MD-0901

# 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、メサラジンを有効成分とする経口剤であり、メサラジンを大腸特異的に送達するとともに、大腸全域に持続的に放出することが可能な放出制御製剤である。

MD-0901 1200 mg 錠は、海外では 2006 年 12 月にオランダで初めて承認され、2025 年 3 月時点で、米国、カナダおよび欧州を含む 35 ヵ国で、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎（以下、UC）の寛解導入および寛解維持の効能・効果にて承認を取得している。また、小児 UC 患者の使用に関しては、2020 年 6 月に米国（体重 24 kg 以上の患者が対象）および欧州（体重 50 kg 超かつ 10 歳以上の患者が対象）でそれぞれ承認され、2025 年 3 月時点で、世界 15 ヵ国で承認を取得している。国内では、持田製薬株式会社が 2009 年 1 月に開発・販売権を Shire 社（現 Takeda 社）から取得し、2016 年 9 月に、リアルダ錠 1200mg の販売名で「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」の効能又は効果（用法及び用量：成人）にて製造販売承認を取得している。

外国における小児 UC 患者の使用に関する承認状況を表 1.6-1 に、米国および英国における用法・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 として製品特性概要（英国 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。

なお、MD-0901 600 mg 錠は、海外における小児開発に伴い開発された製剤であるが、海外では商業的な理由により申請には至らなかったため、外国における使用状況等に関する資料はない。

表 1.6-1 外国における小児 UC 患者の使用に関する承認状況

| 国名または地域名 | 初回の承認年月 | 小児 UC 患者の使用に関する承認年月 |
|---|---|---|
| オーストリア | 2007 年 2 月 | 2020 年 6 月 |
| ベルギー[a] | 2007 年 5 月 | 2020 年 6 月 |
| キプロス | 2007 年 7 月 | 2020 年 6 月 |
| ドイツ | 2007 年 4 月 | 2020 年 6 月 |
| ギリシャ | 2008 年 10 月 | 2020 年 6 月 |
| ハンガリー[a] | 2011 年 11 月 | 2020 年 6 月 |
| アイルランド | 2007 年 2 月 | 2020 年 6 月 |
| ルクセンブルク | 2008 年 6 月 | 2020 年 6 月 |
| オランダ | 2007 年 7 月 | 2020 年 6 月 |
| ノルウェー | 2007 年 2 月 | 2020 年 6 月 |
| ポーランド[a] | 2011 年 10 月 | 2020 年 6 月 |
| スペイン | 2008 年 10 月 | 2020 年 6 月 |
| スウェーデン | 2007 年 5 月 | 2020 年 6 月 |
| 英国 | 2007 年 1 月 | 2020 年 6 月 |
| デンマーク | 2007 年 1 月 | 2020 年 6 月 |
| マルタ | 2011 年 8 月 | 2020 年 6 月 |
| ポルトガル | 2011 年 6 月 | 2020 年 6 月 |
| 米国 | 2007 年 1 月 | 2020 年 6 月 |

a：安全性とは別の理由により販売中止（ベルギー：2025 年 1 月、ハンガリー：2023 年 12 月、ポーランド：2023 年 11 月）

表 1.6-2 米国および英国における用法・用量

| 国名 | 販売名 | 剤形・含量 | 効能・効果 | | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| 米国 | Lialda | 錠剤・<br>1200 mg | 成人 | 軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する寛解導入 | 1 日 1 回服用<br>2400 mg から 4800 mg |
| | | | | UC の寛解維持 | 1 日 1 回服用<br>2400 mg |
| | | | 小児<br>（体重 24 kg 以上） | 軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する治療 | 1 日 1 回服用<br>・0 週目から 8 週目<br>体重 24 kg から 35 kg：2400 mg<br>体重 35 kg 超 50 kg 以下：3600 mg<br>体重 50 kg 超：4800 mg<br>・9 週目以降<br>体重 24 kg から 35 kg：1200 mg<br>体重 35 kg 超 50 kg 以下：2400 mg<br>体重 50 kg 超：2400 mg |
| 英国 | Mezavant XL | 錠剤・<br>1200 mg | 成人、<br>高齢者（65 歳超）を含む | 軽症から中等症の活動期 UC 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<br>2400 mg から 4800 mg |
| | | | | UC の寛解維持 | 1 日 1 回服用<br>2400 mg |
| | | | 小児および未成年者<br>（体重 50 kg 超かつ年齢 10 歳以上） | 軽症から中等症の活動期 UC 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<br>2400 mg から 4800 mg |
| | | | | UC の寛解維持 | 1 日 1 回服用<br>2400 mg |

別添１　米国添付文書および日本語訳

**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,
Renal Impairment (5.1) 11/2022

**---------- INDICATIONS AND USAGE----------**
LIALDA is an aminosalicylate indicated for the:
- induction and maintenance of remission in adult patients with mildly to moderately active ulcerative colitis. (1)
- treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis in pediatric patients weighing at least 24 kg. (1)

**----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------**
Administration Instructions
- Evaluate renal function prior to initiation of LIALDA and periodically while on therapy. (2, 5.1)
- Swallow LIALDA tablets whole; do not split or crush. (2)
- Administer LIALDA tablets with food. (2)
- Drink an adequate amount of fluids. (2, 5.8)

Recommended Dosage in Adults
- *For induction of remission*: 2.4 g to 4.8 g (two to four 1.2-g tablets) once daily. (2)
- *For maintenance of remission*: 2.4 g (two 1.2-g tablets) once daily. (2)

Recommended Dosage in Pediatric Patients
- The recommended dosage for treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis in pediatric patients weighing at least 24 kg who can swallow tablets whole is shown below: (2)

| Weight of Pediatric Patient | Once Daily LIALDA Dosage | |
|---|---|---|
| | Week 0 to Week 8 | After Week 8 |
| 24 kg to 35 kg | 2.4 g (two 1.2-g tablets) | 1.2 g (one 1.2-g tablet) |
| Greater than 35 kg to 50 kg | 3.6 g (three 1.2-g tablets) | 2.4 g (two 1.2-g tablets) |
| Greater than 50 kg | 4.8 g (four 1.2-g tablets) | 2.4 g (two 1.2-g tablets) |

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

**---------- CONTRAINDICATIONS ----------**
Known or suspected hypersensitivity to salicylates or aminosalicylates or to any of the ingredients of LIALDA. (4)

**---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS----------**
- Renal Impairment: Assess renal function at the beginning of treatment and periodically during treatment. Evaluate the risks and benefits of LIALDA in patients with known renal impairment or taking nephrotoxic drugs. Discontinue LIALDA if renal function deteriorates while on therapy. (5.1, 7.1, 8.6)
- Mesalamine-Induced Acute Intolerance Syndrome: Symptoms may be difficult to distinguish from an ulcerative colitis exacerbation. Monitor for worsening symptoms while on treatment. Discontinue treatment if acute intolerance syndrome is suspected. (5.2)
- Hypersensitivity Reactions, including myocarditis and pericarditis: Evaluate patients immediately and discontinue LIALDA if a hypersensitivity reaction is suspected. (5.3)
- Hepatic Failure: Evaluate the risks and benefits of using LIALDA in patients with known liver impairment. (5.4)
- Severe Cutaneous Adverse Reactions: Discontinue at the first signs or symptoms of severe cutaneous adverse reactions or other signs of hypersensitivity and consider further evaluation. (5.5)
- Upper Gastrointestinal Tract Obstruction: Avoid in patients with pyloric stenosis or other organic or functional obstruction. (5.6)
- Photosensitivity: Advise patients with pre-existing skin conditions to avoid sun exposure, wear protective clothing, and use a broad-spectrum sunscreen when outdoors. (5.7)
- Nephrolithiasis: Cases of nephrolithiasis have been reported with the use of mesalamine. Mesalamine-containing stones are undetectable by standard radiography or computed tomography (CT). Ensure adequate hydration during treatment. (5.8)
- Interference With Laboratory Tests: Use of mesalamine may lead to spuriously elevated test results when measuring urinary normetanephrine by liquid chromatography with electrochemical detection. (5.9)

**---------- ADVERSE REACTIONS ----------**
Most common adverse reactions in:
- adults (≥2%) are headache, flatulence, liver function test abnormal, abdominal pain, and diarrhea. (6.1)
- pediatric patients (≥5%) are abdominal pain, upper respiratory tract infection, vomiting, anemia, headache, and viral infection. (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals at 1-800-828-2088 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.**

**---------- DRUG INTERACTIONS----------**
- Nephrotoxic Agents including NSAIDs: Increased risk of nephrotoxicity; monitor for changes in renal function and mesalamine-related adverse reactions. (7.1)
- Azathioprine or 6-Mercaptopurine: Increased risk of blood dyscrasias; monitor complete blood cell counts and platelet counts. (7.2)

**---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------**
Geriatric Patients: Increased risk of blood dyscrasias; monitor complete blood cell counts and platelet counts. (8.5)

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.**

**Revised: 10/2023**

**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 Failure
5.5 Severe Cutaneous Adverse Reactions
5.6 Upper Gastrointestinal Tract Obstruction
5.7 Photosensitivity
5.8 Nephrolithiasis
5.9 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 and 6-Mercaptopurine
7.3 Interference with Urinary Normetanephrine Measurements
**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
**10 OVERDOSAGE**
**11 DESCRIPTION**
**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
12.1 Mechanism of Action
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 Adults with Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis
14.2 Pediatric Patients with Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis Weighing at Least 24 kg
**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 and maintenance of remission in adult patients with mildly to moderately active ulcerative colitis.
- treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis in pediatric patients weighing at least 24 kg.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Administration Instructions

- Evaluate renal function prior to initiation of LIALDA and periodically while on therapy.
- Swallow LIALDA tablets whole; do not split or crush.
- Administer LIALDA tablets with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- Drink an adequate amount of fluids *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Adults

- The recommended dosage for the induction of remission in adult patients with mildly to moderately active ulcerative colitis is 2.4 g to 4.8 g (two to four 1.2-g tablets) taken once daily.
- The recommended dosage for the maintenance of remission is 2.4 g (two 1.2-g tablets) taken once daily.

