (SPD476-301 and SPD476-302) in 623 randomised patients with mild to moderate, active Ulcerative Colitis. Mezavant 2.4g/day and 4.8g/day administered with food achieved statistical superiority over placebo in terms of the number of patients achieving remission from Ulcerative Colitis after 8 weeks treatment. Using the Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC-DAI), remission was defined as a UC-DAI score of ≤1 with a score of 0 for rectal bleeding and stool frequency and at least a 1-point reduction in sigmoidoscopy score from baseline. Study SPD476-302, included a comparator, mesalazine pH 7-dependent modified release 2.4g/day (0.8g administered in 3 divided doses), as an internal reference arm. On the primary variable of remission, the following results were achieved:

Study SPD476-301 (n=262[#])				

	Placebo	Mezavant 2.4g/day in two divided doses	Mezavant 4.8g/day once daily	
% patients in remission	12.9	34.1*	29.2*	
Study SPD476-302 (n=341[#])				
	Placebo	Mezavant 2.4g/day once daily	Mezavant 4.8g/day once daily	Mesalazine pH 7-dependent modified release 2.4g/day in three divided doses
% patients in remission	22.1	40.5*	41.2*	32.6[NS]

[#]Based on the ITT Population; * Statistically different from placebo ($p<0.025$); [NS]Not significant ($p>0.05$)

5.2 Pharmacokinetic properties

The mechanism of action of mesalazine (5-ASA) is not fully understood but appears to be topical, and therefore the clinical efficacy of Mezavant does not correlate with the pharmacokinetic profile. A major pathway of clearance of mesalazine is via metabolism to N-acetyl-5-aminosalicylic acid (Ac-5-ASA), which is pharmacologically inactive.

Absorption:

Gamma-scintigraphy studies have shown that a single dose of Mezavant 1.2g passed rapidly and intact through the upper gastrointestinal tract of fasted healthy volunteers. Scintigraphic images showed a trail of radio-labelled tracer through the colon, indicating that mesalazine had spread throughout this region of the gastrointestinal tract. Complete disintegration of Mezavant and complete release of mesalazine occurred after approximately 17.4 hours.

The total absorption of mesalazine from Mezavant 2.4g or 4.8g given once daily for 14 days to healthy volunteers was found to be approximately 21-22% of the administered dose.

In a single dose study, Mezavant 1.2g, 2.4g and 4.8g were administered in the fasted state to healthy subjects. Plasma concentrations of mesalazine were detectable after 2 hours (median) and reached a maximum by 9-12 hours (median) on average for the doses studied. The pharmacokinetic parameters are highly variable among subjects. Mesalazine systemic exposure in terms of area under the plasma concentration-time curve (AUC) was dose proportional between 1.2g and 4.8g Mezavant. Maximum plasma concentrations (Cmax) of mesalazine increased approximately dose proportionately between 1.2g and 2.4g and less than dose proportional between 2.4g and 4.8g Mezavant, with the dose normalised value at 4.8g representing, on average, 74% of that at 2.4g based on geometric means.

In a single and multiple dose pharmacokinetic study of Mezavant 2.4 and 4.8g administered with standard meals in 56 healthy volunteers plasma concentrations of mesalazine were detectable after 4 hours and were maximal by 8 hours after the single dose. At steady state (achieved generally by 2 days after dosing), 5-ASA accumulation was 1.1- to 1.4- fold for the 2.4g and 4.8g dose, respectively, above that expected on the basis of single dose pharmacokinetics.

Administration of a single dose of Mezavant 4.8g with a high fat meal resulted in further delay in absorption and mesalazine plasma levels were detectable after approximately 4 hours following dosing. However, a high fat meal increased systemic exposure of mesalazine (mean Cmax by 91%; mean AUC 16%) compared to results in the fasted state. Mezavant was administered with food in the Phase 3 trials.

In a single dose pharmacokinetic study of Mezavant, 4.8g was administered in the fasted state to 71

healthy male and female volunteers (28 young (18-35yrs); 28 elderly (65-75yrs); 15 elderly (>75yrs)). Increased age resulted in increased systemic exposure (up to approximately 2-fold, based on AUC0-t, AUC0-∞ and Cmax) to mesalazine and its metabolite N-acetyl-5-aminosalicylic acid but did not affect the percentage of mesalazine absorbed. Increased age resulted in a slower apparent elimination of mesalazine, though there was high between-subject variability. Systemic exposures in individual subjects were inversely correlated with renal function as assessed by estimated creatinine clearance.

