

**カログラ[®]錠120 mg
に係る医薬品リスク管理計画書**

EA ファーマ株式会社

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	カログラ®錠 120 mg	有効成分	カロテグラストメチル
製造販売業者	EA ファーマ株式会社	薬効分類	872399
提出年月日		令和5年11月28日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	進行性多巣性白質脳症	なし
	生殖発生毒性	
	感染症	
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (カログラ®錠120 mg 投与における注意事項) の作成及び提供
患者向け資材 (カログラ®錠を服用される患者さんとそのご家族の方へ) の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：EA ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年3月28日	薬効分類	872399
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00186000
国際誕生日	2022年3月28日		
販売名	カログラ®錠 120 mg		
有効成分	カロテグラストメチル (JAN)、Carotegrast Methyl (JAN)		
含量及び剤形	含量：1錠中にカロテグラストメチルとして 120 mg 含有する錠剤		
用法及び用量	通常、成人にはカロテグラストメチルとして 1回 960 mg を 1日 3回 食後経口投与する。		
効能又は効果	中等症の潰瘍性大腸炎 (5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分な場合に限る)		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：令和5年2月15日

変更内容の概要：下記のとおり。

1. 「4. リスク最小化計画の概要」「5. 3 リスク最小化計画の一覧」の「添付文書」を「電子添文」に変更（軽微変更）
2. 特定使用成績調査実施計画書、特定使用成績調査実施要綱：製造販売後調査等管理責任者変更（軽微変更）
3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の【安全性検討事項】を記載整備し、文言の一部を【目的】へ移動（軽微変更）
4. 「5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の【製造販売後臨床試験】の項を試験終了に伴い変更（軽微変更）
5. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4. リスク最小化計画の概要」「市販直後調査」に関する記載を削除
6. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「製造販売後臨床試験」に関する記載を削除
7. 通知に基づく様式変更（軽微な変更）

変更理由：

1. 記載整備
2. 組織変更および誤記修正
3. 記載整備
- 4-6. 試験終了に伴う変更および記載整備
7. 薬生薬審発 0318 第 2 号／薬生安発 0318 第 1 号（令和 4 年 3 月 18 日）に基づく変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
なし

重要な潜在的リスク

進行性多巣性白質脳症

重要な潜在的リスクとした理由：

国内外臨床試験において、進行性多巣性白質脳症（以下、PML）の確定診断に至った症例は報告されていない。しかし、本剤と同様の機序を有する他剤において、PMLの発現例が報告されていることや、PMLの臨床的重要性を考慮し、設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動：特定使用成績調査、製造販売後臨床試験

【選択理由】

臨床試験からのPMLの発生報告はないため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後の日常診療の使用実態下において広く情報を収集する。また、国内臨床試験（AJM300/CT3試験）で観察を継続している被験者において、本剤投与終了後2年間におけるPML発現状況を調査する。これらの活動により、新たな懸念が生じた場合には、必要に応じて追加の安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに「患者向医薬品ガイド」へ記載して注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を行う。
 - ・ 医療従事者向け資材の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、本剤使用の際の投与期間を適切に管理することについて理解を促すとともに、PMLを疑う症状を認めた場合は適切に対処するよう注意喚起するため。

重要な潜在的リスク

生殖発生毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

国内外臨床試験において、生殖発生毒性に関連した副作用の報告はない。しかし、マウスの胚・胎児発生に関する試験において、臨床推奨用量投与時の曝露量とほぼ同等の曝露量より生殖発生毒性に関する所見（左心房小型、胸骨分節糸状癒合、胸骨分節配列異常、腸短小（結腸）、着床後死亡数、着床後死亡率の高値及び生存胎児数の低値）を認めため設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動：特定使用成績調査

【選択理由】

臨床試験からの生殖発生毒性に関する副作用報告はないため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後の日常診療の使用実態下において広く情報を収集し、これらの活動により、新たな懸念が生じた場合には、必要に応じて追加の安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「禁忌」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の「生殖能を有する者」及び「妊婦」の項へ記載して注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を行う。
 - ・ 医療従事者向け資材の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材の作成及び提供

【選択理由】

本剤の非臨床試験で認めた胚・胎児への影響に関するリスクについて、医療従事者や患者に対して情報提供を行い、適正使用の理解を促すため。

重要な潜在的リスク

感染症

重要な潜在的リスクとした理由：

中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験 4 試験（AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）の併合解析において、感染症と定義した副作用発現率は 960 mg 群 2.3%（6/259 例）、プラセボ群 3.5%（8/226 例）であり、960 mg 群はプラセボ群と比較し臨床的に問題となるような大きな違いはないことを確認した。しかしながら、本剤の $\alpha 4$ インテグリン阻害作用により、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性が否定できないことから設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動：特定使用成績調査

【選択理由】

臨床試験において、本剤が感染症に対する免疫能に影響を及ぼす事実は確認できていないため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後の日常診療の使用実態下において感染症の発現状況を把握し、これらの活動により、新たな懸念が生じた場合には、必要に応じて追加の安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項へ記載して注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を行う。
 - ・ 医療従事者向け資材の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材の作成及び提供