Pediatric Patients

The recommended dosage for treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis in pediatric patients weighing at least 24 kg who can swallow tablets whole is shown in Table 1:

**Table 1: Recommended Dosage of LIALDA for the Treatment of Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis in Pediatric Patients Weighing at least 24 kg**

| Weight of Pediatric Patient | Once Daily LIALDA Dosage | |
|---|---|---|
| | Week 0 to Week 8 | After Week 8 |
| 24 kg to 35 kg | 2.4 g (two 1.2-g tablets) | 1.2 g (one 1.2-g tablet) |
| Greater than 35 kg to 50 kg | 3.6 g (three 1.2-g tablets) | 2.4 g (two 1.2-g tablets) |
| Greater than 50 kg | 4.8 g (four 1.2-g tablets) | 2.4 g (two 1.2-g tablets) |

## 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 or suspected hypersensitivity to salicylates, aminosalicylates, or to any of the ingredients of LIALDA *[see Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.2), Description (11)]*.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Renal Impairment

Renal impairment, including minimal change disease, 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. In animal studies, the kidney was the principal organ of mesalamine toxicity *[see Adverse Reactions (6.2), Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

Evaluate renal function prior to initiation of LIALDA therapy and periodically while on therapy. Evaluate the risks and benefits of using LIALDA in patients with known renal impairment, history of renal disease, or taking concomitant nephrotoxic drugs. Discontinue LIALDA if renal function deteriorates while on therapy *[see Drug Interactions (7.1), Use in Specific Populations (8.6)]*.

### 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. Monitor 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

Hypersensitivity reactions have been reported in patients taking sulfasalazine. Some of these patients may have a similar reaction to LIALDA tablets or to other compounds that contain or are converted to mesalamine.

As with sulfasalazine, mesalamine-induced hypersensitivity reactions may present as internal organ involvement, including myocarditis, pericarditis, nephritis, hepatitis, pneumonitis, and hematologic abnormalities. Evaluate patients immediately if signs or symptoms of a hypersensitivity reaction are present. Discontinue LIALDA if an alternative etiology for the signs or symptoms cannot be established.

### 5.4 Hepatic Failure

There have been reports of hepatic failure in patients with pre-existing liver disease who have been administered mesalamine. Evaluate the risks and benefits of using LIALDA in patients with known liver impairment.

### 5.5 Severe Cutaneous Adverse Reactions

Severe cutaneous adverse reactions, such as Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) have been reported with the use of mesalamine *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Discontinue LIALDA at the first appearance of signs or symptoms of severe cutaneous adverse reactions or other signs of hypersensitivity and consider further evaluation.

### 5.6 Upper Gastrointestinal 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. Avoid LIALDA in patients at risk of upper gastrointestinal tract obstruction.

### 5.7 Photosensitivity

Patients with pre-existing skin conditions such as atopic dermatitis and atopic eczema have reported more severe photosensitivity reactions. Advise patients to avoid sun exposure, wear protective clothing, and use a broad-spectrum sunscreen when outdoors.

### 5.8 Nephrolithiasis

Cases of nephrolithiasis have been reported with the use of mesalamine, including stones with a 100% mesalamine content. Mesalamine-containing stones are radiotransparent and undetectable by standard radiography or computed tomography (CT). Ensure adequate hydration during treatment with LIALDA.

### 5.9 Interference with Laboratory Tests

Use of LIALDA 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 the main metabolite of mesalamine, N-acetyl-5-aminosalicylic acid (N-Ac-5-ASA). Consider an alternative, selective assay for normetanephrine.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- 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 failure *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Severe cutaneous adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Upper gastrointestinal tract obstruction *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Photosensitivity *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Nephrolithiasis *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

### 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.

Adults

*Induction*

The most common adverse reactions occurring in at least 1% of LIALDA- or placebo-treated adult patients with mildly to moderately active ulcerative colitis in two eight-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Study 1 and Study 2) *[see Clinical Studies (14.1)]* are listed in Table 2.

**Table 2: Adverse Reactions* in Two Eight-Week, Placebo-Controlled Trials of Induction Therapy (Study 1 and Study 2) in Adults with Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis**

| Adverse Reaction | LIALDA 2.4 g once daily (n=177) | LIALDA 4.8 g once daily (n=179) | Placebo (n=179) |
|---|---|---|---|
| Headache | 6% | 3% | <1% |
| Flatulence | 4% | 3% | 3% |
| Liver Function Test Abnormal | <1% | 2% | 1% |
| Alopecia | 0 | 1% | 0 |
| Pruritus | <1% | 1% | 1% |

*Reported in at least 1% of patients in at least one LIALDA group and greater than placebo

Pancreatitis occurred in less than 1% of patients during induction in clinical trials and resulted in discontinuation of therapy with LIALDA in patients experiencing this event.

*Maintenance of Remission*

A LIALDA dosage of 2.4 g/day, administered as either 1.2 g twice daily or 2.4 g once daily, was evaluated for safety in three maintenance trials in patients with mildly to moderately active ulcerative colitis: a 6-month double-blind, active-controlled study (Study 3) *[see Clinical Studies (14.1)]* and two 12- to 14-month open-label studies. The most common adverse reactions with LIALDA in these maintenance trials are listed in Table 3.

**Table 3: Adverse Reactions* in Three Trials of Maintenance of Remission in Adults with Ulcerative Colitis**

| | LIALDA 2.4 g/day† (n=1082) |
|---|---|
| **Adverse Reaction** | **%** |
| Headache | 3% |
| Liver function test abnormal | 2% |
| Abdominal pain | 2% |
| Diarrhea | 2% |
| Abdominal distension | 1% |
| Abdominal pain upper | 1% |
| Dyspepsia | 1% |
| Back pain | 1% |
| Rash | 1% |
| Arthralgia | 1% |
| Fatigue | 1% |
| Hypertension | 1% |

*Reported in at least 1% of patients

†Administered either as 1.2 g twice daily or 2.4 g once daily

The following adverse reactions, presented by body system, were reported in less than 1% of LIALDA-treated patients with ulcerative colitis in either induction or maintenance trials:

*Cardiac Disorder*: tachycardia

*Ear and Labyrinth Disorders*: ear pain

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

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

*Investigations*: decreased platelet count

*Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders*: arthralgia, back pain

*Nervous System Disorders*: dizziness, somnolence, tremor

*Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders*: pharyngolaryngeal pain

*Skin and Subcutaneous Tissue Disorders*: acne, prurigo, rash, alopecia, pruritus, urticaria

*Vascular Disorders*: hypertension, hypotension

Pediatrics

LIALDA was evaluated in 105 pediatric patients 5 through 17 years of age with mildly to moderately active ulcerative colitis *[see Clinical Studies (14.2)]*. The adverse reaction profile was similar to that of adults. The most common adverse reactions reported in at least 5% of pediatric patients treated with LIALDA were: abdominal pain, upper respiratory tract infection, vomiting, anemia, headache, and viral infection.

### 6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of LIALDA or 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 *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

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

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

*Hematologic*: agranulocytosis, aplastic anemia

*Immune System Disorders*: anaphylactic reaction, angioedema

*Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders*: myalgia, lupus-like syndrome

*Neurological/Psychiatric*: peripheral neuropathy, Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis, intracranial hypertension

*Renal Disorders*: renal failure, interstitial nephritis, nephrogenic diabetes insipidus, nephrolithiasis *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.8)]*

- Urine discoloration occurring ex-vivo caused by contact of mesalamine, including inactive metabolite, with surfaces or water treated with hypochlorite-containing bleach

*Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders*: interstitial lung disease, hypersensitivity pneumonitis (including interstitial pneumonitis, allergic alveolitis, eosinophilic pneumonitis), pleurisy/pleuritis

*Skin*: psoriasis, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, photosensitivity, SJS/TEN, DRESS, and AGEP *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

*Urogenital*: reversible oligospermia

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 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 nephrotoxicity. Monitor patients taking nephrotoxic drugs for changes in renal function and mesalamine-related adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

### 7.2 Azathioprine and 6-Mercaptopurine

The concurrent use of mesalamine with azathioprine or 6-mercaptopurine and/or any other drugs known to cause myelotoxicity may increase the risk for blood disorders, bone marrow failure, and associated complications. If concomitant use of LIALDA and azathioprine or 6-mercaptopurine cannot be avoided, monitor blood tests, including complete blood cell counts and platelet counts.

### 7.3 Interference with Urinary Normetanephrine Measurements

Use of LIALDA may lead to spuriously elevated test results when measuring urinary normetanephrine by liquid chromatography with electrochemical detection *[see Warnings and Precautions (5.9)]*. Consider an alternative, selective assay for normetanephrine.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

Risk Summary

Published data from meta-analyses, cohort studies, and case series on the use of mesalamine during pregnancy have not reliably informed an association with mesalamine and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes *(see Data*). There are adverse effects on maternal and fetal outcomes associated with ulcerative colitis in pregnancy *(see Clinical Considerations)*.

In animal reproduction studies, there were no adverse developmental outcomes with administration of oral mesalamine during organogenesis to pregnant rats and rabbits at doses 1.8 and 2.9 times, respectively, the maximum recommended human dose *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the

U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

*Disease-associated maternal and embryo/fetal risk*

Published data suggest that increased disease activity is associated with the risk of developing adverse pregnancy outcomes in women with ulcerative colitis. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.

Data

*Human Data*

Published data from meta-analyses, cohort studies, and case series on the use of mesalamine during early pregnancy (first trimester) and throughout pregnancy have not reliably informed an association of mesalamine and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There is no clear evidence that mesalamine exposure in early pregnancy is associated with an increased risk of major congenital malformations, including cardiac malformations. Published epidemiologic studies have important methodological limitations which hinder interpretation of the data, including inability to control for confounders, such as underlying maternal disease, maternal use of concomitant medications, and missing information on the dose and duration of use for mesalamine products.

*Animal Data*

Reproduction studies with mesalamine during organogenesis 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 harm to the fetus due to mesalamine.

### 8.2 Lactation

Risk Summary

Data from published literature report the presence of mesalamine and its metabolite, N-acetyl-5-aminosalicylic acid in human milk in small amounts with relative infant doses (RID) of 0.1% or less for mesalamine *(see Data)*. There are case reports of diarrhea in breastfed infants exposed to mesalamine *(see Clinical Considerations)*. There is no information on the effects of the drug on milk production. The lack of clinical data during lactation precludes a clear determination of the risk of LIALDA to an infant during lactation; therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LIALDA and any potential adverse effects on the breastfed child from LIALDA or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Advise the caregiver to monitor the breastfed infant for diarrhea.