Distribution:

Following dosing of Mezavant the distribution profile of mesalazine is presumed to be the same as that of other mesalazine containing products. Mesalazine has a relatively small volume of distribution of approximately 18L confirming minimal extravascular penetration of systemically available drug. Mesalazine is 43% bound and N-acetyl-5-aminosalicylic 78 - 83% bound to plasma proteins when in vitro plasma concentrations are up to 2.5µg/mL and up to 10µg/mL respectively.

Biotransformation:

The only major metabolite of mesalazine is N-acetyl-5-aminosalicylic acid, which is pharmacologically inactive. Its formation is brought about by N-acetyltransferase-1 (NAT-1) activity in the liver and in the cytosol of intestinal mucosal cells.

Elimination:

Elimination of absorbed mesalazine is mainly via the renal route following metabolism to N-acetyl-5-aminosalicylic acid (acetylation). However, there is also limited excretion of the parent drug in urine. Of the approximately 21-22% of the dose absorbed, less than 8% of the dose was excreted unchanged in the urine at steady state after 24 hours, compared with greater than 13% for N-acetyl-5-aminosalicylic acid. The apparent terminal half-lives for mesalazine and its major metabolite after administration of Mezavant 2.4g and 4.8g were, on average, 7-9 hours and 8-12 hours, respectively.

Hepatic Impairment

There are no data in patients with hepatic impairment taking Mezavant. Systemic exposure to mesalazine increased by up to 2-fold in elderly subjects (>65 years, with a mean creatinine clearance of 68 – 76 ml/min) compared with younger adult subjects (18-35 years, mean creatinine clearance 124 ml/min) after a 4.8g single dose of Mezavant.

Renal impairment

Systemic exposures in individual subjects were inversely correlated with renal function as assessed by estimated creatinine clearance.

Elderly

The potential impact on the safe use of Mezavant in the elderly population in clinical practice should be considered. Furthermore, in patients with renal impairment, the resultant decrease in the rate of elimination and increased systemic concentration of mesalazine may constitute an increased risk of nephrotoxic adverse reactions (see section 4.4).

In different clinical studies with Mezavant, mesalazine plasma AUC in females appeared up to 2-fold higher than in males.

Based on limited pharmacokinetic data, 5-ASA and Ac-5-ASA pharmacokinetics appear comparable between Caucasian and Hispanic subjects.

Pharmacokinetics data have not been investigated in elderly people.

5.3 Preclinical safety data

Effects in nonclinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

6. Pharmaceutical particulars
6.1 List of excipients

Tablet core:

Carmellose sodium

Carnauba Wax

Stearic Acid

Silica, Colloidal Hydrated

Sodium Starch Glycolate (Type A)

Talc

Magnesium Stearate

Film-coating:

Talc

Methacrylic Acid – Methyl Methacrylate Copolymer (1:1)

Methacrylic Acid – Methyl Methacrylate Copolymer (1:2)

Triethylcitrate

Titanium Dioxide (E171)

Red Ferric Oxide (E172)

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

Store in the original package in order to protect from moisture

6.5 Nature and contents of container

Tablets are packed in polyamide/aluminium/PVC foil blister packs with aluminium push-through foil.

Packs contain 60 or 120 tablets. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. Marketing authorisation holder

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

Hampshire International Business Park

Chineham

Basingstoke

Hampshire

RG24 8EP

United Kingdom

8. Marketing authorisation number(s)

PL 08081/0040

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

Date of first authorisation: 23rd February 2007

Date of last renewal: 13th December 2011

10. Date of revision of the text

20 December 2013

Company Contact Details
Shire Pharmaceuticals Limited

http://www.shire.com

Address

Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire , RG24 8EP

Medical Information Direct Line

0800 055 6614

Customer Care direct line

+44 (0)1256 894 107

Telephone

+44 (0)1256 894 000

Medical Information e-mail

medinfoUK@shire.com

Summary of Product Characteristics

Mezavant XL 1200 mg, gastro-resistant, prolonged release tablets

1. 製品名

Mezavant XL 1200 mg、腸溶性徐放錠

2. 成分・含量

1 錠あたりメサラジン 1200 mg を含有する。
すべての添加剤一覧は 6.1 章を参照。

3. 剤形

腸溶性徐放錠
赤褐色の楕円形のフィルムコーティング錠であり、片面に S476 と刻印されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する臨床的および内視鏡的寛解の導入、寛解の維持。