【選択理由】

本剤の感染症に関するリスクについて、医療従事者や患者に対して情報提供を行い、適正使用の理解を促すため。

重要な不足情報

なし

1. 2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策の検討を行う。	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 <重要な潜在的リスク>進行性多巣性白質脳症、生殖発生毒性、感染症</p> <p>【目的】 <u>本剤は日常診療の使用実態下における使用経験はなく、使用実態下での有効性及び安全性に関する情報を収集し、有効性及び安全性に影響を与えられとされる要因の検討が必要と考えた。使用実態下での本剤の有効性及び安全性を検討する。</u></p> <p>【方法】 初回投与（投与1回目）及び再投与（投与2回目）期間中の有効性及び安全性、並びに投与期間終了後1年間の安全性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：6年間（予定） 観察期間：症例により1クールあるいは最大2クールを観察する。追跡調査期間中に生物学的製剤、JAK阻害薬、免疫調節薬、タクロリムス、シクロスポリンのうちいずれか1種類以上投与する場合はその時点をもって調査を終了する。</p> <p>1クール：投与1回目（初回投与）の投与期間終了後、1年間（52週）の追跡調査期間を設定する。1年間の追跡調査期間終了までに再治療（投与2回目）が行われない場合は1年間の追跡調査期間をもって終了する。追跡調査期間中に生物学的製剤、JAK阻害薬、免疫調節薬、タクロリムス、シクロスポリンのうちいずれか1種類以上投与する場合はその時点で調査を終了する。</p> <p>2クール：投与1回目（初回投与）の投与期間終了後、1年間（52週）の追跡調査期間中に再治療（投与2回目）が実施された場合は、投与2回目の投与期間終了後、1年間の追跡調査期間を設定する。なお、2クール目の1年間の追跡調査期間中に生物学的製剤、JAK阻害薬、免疫調節薬、タクロリムス、シクロスポリンのうちいずれか1種類以上投与する場合はその時点で調査を終了する。追跡調査期間中に本剤の再治療（投与3回目）を行う場合、本剤投与2回目の終了から最長52週（アローワンス含む）まで調査を行う。</p> <p>予定症例数：300例（安全性解析対象症例として） 実施方式：中央登録方式 安全性評価：有害事象、本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）、重篤・未知の副作用の症状、発現頻度、症状の程度を調査。全体及び背景因子別層別解析。 有効性評価：有効性評価項目として臨床症状の変化等を評価（背景因子別層別解析含む）</p> <p>【実施計画の根拠】 国内第III相試験（AJM300/CT3試験）の初回投与期全期間における本剤との因果関係ありの感染症に関する有害事象（副作用）は、102例中、「感染症および寄生虫症」4例（3.9%）で、内訳は「上咽頭炎」3例（2.9%）、「胃腸炎」1例（1.0%）であった。そのため、安全性検討事項について評価するための症例数は、1.0%以上の頻度で発現する感染症に関する副作用を95%以上の確率で検出できる300例が必要と考えた。 今回、初回投与時に加え、再治療時の有効性及び投与後の安全性を確認することとした。再治療は患者の臨床症状等から医師により判断されるものであるが、300例の投与により再治療の実態が確認できると判断し、本調査の症例数を300例に設定する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 最終報告書作成時：全症例のデータを固定した時点から解析し最終報告書を作成し提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>

	<ul style="list-style-type: none">・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否・ 新たな安全性検討事項の追加の要否・ 新たな安全性検討事項が生じた場合、本調査の計画内容の変更の要否及びリスク最小化策の策定の要否
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（カログラ®錠 120 mg 投与における注意事項）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 進行性多巣性白質脳症、生殖発生毒性、感染症</p> <p>【目的】 医療従事者に対して、本剤を投与された患者における PML の発現状況、早期発見と適切な診断及び治療のための情報を提供する。また、妊娠中の本剤の曝露による生殖発生毒性のリスクを周知するとともに、妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導することについて、確実な情報提供を行う。さらに、本剤を投与された患者における感染症の発現状況に関する情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時等に医療従事者向け資材を医療従事者に提供・説明し、本資材の活用を依頼する。 ・医療従事者向け資材を企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時において、PML、生殖発生毒性及び感染症の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断された場合又は新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（カログラ®錠を服用される患者さんとそのご家族の方へ）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 進行性多巣性白質脳症、生殖発生毒性、感染症</p> <p>【目的】 PML 発現リスク最小化のための投与期間管理の重要性、PML の早期発見につながる自覚症状について患者の確実な理解を促し、PML や感染症が疑われる症状が見られた場合に早期受診を促すための情報を提供する。 また、妊娠中の本剤の曝露による生殖発生毒性のリスクを周知するとともに、本剤投与期間中及び投与後一定期間は適切な避妊を行うことについて、確実な情報提供を行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時等に患者向け資材を医療従事者に提供・説明し、患者への提供及び本資材を活用した患者指導を依頼する。 ・患者向け資材を企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時において、PML、生殖発生毒性及び感染症の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断された場合又は新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策の検討を行う。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から6 ヵ月後	終了	作成済み（2023 年1月 提出）
特定使用成績調査	300 例	安全性定期報告 時、最終報告書 作成時（又は再 審査申請時）	実施中	調査終了6ヵ月 以内
製造販売後臨床試験	製造販売承認日以降の観 察症例としては41例	総括報告書作成 時	終了	安全性定期報告 時に含め、提出 済（2023年11 月）

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
なし				

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後6ヵ月間 評価の予定時期：調査終了から2ヵ 月以内 報告の予定時期：調査終了から2ヵ 月以内	終了
医療従事者向け資材（カログラ®錠 120 mg 投与における注意事項）の 作成及び提供	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施中
患者向け資材（カログラ®錠を服用 される患者さんとそのご家族の方 へ）の作成及び提供	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施中