Data

In published lactation studies, maternal mesalamine doses from various oral and rectal formulations and products ranged from 500 mg to 4.8 g daily. The average concentration of mesalamine in milk ranged from non-detectable to 0.5 mg/L. The average concentration of N-acetyl-5-aminosalicylic acid in milk ranged from 0.2 to 9.3 mg/L. Based on these concentrations, estimated infant daily dosages for an exclusively breastfed infant are 0 to 0.075 mg/kg/day (RID 0% to 0.1%) of mesalamine and 0.03 to 1.4 mg/kg/day of N-acetyl-5-aminosalicylic acid.

### 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of LIALDA have been established for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis in pediatric patients weighing at least 24 kg. Use of LIALDA in this population is supported by evidence from adequate and well-controlled trials in adults, a multicenter, randomized,

double-blind, parallel group trial in 105 pediatric patients 5 to 17 years of age, and additional pharmacokinetic analyses. The safety profile in pediatric patients was similar to that observed in adults *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.2)]*.

The safety and effectiveness of LIALDA have not been established in patients weighing less than 24 kg.

### 8.5 Geriatric Use

Clinical trials of LIALDA did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger patients. Reports from uncontrolled clinical studies and postmarketing reporting systems suggested a higher incidence of blood dyscrasias (i.e., agranulocytosis, neutropenia, and pancytopenia) in patients who were 65 years or older who were taking mesalamine-containing products such as LIALDA compared to younger patients. Monitor complete blood cell counts and platelet counts in elderly patients during treatment with LIALDA.

Systemic exposures are increased in elderly subjects *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In general, consider the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy in elderly patients when prescribing LIALDA. Consider starting at the low end of the dosing range for induction in elderly patients *[see Dosage and Administration (2), Use in Specific Populations (8.6)]*.

### 8.6 Renal Impairment

Mesalamine is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions may be greater in patients with impaired renal function. Evaluate renal function in all patients prior to initiation and periodically while on LIALDA therapy. Monitor patients with known renal impairment or history of renal disease or taking nephrotoxic drugs for decreased renal function and mesalamine-related adverse reactions. Discontinue LIALDA if renal function deteriorates while on therapy *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.2), Drug Interactions (7.1)]*.

## 10 OVERDOSAGE

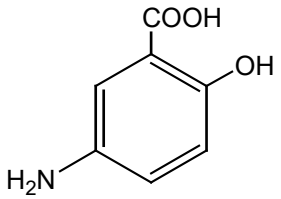
LIALDA is an aminosalicylate, and symptoms of salicylate toxicity may include nausea, vomiting, abdominal pain, tachypnea, hyperpnea, tinnitus, and neurologic symptoms (headache, dizziness, confusion, seizures). Severe intoxication with salicylates may lead to electrolyte and blood pH imbalance, and potentially end organ (e.g., renal and liver) 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 and may include gastrointestinal tract decontamination to prevent further absorption. Correct fluid and electrolyte imbalance by the administration of appropriate intravenous therapy and maintain adequate renal function.

LIALDA is a pH-dependent, delayed-release product and this factor should be considered when treating a suspected overdose.

## 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 it 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 ulcerative colitis, and it is possible that mesalamine diminishes inflammation by blocking cyclooxygenase and inhibiting prostaglandin production in the colon.

### 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 subjects was found to be approximately 21% to 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 subjects. 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 4). 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 of 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 4: Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters for Mesalamine Following Single-Dose Administration of LIALDA Under Fasting Conditions**

| Parameter* 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[Þ] (5.54) | 7.25[§] (8.32) |

*Arithmetic mean of parameter values are presented except for $T_{max}$ and $T_{lag}$.
[†]N=43, [‡]N=27, [§]N=36, [¶]Median (min, max), [#]N=46, [Þ]N=33

*Food Effects*

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 $C_{max}$: increased 91%; mean AUC: increased 16%) compared to results in the fasted state. LIALDA was administered with food in the controlled clinical trials *[see Dosage and Administration (2)]*.

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 subjects 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.

Distribution

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

Elimination

*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.

*Excretion*

Excretion 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% to 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 mean renal clearance ($CL_R$) in adults ranged from 1.8 L/h to 2.9 L/h following single dose administration and ranged from 5.5 L/h to 6.4 L/h after a multiple dosing for 14 days. 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 to 9 hours and 8 to 12 hours, respectively.

Systemic exposures in adult subjects were inversely correlated with renal function as assessed by estimated creatinine clearance *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Specific Populations

*Geriatric Patients*

In a single-dose pharmacokinetic study of LIALDA, 4.8 g was administered in the fasted state to 71 healthy male and female subjects (28 young (18-35 years); 28 elderly (65-75 years); 15 elderly (>75 years)). 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.

**Table 5: Mean (SD) Pharmacokinetic 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 to 35 years) (N=28)** | **Elderly Subjects (65 to 75 years) (N=28)** | **Elderly Subjects (75 years and older) (N=15)** |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | 51570 (23870) | 73001 (42608) | 65820 (25283) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | 58057* (22429) | 89612† (40596) | 63067‡ (22531) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2243 (1410) | 4999 (4381) | 4832 (4383) |
| $t_{max}$§ (h) | 22.0 (5.98–48.0) | 12.5 (4.00–36.0) | 16.0 (4.00–26.0) |
| $t_{lag}$§ (h) | 2 (1–6) | 2 (1–4) | 2 (2–4) |
| $t_{½}$ (h), terminal phase | 5.68* (2.83) | 9.68† (7.47) | 8.67‡ (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; 5-ASA = 5-aminosalicylic acid
*N=15, †N=16, ‡N=13, §Median (min-max)

*Pediatric Patients*

In pediatric patients 5 years to 17 years of age diagnosed with ulcerative colitis, systemic exposure of mesalamine, as measured by mean $AUC_{ss}$ and $C_{max,ss}$, increased in a dose-proportional manner between 30 and 60 mg/kg/day of LIALDA and increased in a sub-proportional between 60 and 100 mg/kg/day doses. Pharmacokinetic parameters had moderate to high inter-subject variability with CV% ranging from 36% to 52% in pediatric patients.

The overall systemic exposure of mesalamine following oral administration of 4.8 g once daily for 7 days in a limited number of pediatric patients 5 years to 17 years of age (AUC range of 30,556 to 50,388 ng·hr/mL, n=3) was in similar range to that was observed in the healthy adults (AUC of 41,434 ± 26,640 ng·hr/mL, n=48) after single dose administration.

The mean renal clearance ($CL_R$) of mesalamine in pediatric patients (range from approximately 5.0 to 6.5 L/h) seems to be similar to that observed with healthy adult subjects after multiple dose administration.

Drug Interaction Studies

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). The change in $C_{max}$ and AUC of amoxicillin, ciprofloxacin, and metronidazole when they were co-administered with LIALDA were all 3% or less. There was an increase of 12% in $C_{max}$ and an increase of 15% in AUC of sulfamethoxazole when sulfamethoxazole/trimethoprim was coadministered with LIALDA. Coadministration of LIALDA did not result in clinically significant changes in the pharmacokinetics of any of the four antibiotics.

## 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 Adults with Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis

Induction of Remission

Two similarly designed, randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Study 1, NCT00503243 and Study 2, NCT00548574) were conducted in 517 adult patients with mildly to moderately active 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 dosages of 2.4 g and 4.8 g administered once daily for 8 weeks, except in Study 1 the 2.4 g dosage was administered as two divided doses (i.e., 1.2 g twice daily). The primary efficacy endpoint 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 dosages of 2.4 g and 4.8 g once daily demonstrated superiority over placebo in the primary efficacy endpoint (Table 6). Both LIALDA dosages also provided consistent benefit in secondary efficacy parameters, including clinical improvement, clinical remission, and sigmoidoscopic improvement. Both LIALDA dosages had similar efficacy profiles.

**Table 6: Proportion of Adult Patients with Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis in Remission at Week 8 in Two Double-Blind Placebo-Controlled Induction Trials**

| Dose | Study 1 (n=262) n/N (%) | Study 2 (n=255) n/N (%) |
|---|---|---|
| LIALDA 2.4 g/day | 30/88 (34) | 34/84 (41) |
| LIALDA 4.8 g/day | 26/89 (29) | 35/85 (41) |
| Placebo | 11/85 (13) | 19/86 (22) |

Maintenance of Remission

A multicenter, randomized, double-blind, active comparator study (Study 3, NCT00151892) was conducted in a total of 826 adult patients in remission from ulcerative colitis. Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either LIALDA 2.4 g administered once daily or another mesalamine delayed-release product administered as 0.8 g twice daily. 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 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.

The proportion of patients who maintained remission at Month 6 in this study using LIALDA 2.4 g once daily (84%) was similar to the comparator (82%).

### 14.2 Pediatric Patients with Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis Weighing at Least 24 kg

A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study (NCT02093663) was conducted in pediatric patients aged 5 through 17 years with mildly to moderately active ulcerative colitis to determine the safety and effectiveness of LIALDA. The study consisted of two treatment phases, an initial 8-week phase and a 26-week phase. The overall population consisted of 105 patients, of whom 27 patients participated in both the 8-week and 26-week phases.

Each phase included two dosage arms and patients were randomized at the beginning of each phase in a 1:1 ratio, stratified by body weight group. Patients received a low or a high weight-based dosage of LIALDA in four weight groups. Because of the small number of patients in the lowest body weight group (0 in the 8-week phase and 3 in the 26-week phase), the safety and effectiveness of LIALDA in patients weighing less than 24 kg have not been established.

Patients were eligible for the initial 8-week phase if they had mildly to moderately active ulcerative colitis as defined by the UC-DAI score of at least 4 with an endoscopic subscore of 2 or 3.

In the 53 patients enrolled in the initial phase, the mean age and weight of patients was 14 years and 53 kg, the mean (SD) baseline UC-DAI score was 5.8 (1.8), 93% were white, and 59% were male. The primary endpoint was defined by the partial UC-DAI less than or equal to 1 (with rectal bleeding equal to 0, stool frequency less than or equal to 1, and Physician's Global Assessment [PGA] equal to 0). Of the 26 patients in the recommended LIALDA dosage arm, 65% achieved the primary endpoint after 8 weeks of treatment. During the initial 8-week phase, fewer patients who received the recommended LIALDA dosage were discontinued from the study due to ulcerative colitis (0/26, 0%) compared to patients who received a lower than recommended LIALDA dosage (8/27, 30%).

Patients who met the primary endpoint at 8 weeks were eligible to continue treatment in the 26-week phase. Patients were also eligible to enter the 26-week phase without having participated in the 8-week phase if they had a UC-DAI score of less than or equal to 2 with an endoscopic subscore of 0 or 1 (modified to exclude friability).