4.2 用法・用量

Mezavant XL は 1 日 1 回経口投与する。本錠は粉砕したり噛み砕いたりせず、食事とともに服用すること。

成人、高齢者 （65 歳超）を含む
寛解導入：2.4～4.8 g（2～4 錠）を 1 日 1 回投与する。最高用量 4.8 g/日は低用量メサラジンに反応しない患者に推奨される。最高用量 4.8 g/日を使用する場合、治療効果は 8 週間で評価すること。

寛解維持： 2.4 g（2 錠）を 1 日 1 回投与する。

小児および未成年者：
Mezavant XL は 18 歳未満の小児については安全性と有効性に関するデータが不足しているため、使用は推奨されない。

肝障害または腎障害のある患者での Mezavant XL の評価を目的とした試験は実施されていない（4.3 章および 4.4 章を参照）。

4.3 禁忌

サリチル酸製剤（メサラジンを含む）または Mezavant XL の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

重度の腎障害（GFR < 30 mL/min/1.73 m^2）および/または、重度の肝障害のある患者。

4.4 使用上の特別な警告や使用上の注意

微小変化型腎症、急性/慢性間質性腎炎および腎不全を含む腎障害の報告が、メサラジン含有製剤およびメサラジンのプロドラッグの投与に関連して発現している。軽度～中等度の腎障害を持つ患者では、Mezavant XL を慎重に投与すること。治療開始前および投与期間中は少なくとも年に 2 回、すべての患者に腎機能の評価を行うことが推奨される。

慢性肺機能障害、特に喘息を持つ患者では過敏症反応のリスクがあるため、十分に観察すること。

メサラジン治療中に、まれに重篤な血液疾患が報告されている。患者に原因不明の出血、挫傷、紫斑病、貧血、発熱または咽喉痛が認められた場合は、血液検査を行うこと。 血液疾患が疑われる場合は、投与を中止すること（4.5 章および 4.8 章を参照）。

メサラジン誘発性の心臓過敏症反応（心筋炎および心膜炎）が Mezavant XL および他のメサラジン含有製剤でまれに報告されている。心筋炎または心膜炎の発症素因となる病態を有する患者に本剤を処方する際は慎重に使用すること。もしこのような過敏症反応が疑われた場合は、メサラジン製剤は再投与しないこと。

メサラジンは炎症性腸疾患の再燃との区別が困難な急性不耐性症候群を伴うことがある。正確な発現頻度は明らかにされていないが、メサラジンまたはスルファサラジンの比較対照臨床試験で患者の 3%に発現した。症状として、痙攣、急性腹痛および血性下痢、時に発熱、頭痛および発疹がみられる。急性不耐性症候群が疑われる場合は迅速な中止が必要であり、メサラジン製剤は再投与しないこと。

メサラジン製剤を服用した患者において、肝酵素値の上昇が報告されている。肝障害のある患者に Mezavant XL を投与する場合は、慎重に投与することが推奨される。

スルファサラジンにアレルギーを示す患者に使用する場合は、スルファサラジンとメサラジンとの間に交叉反応性リスクがあるため慎重に投与すること。

上部消化管の器質的または機能的閉塞は、本剤の作用発現を遅延させることがある。

臨床検査結果に及ぼす影響
液体クロマトグラフィーでは、ノルメタネフリンとメサラジンの主要代謝物である N-アセチル- 5 -アミノサリチル酸（N-Ac-5-ASA）のクロマトグラムが類似しているため、本剤の使用により尿中ノルメタネフリンの測定値を見かけ上、上昇させる可能性がある。ノルメタネフリンの測定には代替の選択性の高い分析方法を用いること。

4.5　相互作用

健康成人を対象とした薬物間相互作用試験が Mezavant XL を用いて実施され、Mezavant XL がよく使用される 3 種類の抗生物質の薬物動態および安全性に及ぼす影響が検討された。Mezavant XL とアモキシシリン、メトロニダゾールまたはスルファメトキサゾールとの間に臨床的に有意な相互作用はみられなかった。
ただし、メサラジン製剤について以下の薬物間相互作用が報告されている。

メサラジンと非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）およびアザチオプリンなどの腎毒性既知の薬剤との併用は、腎障害のリスクを増加させることがあるため注意すること。

メサラジンはチオプリンメチルトランスフェラーゼを阻害する。アザチオプリンまたは 6-メルカプトプリン投与中の患者では、メサラジンの併用が血液疾患の可能性を増加させることがあるため、メサラジンを併用する際は注意すること（4.4 章および 4.8 章を参照）。

ワルファリンのようなクマリン系抗凝固剤との併用により、その抗凝固活性を低下させることがある。併用が不可欠である場合は、プロトロンビン時間を厳密に観察すること。

Mezavant XL は食事とともに投与すること（4.2 章および 5.2 章を参照）。

4.6　生殖能、妊娠・授乳中の投与

妊婦
妊婦でのメサラジン投与の経験は限られているものの、薬物による先天性奇形のリスク増加は示されていない。メサラジンは胎盤を通過するが、胎児の薬物濃度は成人の治療時の薬物濃度よりもはるかに低い。動物実験において、妊娠、胚/胎児の発育、出産または産後の発育に対するメサラジンの毒性作用は示されていない。妊娠中は、メサラジンが明白に必要な場合のみ投与すること。高用量メサラジンを使用する場合は注意すること。

授乳婦
メサラジンは乳汁中に低濃度で移行する。メサラジンのアセチル化体は乳汁中により高濃度で移行する。授乳中にメサラジンを使用する場合は注意すること、また利益がリスクを上回

る場合のみ使用すること。 授乳した乳児に急性下痢が起こることが報告されている。

生殖能
メサラジンが男性生殖能へ持続性の影響を与えることを示すデータはない。

4.7　運転・機械操作への影響

運転および機械操作に対する影響は検討されていない。Mezavant XL はこれらの操作にはほとんど影響しないと考えられる。

4.8　副作用

Mezavant XL の臨床試験における 3,611 人の被験者の安全性に関する併合解析において、発現頻度の最も高い副作用は、大腸炎（潰瘍性大腸炎を含む）5.8%、腹痛 4.9%、頭痛 4.5%、肝機能検査異常 2.1%、下痢 2.0%および悪心 1.9%であった。

Mezavant XL で報告されたその他の事象について、発現頻度は以下の通りであった：

Mezavant XL と関連のある副作用（ADRs）		
器官別大分類	発生頻度分類	副作用
血液およびリンパ系障害	ときにみられる（≥0.1%～<1%）	血小板減少症*
	まれにみられる（≥0.01%～<0.1%）	無顆粒球症*
	頻度不明	再生不良性貧血*、白血球減少症*、好中球減少症*、汎血球減少症*
免疫系障害	まれにみられる（≥0.01%～<0.1%）	顔面浮腫
	頻度不明	過敏症*、アナフィラキシーショック、血管浮腫、スティーブンス・ジョンソン症候群、薬物による過敏症および好酸球増多症（DRESS）
神経系障害	よくみられる（≥1%～<10%）	頭痛*
	ときにみられる（≥0.1%～<1%）	浮動性めまい、傾眠、振戦
	頻度不明	ニューロパチー
耳および迷路障害	ときにみられる（≥0.1%～<1%）	耳痛