There were 87 patients enrolled in the 26-week phase. The mean age and weight of patients were 14 years and 54 kg; 97% were white and 55% were female. Of the 42 patients in the recommended LIALDA dosage arm, 55% achieved the primary endpoint, which was defined the same as in the 8-week phase. In the 26-week phase, the arm with a higher than recommended LIALDA dosage was not more effective and is not recommended *[see Dosage and Administration (2)]*.

Other Endpoints

Clinical remission, defined by a Mayo stool frequency subscore equal to 0 or 1, Mayo rectal bleeding subscore equal to 0, and a Mayo endoscopic subscore equal to 0 or 1 (modified to exclude friability) or 0 on the UC-DAI, was determined for patients with available endoscopic assessment after completion of the 26-week phase. Patients without endoscopic data at week 26 were assumed not to have achieved clinical remission. Of the 42 patients in the recommended LIALDA dosage arm, 36% achieved clinical remission. Clinical remission could not be assessed in the initial 8-week phase because there were too few patients who underwent endoscopy.

## 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

Renal Impairment

Inform patients that LIALDA may decrease their renal function, especially if they have known renal impairment or are taking nephrotoxic drugs, and periodic monitoring of renal function will be performed while they are on therapy. Advise patients to complete all blood tests ordered by their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Mesalamine-Induced Acute Intolerance Syndrome and Other Hypersensitivity Reactions

Instruct patients to stop taking LIALDA and report to their healthcare provider if they experience new or worsening symptoms of acute intolerance syndrome (cramping, abdominal pain, bloody diarrhea, fever, headache, and rash) or other symptoms suggestive of mesalamine-induced hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]*.

Hepatic Failure

Advise patients with known liver disease to contact their healthcare provider if they experience signs or symptoms of worsening liver function *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Severe Cutaneous Adverse Reactions

Inform patients of the signs and symptoms of severe cutaneous adverse reactions. Instruct patients to stop taking LIALDA and report to their healthcare provider at first appearance of a severe cutaneous adverse reaction or other sign of hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Upper Gastrointestinal Tract Obstruction

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience signs and symptoms of upper gastrointestinal tract obstruction *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Photosensitivity

Advise patients with pre-existing skin conditions to avoid sun exposure, wear protective clothing, and use a broad-spectrum sunscreen when outdoors *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Nephrolithiasis

Instruct patients to drink an adequate amount of fluids during treatment in order to minimize the risk of kidney stone formation and to contact their healthcare provider if they experience signs or symptoms of a kidney stone (e.g., severe side or back pain, blood in the urine) *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Blood Disorders

Inform elderly patients and those taking azathioprine or 6-mercaptopurine of the risk for blood disorders and the need for periodic monitoring of complete blood cell counts and platelet counts while on therapy. Advise patients to complete all blood tests ordered by their healthcare provider *[see Drug Interactions (7.2), Use in Specific Populations (8.5)]*.

Administration

Instruct patients:

- Swallow LIALDA tablets whole; do not split or crush.
- Take LIALDA tablets with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- Urine may become discolored reddish-brown while taking LIALDA when it comes in contact with surfaces or water treated with hypochlorite-containing bleach. If discolored urine is observed, advise patients to observe their urine flow. Report to the healthcare provider only if urine is discolored on leaving the body, before contact with any surface or water (e.g., in the toilet).
- Drink an adequate amount of fluids *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Manufactured for Takeda Pharmaceuticals America, Inc., Lexington, MA 02421, USA by Cosmo S.p.A., Milan, Italy.

LIALDA® is a registered trademark of Nogra Pharma Ltd., Ireland used under license. By license of Nogra Pharma Limited, Dublin, Ireland.

© 2023 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. All rights reserved.

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

**Initial U.S. Approval: 1987**

**FULL PRESCRIBING INFORMATION**

## 1. 効能・効果

LIALDA は、以下の適応を有する。

- 成人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する寛解の導入および維持
- 小児（体重 24 kg 以上）の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する治療

## 2. 用法・用量

投与方法

- LIALDA による治療開始前および投与期間中は定期的に、腎機能を評価すること。
- LIALDA 錠は噛まずに飲み込み、割ったりつぶしたりしないこと。
- LIALDA 錠は食事とともに投与すること（臨床薬理（12.3）を参照）。
- 十分な水分を補給すること（警告および使用上の注意（5.8）を参照）。

成人

- 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、2.4 g～4.8 g（1.2 g 錠 2～4 錠）を 1 日 1 回投与である。
- 寛解維持の推奨用量は、2.4 g（1.2 g 錠 2 錠）を 1 日 1 回投与である。

小児患者

錠剤を噛まずに飲み込むことができる、小児（体重 24 kg 以上）の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を治療するときの推奨用量を表 1 に示す。

**表 1　小児（体重 24 kg 以上）の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を治療するときの LIALDA の推奨用量**

| **小児患者の体重** | **LIALDA の用量（1 日 1 回投与）** | |
|---|---|---|
| | **0 週目～8 週目** | **9 週目以降** |
| 24 kg～35 kg | 2.4 g<br>（1.2 g 錠 2 錠） | 1.2 g<br>（1.2 g 錠 1 錠） |
| 35 kg 超～50 kg | 3.6 g<br>（1.2 g 錠 3 錠） | 2.4 g<br>（1.2 g 錠 2 錠） |
| 50 kg 超 | 4.8 g<br>（1.2 g 錠 4 錠） | 2.4 g<br>（1.2 g 錠 2 錠） |

## 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または疑いのある患者に禁忌である（警告および使用上の注意（5.3）、副作用（6.2）、製剤（11）を参照）。

## 5. 警告および使用上の注意

### 5.1 腎機能障害

微小変化型群、急性/慢性間質性腎炎およびまれに腎不全を含む腎機能障害が、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。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（副作用（6.2）、非臨床毒性（13.2）を参照）。

LIALDA による治療開始前および投与期間中は定期的に、腎機能を評価すること。腎機能障害や腎疾患の既往がある患者、または腎毒性を有する薬剤を併用している患者では、LIALDA 投与のリスクおよびベネフィットを評価すること。投与期間中に腎機能が悪化した場合、LIALDA の投与を中止すること（薬物相互作用（7.1）、特殊集団での使用（8.6）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

スルファサラジンを投与されている患者で過敏症反応が報告されている。これらの患者の一部では、LIALDA 錠や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に対して、同様の反応を起こすことがある。

スルファサラジンと同様、メサラジン誘発性の過敏症反応は心筋炎、心膜炎、腎炎、肝炎、肺臓炎および血液学的異常などの内臓合併症として発現する可能性がある。過敏症反応の徴候または症状が認められる場合、ただちに患者を評価すること。徴候または症状に対する他の病因を特定できない場合、LIALDA の投与を中止すること。

## 5.4　肝不全

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。肝機能障害のある患者では、LIALDA 投与のリスクおよびベネフィットを評価すること。

## 5.5　重症皮膚副作用

メサラジン投与により、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）および急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）などの重症皮膚副作用が報告されている（副作用（6.2）を参照）。重症皮膚副作用の徴候もしくは症状、または過敏症の他の徴候が初めて発現した時点で、LIALDA の投与を中止し、さらなる評価を検討すること。

## 5.6　上部消化管閉塞

幽門狭窄、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。上部消化管閉塞のリスクを有する患者では、LIALDA の投与を避けること。

## 5.7　光線過敏症

アトピー性皮膚炎およびアトピー性湿疹などの皮膚病変を合併している患者では、より重度の光線過敏性反応が報告されている。外出時は日光を浴びないようにし、保護できる衣類を着用し、広域の紫外線に対応した日焼け止めを使用するよう患者に指導すること。

## 5.8　腎結石症

メサラジンの投与による腎結石症例が報告されており、これらにはメサラジン含量が 100%の結石も含まれる。メサラジンを含有する結石は放射線透過性であり、標準的な X 線撮影法またはコンピュータ断層撮影法（CT）では検出できない。LIALDA の投与中は十分な水分補給を行うこと。

## 5.9　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、LIALDA 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

以下の臨床的に意義のある副作用を、本添付文書の該当する箇所に記載する。

- 腎不全を含む腎機能障害（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（警告および使用上の注意（5.4）を参照）
- 重症皮膚副作用（警告および使用上の注意（5.5）を参照）
- 上部消化管閉塞（警告および使用上の注意（5.6）を参照）
- 光線過敏症（警告および使用上の注意（5.7）を参照）
- 腎結石症（警告および使用上の注意（5.8）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。

<u>成人</u>

寛解導入

8週間投与の2つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験（試験1および試験2）（臨床試験（14.1）を参照）において、LIALDAまたはプラセボを投与した成人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者で発現率が1%以上であった、最もよく見られた副作用の一覧を表2に示す。

**表 2　成人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした 8 週間投与の 2 つのプラセボ対照寛解導入治療試験（試験 1 および試験 2）で認められた副作用***

| 副作用 | **LIALDA 2.4 g を 1 日 1 回投与 (n = 177)** | **LIALDA 4.8 g を 1 日 1 回投与 (n = 179)** | **プラセボ (n = 179)** |
|---|---|---|---|
| 頭痛 | 6% | 3% | <1% |
| 鼓腸 | 4% | 3% | 3% |
| 肝機能検査異常 | <1% | 2% | 1% |
| 脱毛症 | 0 | 1% | 0 |
| そう痒症 | <1% | 1% | 1% |

*1 つ以上の LIALDA 群の患者で 1%以上かつプラセボ群より高頻度で報告された事象

臨床試験の寛解導入中に1%未満の患者に膵炎が発症し、膵炎を発症した患者ではLIALDAによる治療を中止することとなった。

寛解維持

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした 3 つの寛解維持試験において、LIALDA 2.4 g/日（1.2 g を 1 日 2 回投与または 2.4 g を 1 日 1 回投与）の安全性を評価した。これらのうち 1 試験は 6 ヵ月間投与の二重盲検実薬対照比較試験（試験 3）（臨床試験（14.1）を参照）であり、2 試験は 12～14 ヵ月間投与の非盲検試験であった。これらの寛解維持試験で LIALDA 群に最もよく見られた副作用の一覧を表 3 に示す。

**表 3　成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした 3 つの寛解維持試験で認められた副作用***

| | **LIALDA 2.4 g/日† （n=1082）** |
|---|---|
| **副作用** | **%** |
| 頭痛 | 3% |
| 肝機能検査異常 | 2% |
| 腹痛 | 2% |
| 下痢 | 2% |
| 腹部膨満 | 1% |
| 上腹部痛 | 1% |
| 消化不良 | 1% |
| 背部痛 | 1% |
| 発疹 | 1% |
| 関節痛 | 1% |
| 疲労 | 1% |
| 高血圧 | 1% |