Mezavant XL と関連のある副作用（ADRs）		
器官別大分類	発生頻度分類	副作用
心臓障害	ときにみられる（≥0.1%～<1%）	頻脈
	頻度不明	心筋炎*、心膜炎*
血管障害	よくみられる（≥1%～<10%）	高血圧
	ときにみられる（≥0.1%～<1%）	低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	ときにみられる（≥0.1%～<1%）	咽喉頭疼痛*
	頻度不明	過敏性肺炎（間質性肺炎、アレルギー性胞隔炎、好酸球性肺炎など）、気管支痙攣
胃腸障害	よくみられる（≥1%～<10%）	腹部膨満、腹痛*、大腸炎、下痢*、消化不良、嘔吐、鼓腸、悪心
	ときにみられる（≥0.1%～<1%）	膵炎、直腸ポリープ
肝胆道系障害	よくみられる（≥1%～<10%）	肝機能検査異常*（例：ALT、AST、ビリルビン）
	頻度不明	肝炎、胆石症
皮膚および皮下組織障害	よくみられる（≥1%～<10%）	そう痒症、発疹*
	ときにみられる（≥0.1%～<1%）	ざ瘡、脱毛症、蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害	よくみられる（≥1%～<10%）	関節痛、背部痛
	ときにみられる（≥0.1%～<1%）	筋肉痛
	頻度不明	全身性エリテマトーデス様症候群
腎および尿路障害	まれにみられる（≥0.01%～<0.1%）	腎不全*
	頻度不明	間質性腎炎*、ネフローゼ症候群*
一般・全身障害および投与部位の状態	よくみられる（≥1%～<10%）	無力症、疲労、発熱*

*4.4 章を参照

4.9 過量投与

Mezavant XL はアミノサリチル酸であり、サリチル酸毒性の症状として耳鳴、回転性めまい、頭痛、錯乱、傾眠状態、肺水腫、発汗による脱水、下痢、嘔吐、低血糖、過換気、電解質バランスと血液 pH の失調および高熱がみられることがある。

サリチル酸毒性に対する従来の治療は、急性過量投与の場合には有益なことがある。低血糖、水分および電解質バランス不全は適切な治療により是正すること。また、適正な腎機能を維持すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：アミノサリチル酸および類似薬剤

ATC コード： A07E C02

作用機序

メサラジンはアミノサリチル酸である。メサラジンの作用機序は完全には理解されていないが、腸管上皮細胞に対して局所抗炎症作用を示すとみられる。シクロオキシゲナーゼおよびリポキシゲナーゼの両経路を通じた粘膜におけるアラキドン酸代謝物産生が慢性炎症性腸疾患患者では亢進しており、メサラジンはシクロオキシゲナーゼを阻害し、結腸におけるプロスタグランジン産生を抑制することによって炎症を軽減すると考えられる。

メサラジンは核内因子 κB（NFκB）の活性化を阻害し、その結果として主要炎症性サイトカインの産生を阻害する可能性がある。ごく最近、PPAR-γ 核内受容体（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ 型）の障害が潰瘍性大腸炎に関与しているという説が示された。PPAR-γ 受容体アゴニストは潰瘍性大腸炎に対して有効性を示し、メサラジンの作用機序は PPAR-γ 受容体を介する可能性があるという証拠が蓄積されている。

薬力学的効果

Mezavant XL 錠は、マルチマトリックス技術を用いて製剤化されたメサラジン（5-アミノサリチル酸）1.2 g のコアを有する。メラサジン 1.2 g のコアは pH 約 7 で曝露されるまで放出を遅延させるようデザインされているメタクリル酸 - メタクリル酸メチル共重合体（1：1）およびメタクリル酸 - メタクリル酸メチル共重合体（1：2）でコーティングされている。

臨床的有効性および安全性

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 623 例を対象とした 2 つの類似したデザインの第Ⅲ相無作為化プラセボ対照試験（SPD476-301 および SPD476-302）において、投与 8 週後に寛解に至った患者の割合について、食事とともに投与された Mezavant XL 2.4 g/日および 4.8 g/日投与がプラセボに対して統計学的優越性を示した。寛解は、潰瘍性大腸炎疾患活動指数

（UC-DAI）を用いて UC-DAI スコアが 1 以下、かつ血便スコアおよび排便回数スコアが 0 で、S 状結腸内視鏡スコアがベースラインから 1 ポイント以上改善することと定義した。SPD476-302 試験では、参照薬群としてメサラジン放出制御製剤 2.4 g/日（0.8 g を 1 日 3 回服用）を投与した。主要評価項目の寛解に関して、以下の結果が得られた。

SPD476-301 試験（n＝262[#]）			
	プラセボ	Mezavant XL 2.4 g/日（1 日 2 回投与）	Mezavant XL 4.8 g/日（1 日 1 回投与）
寛解例の割合（%）	12.9	34.1*	29.2*

SPD476-302 試験（n＝341[#]）				
	プラセボ	Mezavant XL 2.4 g/日（1 日 1 回投与）	Mezavant XL 4.8 g/日（1 日 1 回投与）	メサラジン放出制御製剤 2.4 g/日（1 日 3 回投与）
寛解例の割合（%）	22.1	40.5*	41.2*	32.6 [NS]

[#]ITT 集団に基づく

*プラセボと統計学的有意差あり（$p<0.025$）

[NS] プラセボと統計学的有意差なし（$p>0.05$）

5.2　薬物動態

メサラジン（5-ASA）の作用機序は十分に理解されていないが、局所作用であるため、Mezavant XL の臨床的有効性は薬物動態学的特性とは相関しないと考えられている。メサラジンの主要なクリアランス経路は、不活性代謝物である N-アセチル- 5 -アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）への代謝である。

吸収

健康な被験者に Mezavant XL 1.2 g（1 錠）を空腹時単回投与したガンマシンチグラフィー試験では、Mezavant XL は上部消化管を崩壊せずに通過することが示された。シンチグラムは大腸に放射性トレーサーの軌跡を示し、メサラジンは大腸全域に広がることが明らかにされた。Mezavant XL が崩壊しメサラジンが完全に放出されたのは約 17.4 時間後であった。

健康な被験者に 2.4 g または 4.8 g を 1 日 1 回 14 日間反復投与した Mezavant XL からのメサラジンの総吸収は、投与量の約 21～22%であった。

単回投与試験では、Mezavant XL 1.2 g、2.4 g および 4.8 g が健康な被験者に対して空腹時に投

与された。メサラジンの血漿中濃度は 2 時間後（中央値）から検出可能であり、平均して 9～12 時間（中央値）で最高濃度に到達した。薬物動態パラメータは被験者間変動が大きかった。血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）によるメサラジンの全身曝露量は Mezavant XL 1.2 g～4.8 g の間で用量に比例していた。メサラジンの最高血漿中濃度（Cmax）は Mezavant XL 1.2 g～2.4 g ではほぼ用量に比例して上昇し、Mezavant XL 2.4 g～4.8 g では用量に比例した値を下回り、4.8 g における用量補正値は幾何平均値に基づく 2.4 g における濃度の平均 74%であった。

Mezavant XL の単回投与および反復投与薬物動態試験では、56 例の健康な被験者に対して標準食とともに 2.4 g または 4.8 g を投与した。メサラジンの血漿中濃度は 4 時間後に検出可能になり、単回投与後 8 時間に最高値となった。定常状態（おおむね投与後 2 日で到達）でのメサラジンの蓄積は 2.4 g と 4.8 g でそれぞれ、単回投与時の薬物動態から推定した値の 1.1 倍と 1.4 倍であった。

高脂肪食とともに Mezavant XL 4.8 g を単回投与したとき、さらに吸収が遅延し、メサラジンの血漿中濃度は投与後約 4 時間で検出可能になった。ただし、空腹時の結果と比較して高脂肪食はメサラジンの全身曝露量を増加させた（平均 C_{max}：91%、平均 AUC：16%）。第Ⅲ相試験では Mezavant XL を食事とともに投与した。

Mezavant XL の単回投与薬物動態試験では、健康被験者男女 71 例［若年者（18～35 歳）28 例、高齢者（65～75 歳）28 例、高齢者（75 歳超）15 例］に対して空腹時に 4.8 g を投与した。年齢上昇はメサラジンおよびその代謝物 N-アセチル-5-アミノサリチル酸の全身曝露量の増加をもたらしたが（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$および C_{max} に基づきほぼ 2 倍まで）、メサラジンの吸収率には影響を及ぼさなかった。年齢上昇はメサラジンの見かけの消失を遅らせたが、被験者間変動が大きかった。被験者個別の全身曝露量は、見かけのクレアチニンクリアランスから評価したところ腎機能と逆相関した。