*患者の 1%以上で報告された事象

†1.2 g を 1 日 2 回または 2.4 g を 1 日 1 回として投与

寛解導入または寛解維持試験における 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

耳および迷路障害：耳痛

胃腸障害：腹部膨満、大腸炎、下痢、鼓腸、悪心、膵炎、直腸ポリープ、嘔吐

一般・全身障害および投与部位の状態：無力症、顔面浮腫、疲労、発熱

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：浮動性めまい、傾眠、振戦

呼吸器、胸郭および縦隔障害：咽喉頭疼痛
皮膚および皮下組織障害：ざ瘡、痒疹、発疹、脱毛症、そう痒症、蕁麻疹
血管障害：高血圧、低血圧

小児
5～17 歳の小児の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 105 例を対象として LIALDA を評価した（臨床試験（14.2）を参照）。副作用プロファイルは成人と類似していた。LIALDA を投与した小児患者の 5%以上で報告された最もよく見られた副作用は、腹痛、上気道感染、嘔吐、貧血、頭痛およびウイルス感染であった。

## 6.2 市販後調査

LIALDA の承認後または他のメサラジン含有製剤で承認後に発現した副作用を以下に示した。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（警告および使用上の注意（5.3）を参照）
胃腸系：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、肝毒性、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
筋骨格系および結合組織障害：筋肉痛、ループス様症候群
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、頭蓋内圧亢進症
腎障害：腎不全、間質性腎炎、腎性尿崩症、腎結石症（警告および使用上の注意（5.1、5.8）を参照）

- メサラジンまたはその不活性代謝物と、次亜塩素酸塩を含むブリーチで処理された表面または水が接触することにより、体外で尿が変色することがある。

呼吸器、胸郭および縦隔障害：間質性肺疾患、過敏性肺臓炎（間質性肺臓炎、アレルギー性胞隔炎、好酸球性肺炎など）、胸膜炎
皮膚：乾癬、壊疽性膿皮症、結節性紅斑、光線過敏症、SJS/TEN、DRESS および AGEP（警告および使用上の注意（5.5）を参照）
泌尿生殖器系：可逆性精子減少症

## 7. 薬物相互作用

### 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、腎毒性のリスクを増加させることがある。腎毒性を有する薬剤を投与中の患者では、腎機能の変化およびメサラジンに関連する副作用についてよく観察すること（警告および使用上の注意（5.1）を参照）。

### 7.2 アザチオプリンおよび 6-メルカプトプリン

アザチオプリンや 6-メルカプトプリン、および/または骨髄毒性既知の他の薬剤とメサラジンの併用は、血液障害、骨髄機能不全およびこれらに伴う合併症のリスクを増加させることがある。LIALDA とアザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンの併用が避けられない場合、全血球数および血小板数などの血液検査の結果をよく観察すること。

### 7.3 尿中ノルメタネフリン測定に及ぼす影響

液体クロマトグラフィーでは、LIALDA 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（警告および使用上の注意（5.9）を参照）。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。

## 8. 特殊集団での使用

### 8.1 妊婦

リスクの要約

妊娠中のメサラジン投与に関するメタ解析、コホート研究および症例集積検討からの公表データでは、重大な先天異常、流産、または母体もしくは胎児の有害事象とメサラジンの関連を示す信頼性のある情報は得られていない（データを参照）。妊娠中では、母体および胎児の予後に対し、潰瘍性大腸炎に伴う有害作用がある（臨床的考察を参照）。

動物を用いた生殖毒性試験では、器官形成期の妊娠ラットおよびウサギに対してそれぞれ最大推奨臨床用量の 1.8 倍および 2.9 倍のメサラジンを経口投与した場合、発生に対する有害な所見は認められなかった（データを参照）。

適応となる集団で推定される重大な先天異常および流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠で先天異常、流産または他の有害事象の背景リスクがある。米国の一般集団で推定される重大な先天異常および流産の背景リスクは、臨床で確認される妊娠のそれぞれ 2%～4%および 15%～20%である。

臨床的考察

原疾患に伴う母体および胚/胎児に対するリスク

公表データから、女性の潰瘍性大腸炎患者では、原疾患の活動性の上昇が妊娠に関連した有害事象の発現リスクと関連することが示唆されている。妊娠に関連した有害事象には、早期産（妊娠 37 週未満）、低出生体重児（2500 g 未満）および出生時の妊娠期間に比して小さい児などがある。

データ

ヒトデータ

妊娠早期（妊娠第 1 期）および妊娠期間全体のメサラジン投与に関するメタ解析、コホート研究および症例集積検討からの公表データでは、重大な先天異常、流産、または母体もしくは胎児の有害事象とメサラジンの関連を示す信頼性のある情報は得られていない。妊娠早期でのメサラジンへの曝露が、心奇形などの重大な先天奇形リスクの上昇と関連するという明確なエビデンスはない。公表された疫学試験には、母体の基礎疾患および母体の併用薬投与などの交絡因子の調整ができない、メサラジン製剤の用量および投与期間に関する情報がないなど、データの解釈を妨げる重要な手法上の限界がある。

動物データ

器官形成期に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、メサラジンによる胎児に対する毒性所見は認められなかった。

## 8.2 授乳婦

リスクの要約

公表文献のデータでは、少量のメサラジンおよびその代謝物である N-アセチル-5-アミノサリチル酸がヒト母乳中に移行し、メサラジンの相対的乳児薬物投与量（RID）は 0.1%以下であることが報告されている（データを参照）。メサラジンに曝露した母乳栄養児で下痢の症例が報告されている（臨床的考察を参照）。母乳分泌に対する本剤の影響に関する情報はない。授乳中の臨床データが不足しているため、授乳中の乳児に対する LIALDA のリスクを断定できない。したがって、授乳が発達や健康に与えるベネフィットと、母体での LIALDA の臨床的な必要性、および LIALDA または母体の基礎疾患が母乳栄養児に与える潜在的有害作用を考慮すること。

臨床的考察

母乳栄養児に下痢がないかよく観察するよう、保育者に指導すること。

データ

公表された授乳試験では、経口および経直腸投与の各種製剤および製品を用いた母体へのメサラジン投与量は 500 mg～4.8 g/日であった。母乳中のメサラジンの平均濃度は、検出不能～0.5 mg/L であった。母乳中の N-アセチル-5-アミノサリチル酸の平均濃度は、0.2～9.3 mg/L であった。これらの濃度に基づき推定した完全母乳栄養児の 1 日投与量は、メサラジンで 0～0.075 mg/kg/日（RID 0%～0.1%）、および N-アセチル-5-アミノサリチル酸で 0.03～1.4 mg/kg/日である。

## 8.4 小児での使用

小児患者（体重 24 kg 以上）での軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の治療に対する LIALDA の安全性および有効性が確立されている。この集団での LIALDA の投与は、適切かつよく管理された成人患者対象試験、5～17 歳の小児患者 105 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験、および追加の薬物動態解析からのエビデンスにより裏付けられている。小児患者での安全性プロファイルは、成人患者で認められたプロファイルと類似していた（副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）、臨床試験（14.2）を参照）。

体重 24 kg 未満の患者での 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

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。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、若年層の患者に比べて血液疾患（無顆粒球症、好中球減少症および汎血球減少症）の発現率が高いことが示唆された。高齢患者への LIALDA 投与中は全血球数および血小板数をよく観察すること。

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、高齢患者に LIALDA を処方するときは、肝機能、腎機能、心臓機能の低下や合併症または他の薬物治療の頻度が高いことを考慮すること。高齢患者では寛解導入の用量幅の最低用量より開始することを検討すること（用法・用量（2）、特殊集団での使用（8.6）を参照）。

## 8.6 腎機能障害患者

メサラジンの大部分は腎臓から排泄されることが知られており、腎機能が低下した患者では毒性反応のリスクが高い可能性がある。すべての患者に対し、LIALDA による治療開始前および投与期間中は定期的に腎機能を評価すること。腎機能障害や腎疾患の既往がある患者、または腎毒性を有する薬剤を併用している患者では、腎機能の低下およびメサラジンに関連した副作

用がないかよく観察すること。投与期間中に腎機能が悪化した場合、LIALDA の投与を中止すること（警告および使用上の注意（5.1）、副作用（6.2）、薬物相互作用（7.1）を参照）。

## 10. 過量投与

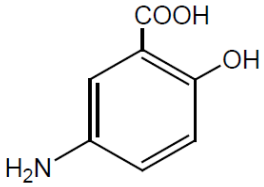
LIALDA はアミノサリチル酸であり、サリチル酸毒性の症状として悪心、嘔吐、腹痛、頻呼吸、過呼吸、耳鳴および神経学的症状（頭痛、浮動性めまい、錯乱、発作）がみられることがある。サリチル酸による重度の中毒は、電解質および血液 pH の失調、ならびに潜在的な末端器官（腎臓および肝臓など）損傷に至る可能性がある。

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り、従来の治療としては、本剤のさらなる吸収を防ぐための消化管洗浄などがある。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し、適正な腎機能を維持すること。

LIALDA は pH 依存性の遅延放出製剤であり、過量投与が疑われる症例を治療するときにはこの点を考慮すること。

## 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潰瘍性大腸炎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。

### 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 4）。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（$C_{max}$）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 4　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* | **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） | 7.05Þ（5.54） | 7.25§（8.32） |

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

†N＝43、‡N＝27、§N＝36、¶中央値（最小値、最大値）、#N＝46、ÞN＝33

食事の影響

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 $C_{max}$：91%増加、平均 AUC：16%増加）。対照臨床試験では LIALDA を食事とともに投与した（用法・用量（2）を参照）。

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）。

<u>分布</u>

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。

<u>消失</u>

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。

排泄

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排泄される。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。成人での平均腎クリアランス（$CL_R$）は、単回投与後で 1.8～2.9 L/h、および 14 日間の反復投与後で 5.5～6.4 L/h であった。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。

成人被験者の全身曝露量は、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（特殊集団での使用（8.6）を参照）。

特殊集団

高齢患者

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（$C_{max}$ 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。

**表 5　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*（22429） | 89612†（40596） | 63067‡（22531） |
| $C_{max}$（ng/mL） | 2243（1410） | 4999（4381） | 4832（4383） |
| $T_{max}$§（h） | 22.0（5.98－48.0） | 12.5（4.00－36.0） | 16.0（4.00－26.0） |
| $T_{lag}$§（h） | 2（1－6） | 2（1－4） | 2（2－4） |
| $T_{1/2}$（h）（消失相） | 5.68*（2.83） | 9.68†（7.47） | 8.67‡（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