分布

Mezavant XL を投与したとき、メサラジンの分布プロファイルは他のメサラジン含有製剤のものと同じであると推測される。メサラジンの分布容積は比較的小さく、約 18 L であり、全身吸収された薬物の血管外浸透は軽微であることが確認された。in vitro におけるメサラジンおよび N-アセチル-5-アミノサリチル酸の血漿タンパク結合率は、それぞれ、メサラジン濃度が 2.5 μg/mL 以下では 43%、N-アセチル-5-アミノサリチル酸濃度が 10 μg/mL 以下では 78-83%であった。

代謝

メサラジンの唯一の主要代謝物は薬理活性のない N-アセチル-5-アミノサリチル酸である。そ

の生成は肝臓および腸管粘膜細胞のサイトゾルにおける N-アセチルトランスフェラーゼ-1（NAT-1）活性によってによってもたらされる。

消失
吸収されたメサラジンは N-アセチル-5-アミノサリチル酸（アセチル化）に代謝されたのち、主として腎経路により消失する。ただし、少量であるが未変化体も尿中に排泄される。吸収された投与量の約 21～22%のうち、24 時間後の定常状態で投与量の 8%未満は尿中に未変化体として排泄され、これに対し N-アセチル-5-アミノサリチル酸は 13%を超えていた。Mezavant XL 2.4 g および 4.8 g 投与後のメサラジンおよびその主要代謝物の見かけの消失相半減期は平均してそれぞれ 7～9 時間および 8～12 時間であった。

肝障害
肝障害を有する患者に対して Mezavant XL を投与したデータはない。Mezavant XL 4.8 g 単回投与後、成人の被験者（18-35 歳、平均クレアチニンクリアランス 124 ml/min）と比較して、高齢の被験者（65 歳超、平均クレアチニンクリアランス 68-76 ml/min）では 2 倍までメサラジン全身曝露量が増大した。

腎障害
個々の被験者の全身曝露量は、推定クレアチニンクリアランスにより評価された腎機能と逆相関があった。

高齢者
実臨床において Mezavant XL を安全に使用するよう考慮すること。さらに、腎障害を有する患者では、メサラジンの排泄速度の低下および全身濃度の上昇により、腎毒性の副作用リスクが増加する可能性がある（4.4 章を参照）。

Mezavant XL の他の臨床試験より、女性におけるメサラジンの血漿 AUC は、男性と比較すると 2 倍高値であった。

薬物動態データは限られてはいるが、白色人種およびヒスパニック系人種における 5-ASA と Ac-5-ASA の薬物動態は類似している。

高齢者の薬物動態データは検討されていない。

5.3 非臨床安全性データ

非臨床試験において、ヒトでの最大曝露量を十分に超えた量でのみ影響が観察されたため、臨床使用と非臨床試験の結果との関連性は低いと考えられる。

6. 製剤特性

6.1 添加剤

錠剤コア
カルメロースナトリウム
カルナウバロウ
ステアリン酸
コロイド性含水二酸化ケイ素
デンプングリコール酸ナトリウム（A 型）
タルク
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング
タルク
メタクリル酸 - メタクリル酸メチル共重合体（1：1）
メタクリル酸 - メタクリル酸メチル共重合体（1：2）
クエン酸トリエチル
二酸化チタン（E171）
赤色酸化鉄（E172）
マクロゴール 6000

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 使用期限

2 年間

6.4 貯法

25°C 以下で保存すること。
吸湿を防ぐため、原包装のまま保存すること。

6.5 容器・包装単位

錠剤はアルミニウムの押し出し型のポリアミド/アルミニウム/PVC ホイルのブリスターで包装されている。
1 包装は 60 錠または 120 錠である。すべての包装サイズが販売されるものではない。

6.6 取扱い上の注意

特別な要件なし

7. 販売承認取得者

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
United Kingdom

8. 販売承認番号

PL 08081/0040

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2007 年 2 月 23 日
最終承認更新日：2011 年 12 月 13 日

10. 本文書改訂日

2013 年 12 月 20 日

Company Core Data Sheet (CCDS)	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

[redacted]

[redacted]

Page 53～75は非公開のため削除した。