*N＝15、†N＝16、‡N＝13、§中央値（最小値 － 最大値）

小児患者

潰瘍性大腸炎と診断された 5～17 歳の小児患者で、$AUC_{ss}$ および $C_{max,ss}$ の平均値で評価したメサラジンの全身曝露量は、LIALDA 30～60 mg/kg/日で用量比例的に増加し、60～100 mg/kg/日の用量では比例性を下回って増加した。小児患者での薬物動態パラメータの被験者間変動は中程度～高度であり、CV%は 36%～52%であった。

限定的な症例数で 5〜17 歳の小児患者に本剤 4.8 g を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときのメサラジンの総全身曝露量の範囲（AUC 30,556〜50,388 ng·hr/mL、n=3）は、健康成人被験者に単回投与したときに認められた範囲（AUC 41,434 ± 26,640 ng·hr/mL、n=48）と同程度であった。

小児患者に反復投与したときのメサラジンの平均腎クリアランス（$CL_R$）（約 5.0〜6.5 L/h）は、健康成人被験者で認められた $CL_R$ と同程度と考えられる。

薬物相互作用試験

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（4.8 g を 1 日 1 回）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。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。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。

## 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 成人の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者

寛解導入

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（試験 1：NCT00503243 試験、および試験 2：NCT00548574 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。試験 1 で 2.4 g を 2 回に分けて投与（1.2 g を 1 日 2 回投与）した群を除き、両試験とも LIALDA 2.4 g または 4.8 g 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 を 1 日 1 回投与および 4.8 g を 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が証明された（表 6）。LIALDA のいずれの用法も、臨床的改善、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 のいずれの用法も類似した有効性プロファイルを示した。

**表 6　2 つの二重盲検プラセボ対照寛解導入試験で 8 週時に寛解に至った成人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の割合**

| 用量 | 試験 1　（n＝262）<br>n/N（%） | 試験 2　（n＝255）<br>n/N（%） |
|---|---|---|
| LIALDA 2.4 g/日 | 30/88　（ 34 ） | 34/84　（ 41 ） |
| LIALDA 4.8 g/日 | 26/89　（ 29 ） | 35/85　（ 41 ） |
| プラセボ | 11/85　（ 13 ） | 19/86　（ 22 ） |

寛解維持

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（試験 3：NCT00151892 試験）が実施された。患者は LIALDA 2.4 g 1 日 1 回投与群、または他のメサラジン遅延放出製剤 0.8 g 1 日 2 回投与群に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。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 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、紅斑、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。

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 1 日 1 回投与群（84%）と、対照薬投与群（82%）とで同様であった。

## 14.2 小児（体重 24 kg 以上）の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者

小児（5～17 歳）の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験（NCT02093663 試験）が実施され、LIALDA の安全性および有効性が評価された。この試験は最初の 8 週間投与期と 26 週間投与期の 2 つの投与期から構成された。総症例数は 105 例であり、そのうち 27 例が 8 週間および 26 週間の両投与期に参加した。

各投与期には 2 つの用量群があり、患者は各投与期の開始時に体重で層別化され、1:1 の比で無作為に割り付けられた。患者は 4 つの体重群に分けられ、体重に基づいた低用量または高用量の LIALDA を投与された。最も体重が低い群の症例数が少ないため（8 週間投与期で 0 例、および 26 週間投与期で 3 例）、体重が 24 kg 未満の患者での LIALDA の安全性および有効性は確立されていない。

最初の 8 週間投与期では、UC-DAI スコアが 4 以上かつ内視鏡サブスコアが 2 または 3 で定義される軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を適格とした。

最初の投与期に登録された 53 例の年齢および体重の平均値は 14 歳および 53 kg、ベースライン時の UC-DAI スコアの平均値（SD）は、5.8（1.8）であり、93%が白色人種、59%が男性であった。主要エンドポイントは、部分 UC-DAI が 1 以下（血便が 0、排便回数が 1 以下、および医師による全般的評価［PGA］が 0）と定義した。LIALDA の推奨用量群の 26 例に 8 週間投与したとき、65%が主要エンドポイントを達成した。最初の 8 週間の投与期間中に、LIALDA

の推奨用量を投与された患者（0/26、0%）では、LIALDA の推奨用量未満の用量を投与された患者（8/27、30%）に比べて、潰瘍性大腸炎により試験を中止した患者が少なかった。

8 週時に主要エンドポイントを満たした患者は、26 週間投与期での継続投与が可能であった。8 週間投与期に参加せず、UC-DAI スコアが 2 以下かつ内視鏡サブスコアが 0 または 1（易出血性を除くため改変）の患者も、26 週間投与期への組み入れが可能であった。

26 週間投与期には 87 例が登録された。患者の年齢および体重の平均値は 14 歳および 54 kg であり、97%が白色人種、55%が女性であった。LIALDA の推奨用量群の 42 例のうち、55%が 8 週間投与期の定義と同一の主要エンドポイントを達成した。26 週間投与期で、LIALDA の推奨用量より高い用量群での有効性は向上せず、推奨用量より高い用量は推奨されない（用法・用量（2）を参照）。

他のエンドポイント

臨床的寛解を Mayo 排便回数サブスコアが 0 もしくは 1、かつ Mayo 血便サブスコアが 0、かつ Mayo 内視鏡サブスコアが 0 もしくは 1（易出血性を除くため改変）、または UC-DAI が 0 と定義し、26 週間投与期の完了後に内視鏡評価が入手可能であった患者の臨床的寛解を評価した。26 週時に内視鏡データがない患者は、臨床的寛解を達成していないとみなした。LIALDA の推奨用量群の 42 例のうち、36%が臨床的寛解を達成した。最初の 8 週間投与期では、内視鏡検査を行った患者が極めて少なかったため、臨床的寛解を評価できなかった。

## 16. 包装/貯法および取り扱い

LIALDA はメサラジン 1.2 g 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

腎機能障害

特に腎機能障害のある患者または腎毒性を有する薬剤を併用している患者では、LIALDA により腎機能が低下する可能性があることを患者に伝え、治療中は腎機能を定期的によく観察すること。医療従事者が指示したすべての血液検査を行うよう患者に指導すること（警告および使用上の注意（5.1）を参照）。

メサラジン誘発性の急性不耐性症候群および他の過敏症反応

急性不耐性症候群（痙攣、腹痛、血清下痢、発熱、頭痛および発疹）の症状またはメサラジン誘発性の過敏症が疑われる他の症状が新たに発現または悪化した場合、LIALDA の服用を中止し、医療従事者に報告するよう患者に説明すること（警告および使用上の注意（5.2、5.3）を参照）。

肝不全

肝疾患のある患者に対し、肝機能悪化の徴候または症状が発現した場合は医療従事者に連絡するよう指導すること（警告および使用上の注意（5.4）を参照）。

重症皮膚副作用

重症皮膚副作用の徴候および症状を患者に伝えること。重症皮膚副作用または過敏症の他の徴候が初めて発現した時点で、LIALDA の服用を中止し、医療従事者に報告するよう患者に説明すること（警告および使用上の注意（5.5）を参照）。

上部消化管閉塞

上部消化管閉塞の徴候および症状が発現した場合、医療従事者に連絡するよう患者に指導すること（警告および使用上の注意（5.6）を参照）。

光線過敏症

皮膚病変を合併している患者に対し、外出時は日光を浴びないようにし、保護できる衣類を着用し、広域の紫外線に対応した日焼け止めを使用するよう指導すること（警告および使用上の注意（5.7）を参照）。

腎結石症

腎結石の生成リスクを最小限に抑えるため、服用中は十分な水分を補給し、腎結石の徴候または症状（重度の側部または背部痛、尿潜血など）が発現した場合は医療従事者に連絡するよう患者に説明すること（警告および使用上の注意（5.8）を参照）。

血液障害

高齢患者、およびアザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンを併用中の患者に対し、血液障害のリスクがあり、治療中は全血球数および血小板数を定期的に観察する必要があることを伝えること。医療従事者が指示したすべての血液検査を行うよう患者に指導すること（薬物相互作用（7.2）、特殊集団での使用（8.5）を参照）。

服用方法

以下について、患者に説明すること。

- LIALDA 錠は噛まずに飲み込み、割ったりつぶしたりしないこと。

- LIALDA 錠は食事とともに服用すること（臨床薬理（12.3）を参照）。
- LIALDA の服用期間中、尿が次亜塩素酸塩を含むブリーチで処理された表面または水と接触すると赤褐色に変色することがある。尿の変色がみられた場合、尿の流れを観察するよう患者を指導すること。尿が（トイレなどの）表面または水に接触する前に、身体から排泄される尿が変色している場合のみ、医療従事者に報告すること。
- 十分な水分を補給すること（警告および使用上の注意（5.8）を参照）。

Takeda Pharmaceuticals America, Inc., Lexington, MA 02421, USA のために、Cosmo S.p.A., Milan, Italy により製造されている。
LIALDA®は Nogra Pharma Ltd., Ireland の登録商標であり、ライセンスに基づき使用される。
Nogra Pharma Limited, Dublin, Ireland のライセンスによる。
© 2023 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. 無断転載禁止。

別添 2　製品特性概要（英国 SPC）および日本語訳

# SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

## 1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

## 2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 1200mg mesalazine.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3 PHARMACEUTICAL FORM

Gastro-resistant, prolonged release tablets.

Red-brown, ellipsoidal, film-coated tablet (dimensions 20.5 × 9.5 × 7.5 mm), debossed on one side with S476.

## 4 CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Adults, including the elderly (>65 years)
For the induction and maintenance of clinical and endoscopic remission in patients with mild to moderate, active ulcerative colitis.

Children and adolescents (weighing more than 50 kg and age 10 years or older)
For the induction and maintenance of clinical and endoscopic remission in patients with mild to moderate, active ulcerative colitis.

### 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 g to 4.8 g (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 (4.8 g/day), the effect of the treatment should be evaluated at 8 weeks.

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

Children and adolescents (weighing more than 50 kg and age 10 years or older)
For induction of remission (initial 8 weeks): 2.4 g to 4.8 g (two to four tablets) should be taken once daily.

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

Mesalazine 1200-mg tablets should not be used by paediatric patients weighing 50 kg or less and should not be used in paediatric patients below the age of 10 years due to a lack of data on safety and efficacy in these patients.

Hepatic and renal impairment
Specific studies have not been performed to investigate mesalazine 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 <30 mL/min/1.73 $m^2$) 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.

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), have been reported in association with mesalazine treatment. Mesalazine should be discontinued, at the first appearance of signs and symptoms of severe skin reactions, such as skin rash, mucosal lesions, or any other sign of hypersensitivity.

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 mesalazine 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.

Cases of nephrolithiasis have been reported with the use of mesalazine, including stones with a 100% mesalazine content. It is recommended to ensure adequate fluid intake during treatment.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per the maximum recommended dose (4 tablets), that is to say essentially 'sodium-free'.

**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-acetyl-5-aminosalicylic acid (N-Ac-5-ASA). An alternative, selective assay for normetanephrine should be considered.

Mesalazine may produce red-brown urine discoloration after contact with sodium hypochlorite bleach (e.g. in toilets cleaned with sodium hypochlorite contained in certain bleaches).

## 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 mesalazine on the pharmacokinetics and safety of three commonly used antibiotics. There were no clinically significant interactions of mesalazine 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 and/or any other active substances known to cause myelotoxicity, caution is recommended for concurrent use of mesalazine as this can increase the potential for blood dyscrasias, bone marrow failure, and associated complications (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
There is limited experience with mesalazine in pregnancy. 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. Adverse outcomes (including disturbances in blood counts such as leukopenia, thrombocytopenia, and anaemia) were reported in infants born to mothers who were exposed to mesalazine during pregnancy. Mesalazine should be used during pregnancy only when the benefits outweigh the risks. 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. Mesalazine 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%.

The safety profile in the paediatric population is consistent with the safety profile in adult studies and in post-marketing experience.

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 | Uncommon | Face oedema |
| | Not known | Hypersensitivity*, Anaphylactic shock, Angioedema. |
| Nervous system disorders | Common | Headache* |
| | Uncommon | Dizziness, Somnolence, Tremor |
| | Not known | Intracranial pressure increased, 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, Hepatotoxicity, Cholelithiasis |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Common | Pruritus, Rash* |
| | Uncommon | Acne, Alopecia, Urticaria |
| | Rare | Photosensitivity |
| | Not known | Stevens-Johnson syndrome (SJS)*, Toxic epidermal necrolysis (TEN)*, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Common | Arthralgia, Back pain |
| | Uncommon | Myalgia |
| | Not known | Systemic-lupus erythematosus-like syndrome, Lupus-like syndrome |
| Renal and urinary disorders | Rare | Renal failure* |
| | Not known | Interstitial nephritis*, Nephrotic syndrome*, Nephrolithiasis* |
| Reproductive system and breast disorders | Not known | Oligospermia (reversible) |
| General disorders and administration site conditions | Common | Asthenia, Fatigue, Pyrexia* |

*See section 4.4.

Description of selected adverse reactions

*Increased intracranial pressure*

Cases of increased intracranial pressure with papilledema (pseudotumor cerebri or benign intracranial hypertension) have been reported with the use of mesalamines. If undetected, this condition may result in restriction of the visual field and may progress to permanent loss of vision. Mesalamine should be discontinued, if this syndrome occurs.

*Photosensitivity*

More severe reactions are reported in patients with pre-existing skin conditions such as atopic dermatitis and atopic eczema.

*Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN)*

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), such as Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), have been reported in association with mesalazine treatment (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 or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

### 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: Aminosalicylic 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, Phase 3, placebo-controlled studies (SPD476-301 and SPD476-302) in 623 randomised patients with mild to moderate, active ulcerative colitis. Mezavant 2.4 g/day and 4.8 g/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 2.4 g/day (0.8 g 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 2.4 g/day in two divided doses | Mezavant 4.8 g/day once daily |
| % patients in remission | 12.9 | 34.1* | 29.2* |

| **Study SPD476-302 (n=341[#])** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Mezavant 2.4 g/day once daily | Mezavant 4.8 g/day once daily | Mesalazine pH 7-dependent modified release 2.4 g/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 ($p>0.05$)

A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study was conducted in 107 paediatric patients aged 5 to 17 years (inclusive) with mild to moderate ulcerative colitis to evaluate the safety and efficacy of Mezavant in both double-blind acute (Double-Blind Acute, DBA) and double-blind maintenance (Double-Blind Maintenance, DBM) phases. Subjects received a low or a high weight-based dose of mesalazine in four weight groups: 18 kg to ≤23 kg (n=3), >23 kg to ≤35 kg (n=9), >35 kg to ≤50 kg (n=29), and >50 kg to ≤90 kg (n=66). The low dose ranged from 900 mg/day to 2,400 mg/day and the high dose ranged from 1,800 mg/day to 4,800 mg/day. Clinical effects of 1200-mg mesalazine tablets were evaluated in 66 subjects >50 kg to ≤90 kg in the age range 10 to 17 years.

Primary endpoint of the double-blind treatment phases was defined in terms of clinical response. Clinical response was defined as a partial Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC-DAI) score of ≤1 with a score of 0 for rectal bleeding and ≤1 for stool frequency and physician's global assessment = 0.

After 8 weeks of treatment in the DBA phase, 37.0% of subjects achieved a clinical response in the low-dose arm compared to 65.4% of subjects in the high-dose arm. The response rates at Week 8 in these dose arms were 50.0% and 56.3% respectively in subjects weighing >50 kg to ≤90 kg who received 1200-mg mesalazine tablets. In the DBM phase, after 26 weeks of treatment, 54.8% of subjects maintained a clinical response in the low-dose arm compared to 53.3% in the high-dose arm. The response rate at Week 26 was 50% in both dose arms in subjects weighing >50 kg to ≤90 kg who received 1200-mg mesalazine tablets. The study was not powered to assess differences between the low dose and high dose.

## 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 mesalazine does not correlate with the pharmacokinetic profile. A major pathway of clearance of mesalazine is via metabolism to N-acetyl-5-aminosalicylic acid (N-Ac-5-ASA), which is pharmacologically inactive.

Absorption

Gamma-scintigraphy studies have shown that a single dose of mesalazine 1.2 g 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 mesalazine and complete release of mesalazine occurred after approximately 17.4 hours.

The total absorption of mesalazine from mesalazine 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.

In a single-dose study, mesalazine 1.2 g, 2.4 g, and 4.8 g 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 1.2 g and 4.8 g mesalazine. Maximum plasma concentrations ($C_{max}$) of mesalazine increased approximately dose proportionately between 1.2 g and 2.4 g and less than dose proportional between 2.4 g and 4.8 g mesalazine, with the dose normalised value at 4.8 g representing, on average, 74% of that at 2.4 g based on geometric means.

In a single- and multiple-dose pharmacokinetic study of mesalazine 2.4 and 4.8 g 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 2.4 g and 4.8 g dose, respectively, above that expected on the basis of single-dose pharmacokinetics.

Administration of a single dose of mesalazine 4.8 g 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 $C_{max}$ by 91%; mean AUC 16%) compared to results in the fasted state. Mesalazine was administered with food in the Phase 3 trials.

In a single-dose pharmacokinetic study of mesalazine, 4.8 g was administered in the fasted state to 71 healthy male and female volunteers (28 young (18-35 years); 28 elderly (65-75 years); 15 elderly (>75 years)). Increased age resulted in increased systemic exposure (up to approximately 2-fold, based on $AUC_{0-t}$, $AUC_{0-\infty}$ and $C_{max}$) 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.

In a Phase 1, multicentre, open-label study (SPD476-112) in paediatric subjects (aged 5 to 17 years) diagnosed with UC, dosing of mesalazine was stratified by weight. Subjects were randomized to 1 of 3 possible treatments: 30, 60, or 100 mg/kg/day. Subjects received a total dose between 900 and 4,800 mg of mesalazine per day for 7 days.

Pharmacokinetic steady-state was attained by Day 5 for all doses. On Day 7, systemic 5-ASA exposure, as measured by mean $AUC_{ss}$ and $C_{max,ss}$, increased in a dose-proportional manner between 30 and 60 mg/kg/day of mesalazine. Between 60 and 100 mg/kg/day, systemic exposure of mesalazine increased in a sub-proportional manner. The mean percentage of mesalazine absorbed (based on urinary recovery) was similar at 30 and 60mg/kg/day doses, being 29.4% and 27.0%, respectively. These results are similar to the percentage of mesalazine dose absorbed in adults from a previous study (SPD476-105), with values ranging from 17-22% for adult males and 24-32% for adult females.

The percentage of mesalazine absorbed was lower at 100 mg/kg/day 5-ASA (22.1%). There was no discernible difference of 5-ASA (and N-Ac-5-ASA) systemic exposure between children (aged 5 through 12 years) and adolescents (aged 13 through 17 years) with this weight-based (i.e., mg/kg) dosing paradigm.

Distribution

Following dosing of mesalazine 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 18 L 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 2.5 μg/mL and up to 10 μg/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 mesalazine 2.4 g and 4.8 g were, on average, 7-9 hours and 8-12 hours, respectively.

In adults, the mean renal clearances ($CL_R$) were 1.8 L/h and 2.9 L/h for single doses of 2.4 g and 4.8 g, respectively, and slightly higher on Day 14 of multiple dosing: 5.5 L/h and 6.4 L/h for 2.4 g/day and 4.8 g/day. Mean renal clearances for the metabolite were higher, at approximately 12-15 L/h following single and multiple doses of mesalazine 2.4 g/day and 4.8 g/day.

In paediatric patients, the mean renal clearance of 5-ASA at steady state ranged from approximately 5.0-6.5 L/h (83-108 mL/min), which is similar to that observed with adult volunteers. There was a trend for $CL_R$ to decrease with increasing dose, and individual $CL_R$ estimates were highly variable. The mean $CL_R$ of N-Ac-5-ASA ranged from 10.0-16.2 L/h (166-270 mL/min), with a trend to decrease with increasing dose.

Hepatic Impairment

There are no data in patients with hepatic impairment taking mesalazine. 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 mesalazine.

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

Elderly
Pharmacokinetics data have not been investigated in elderly people.

The potential impact on the safe use of mesalazine 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 mesalazine, mesalazine plasma AUC in females appeared up to 2-fold higher than in males.

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

### 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

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda UK Ltd.
1 Kingdom Street
London
W2 6BD
United Kingdom

## 8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 16189/0142

## 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

30 June 2023

# 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（大きさ 20.5×9.5×7.5 mm）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

成人、高齢者（65 歳超）を含む
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。

小児および未成年者（体重 50 kg 超かつ年齢 10 歳以上）
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（体重 50 kg 超かつ年齢 10 歳以上）

寛解導入（開始後 8 週間）：2.4～4.8 g（2～4 錠）を 1 日 1 回投与する。

寛解維持：2.4 g（2 錠）を 1 日 1 回投与する。

体重 50 kg 以下の小児患者および年齢 10 歳未満の小児患者では、安全性と有効性に関するデータが不足しているため、メサラジン 1200 mg 錠を投与しないこと。

肝機能障害および腎機能障害

肝機能障害または腎機能障害のある患者でのメサラジン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。

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

## 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機能障害の報告が、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～中等度の腎機能障害を持つ患者では、Mezavant 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、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 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。

メサラジン投与に伴い、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）を含む重症皮膚副作用（SCAR）が

報告されている。皮疹、粘膜病変などの重度の皮膚反応の徴候および症状、または過敏症の他の徴候が初めて発現した時点で、メサラジン投与を中止すること。

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。肝機能障害のある患者にメサラジンを投与する場合は、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差感受性反応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。

メサラジン投与による腎結石症例が報告されており、これらにはメサラジン含量が 100%の結石も含まれる。投与中は十分な水分補給を行うことが推奨される。

本剤のナトリウム含量は、最大推奨用量（4 錠）あたり 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的には「ナトリウム非含有」である。

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。

メサラジンは、次亜塩素酸ナトリウムブリーチ（例えば、ある種のブリーチに含まれる次亜塩素酸ナトリウムで洗浄されたトイレ）と接触した後、赤褐色の尿変色を生じることがある。

## 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 を用いて実施され、メサラジンがよく使用される 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。メサラジンとアモキシシリン、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、および/または骨髄毒性既知の他の活性物質を投与中の患者では、メサラジンの併用が血液疾患、骨髄機能不全およびこれらに伴う合併症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 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。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。妊娠中にメサラジンに曝露した母体から出生した乳児で、有害事象（白血球減少症、血小板減少症および貧血などの血球数異常を含む）が報告された。妊娠中は、ベネフィットがリスクを上回る場合のみ、メサラジンを投与すること。高用量のメサラジンを投与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。メサラジン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 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。

小児集団での安全性プロファイルは、成人を対象とした試験および市販後の使用経験で認められた安全性プロファイルと一致している。

Mezavant 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 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 | ときにみられる（≥0.1%～<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 |
| 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 | 頭蓋内圧上昇、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 |
| 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 |

| Mezavant 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 |
| 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 | 過敏性肺臓炎（間質性肺臓炎、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、肝毒性、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 |
| | まれにみられる（≥0.01%～<0.1%） | 光線過敏症 |
| | 頻度不明 | スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）*、中毒性表皮壊死融解症（TEN）*、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 | 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、ループス様症候群 |
| 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*、腎結石症* |
| 生殖系および乳房障害 | 頻度不明 | 精子減少症（可逆性） |
| 一般・全身障害および投与部位の | よくみられる（≥1%～<10%） | 無力症、疲労、発熱* |

| Mezavant 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 |
| 状態 | | |

*4.4 章を参照

特定の副作用の説明

*頭蓋内圧上昇*

メサラジン投与により、視神経乳頭浮腫を伴う頭蓋内圧上昇（偽性脳腫瘍または良性頭蓋内圧亢進）の症例が報告されている。見過ごされた場合、この病態は視野狭窄に至り、永久的な視力消失に発展するおそれがある。このような徴候および症状が認められた場合、メサラジン投与を中止すること。

*光線過敏症*

アトピー性皮膚炎およびアトピー性湿疹など皮膚病変を既に有する患者では、より重度の光線過敏性反応が報告されている。

*スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死融解症（TEN）*

メサラジン投与に伴い、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死融解症（TEN）など好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）を含む重症皮膚副作用（SCAR）が報告されている（4.4 章を参照）。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後には、副作用の疑いを報告することが重要である。副作用の疑いを報告することで、その医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者には、Yellow Card Scheme（ホームページ：www.mhra.gov.uk/yellowcard）または Google Play 若しくは Apple App Store の MHRA Yellow Card 検索サイトから、あらゆる副作用の疑いを報告することが求められる。

## 4.9　過量投与

Mezavant 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 の失調および高体温症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 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。メサラジン 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 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<br>2.4 g/日<br>（1 日 2 回投与） | Mezavant<br>4.8 g/日<br>（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<br>2.4 g/日<br>（1 日 1 回投与） | Mezavant<br>4.8 g/日<br>（1 日 1 回投与） | メサラジン放出制御製剤 2.4 g/日<br>（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）

小児（5～17 歳）の軽症～中等症の潰瘍性大腸炎患者 107 例を対象に第III相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施し、二重盲検活動期（Double-Blind Acute : DBA）期および二重盲検寛解期（Double-Blind Maintenance：DBM）期の両期間での Mezavant の安全性および有効性を評価した。被験者を 18 kg～23 kg（n＝3）、23 kg 超～35 kg（n＝9）、35 kg 超～50 kg（n=29）および 50 kg 超～90 kg（n＝66）の 4 つの体重群に分け、体重に基づいた低用量または高用量のメサラジンを投与した。低用量の範囲は 900～2,400 mg/日であり、高用量の範囲は 1,800～4,800 mg/日であった。体重 50 kg 超～90 kg かつ年齢 10～17 歳の被験者 66 例を対象にメサラジン 1200 mg 錠の臨床的効果を評価した。

二重盲検投与期の主要評価項目は、臨床反応率を用いて定義した。臨床反応の定義は、部分潰瘍性大腸炎疾患活動指数（UC-DAI）が 1 以下で、血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 1 以下、かつ医師による全般的評価が 0 とした。

DBA 期で 8 週間投与した後、低用量群の 37.0%の被験者が臨床反応を達成したのに対し、高用量群で達成した被験者は 65.4%であった。メサラジン 1200 mg 錠を投与した体重 50 kg 超～90 kg の被験者での 8 週時の反応率は、低用量群で 50.0%であり、高用量群で 56.3%であった。DBM 期で 26 週間投与した後、低用量群の 54.8%の被験者が臨床反応を維持したのに対し、高用量群で維持した被験者は 53.3%であった。メサラジン 1200 mg 錠を投与した体重 50 kg 超～90 kg の被験者での 26 週時の反応率は、いずれの群でも 50%であった。低用量と高用量の差を評価するには、この試験の検出力は十分ではなかった。

## 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、メサラジン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（N-Ac-5-ASA）への代謝である。

吸収

健康な被験者にメサラジン 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、メサラジン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。メサラジン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 日間反復投与したメサラジン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、メサラジン 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メサラジン 1.2～4.8 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（$C_{max}$）はメサラジン 1.2～2.4 g ではほぼ用量に比例して上昇し、メサラジン 2.4～4.8 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。

メサラジン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。

高脂肪食とともにメサラジン 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相試験ではメサラジンを食事とともに投与した。

メサラジン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（$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$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。

潰瘍性大腸炎と診断された小児の被験者（5～17歳）を対象とした第I相多施設共同非盲検試験（SPD476-112）では、メサラジンの用量を体重で層別化した。被験者を30、60または100 mg/kg/日の3群のいずれかに無作為に割り付けた。被験者に総投与量900～4,800 mg/日のメサラジンを7日間投与した。

すべての用量で5日目までに薬物動態が定常状態に達した。7日目に$AUC_{ss}$および$C_{max,ss}$の平均値で評価したメサラジンの全身曝露量は、メサラジン30～60 mg/kg/日で用量比例的に増加した。60～100 mg/kg/日でのメサラジンの全身曝露量は、比例性を下回って増加した。メサラジンの平均吸収率（尿中回収率に基づく）は、30および60 mg/kg/日でそれぞれ、29.4%および27.0%であり、同程度であった。先行試験（SPD476-105）で成人に認められたメサラジン吸収率は、成人男性で17%～22%、および成人女性で24%～32%であり、これらの結果と同程度である。

メサラジン100 mg/kg/日でのメサラジン吸収率は、他の用量と比較して低値であった（22.1%）。体重に基づく用量（mg/kg）を投与する本方法を用いたとき、小児（5～12歳）と未成年者（13～17歳）の間でメサラジン（およびN-Ac-5-ASA）の全身曝露量に違いは確認できなかった。

<u>分布</u>

メサラジンを投与したとき、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。

<u>代謝</u>

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）活性によってもたらされる。

<u>消失</u>

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。メサラジン 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。

成人にメサラジン 2.4 g および 4.8 g を単回投与したときの平均腎クリアランス（$CL_R$）はそれぞれ、1.8 L/h および 2.9 L/h であり、2.4 g/日および 4.8 g/日を 14 日間反復投与したときの方がわずかに高値であった（それぞれ、5.5 L/h および 6.4 L/h）。メサラジン 2.4 g/日および 4.8 g/日を単回および反復投与したときの代謝物の平均 $CL_R$ は約 12～15 L/h であり、メサラジンの平均 $CL_R$ と比較して高値であった。

小児患者の定常状態でのメサラジンの平均 $CL_R$ は、約 5.0～6.5 L/h（83～108 mL/min）であり、成人被験者で認められた値と同程度である。$CL_R$ は用量の増加に伴い減少する傾向が認められ、個々の $CL_R$ 推定値は変動が大きかった。N-Ac-5-ASA の平均 $CL_R$ は 10.0～16.2 L/h（166～270 mL/min）であり、用量の増加に伴い減少する傾向が認められた。

<u>肝機能障害</u>
肝機能障害を有する患者に対してメサラジンを投与したデータはない。メサラジン 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。

<u>腎機能障害</u>
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。

<u>高齢者</u>
高齢者の薬物動態データは検討されていない。

実臨床においてメサラジンを安全に使用するよう考慮すること。さらに、腎機能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）。

メサラジン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 N-Ac-5-ASA の薬物動態は類似している。

### 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℃ 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　廃棄に関する注意

未使用の医薬品または廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

## 7.　販売承認取得者

Takeda UK Ltd.

1 Kingdom Street

London

W2 6BD

United Kingdom

## 8.　販売承認番号

PL 16189/0142

## 9.　初回承認日/承認更新日

初回承認日：2007 年 2 月 23 日

最新更新日：2011 年 12 月 13 日

## 10. 本文書改訂日

2023 年 6 月 30 日

## 別添 3　企業中核データシート（CCDS）

CCDSは非公表情報のため削除した。