

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

潰瘍性大腸炎治療剤／ α 4 インテグリン阻害剤
カロテグラストメチル錠カログラ[®]錠120mgCAROGRA[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)	
規格・含量	1錠中カロテグラストメチル120 mg	
一般名	和名:カロテグラストメチル(JAN) 洋名:Carotegrast Methyl(JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	2022年3月28日
	薬価基準収載年月日	2022年5月25日
	販売開始年月日	2022年5月30日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:EAファーマ株式会社 販売元:キッセイ薬品工業株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談室 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ https://www.eapharma.co.jp/ キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル:0120-007-622 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/	

本IFは2023年6月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—— 日本病院薬剤師会 ——

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承

認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	32
2. 薬理作用	32

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	40
2. 薬物速度論的パラメータ	43
3. 母集団(ポピュレーション)解析	43
4. 吸収	44
5. 分布	44
6. 代謝	45
7. 排泄	47
8. トランスポーターに関する情報	47
9. 透析等による除去率	48
10. 特定の背景を有する患者	48
11. その他	48

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	49
2. 禁忌内容とその理由	49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49
5. 重要な基本的注意とその理由	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50
7. 相互作用	51
8. 副作用	52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	58
10. 過量投与	58
11. 適用上の注意	58
12. その他の注意	58

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	59
2. 毒性試験	60

X. 管理事項に関する項目

1. 規制区分	63
2. 有効期間	63
3. 包装状態での貯法	63
4. 取扱い上の注意	63
5. 患者向け資材	63
6. 同一成分・同効薬	63
7. 国際誕生年月日	63

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	63
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	63
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	63
11. 再審査期間	64
12. 投薬期間制限に関する情報	64
13. 各種コード	64
14. 保険給付上の注意	64

XI. 文献

1. 引用文献	65
2. その他の参考文献	66

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	67
2. 海外における臨床支援情報	67

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	68
2. その他の関連資料	68

略語表

略語	略語内容
5-ASA	5-aminosalicylates: 5-アミノサリチル酸
ALT	alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
APD	action potential duration: 活動電位持続時間
AUC	Area under concentration-time curve: 血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein: 乳癌耐性蛋白
CES	carboxylesterase: カルボキシルエステラーゼ
CL/F	Apparent total body clearance: 見かけ上の全身クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration: 最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein: C-反応性蛋白
CYP	cytochrome P450: チトクローム P450
ED ₅₀	dose required for 50% efficacy: 50%有効用量
FAS	full analysis set: 最大の解析対象集団
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase: γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
HEK293	human embryonic kidney cells 293: ヒト胎児腎臓細胞 293
hERG	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
IC ₅₀	concentration required for 50% inhibition: 50%阻害濃度
ICAM-1	Inter-cellular adhesion molecule 1
IL	Interleukin: インターロイキン
INN	International nonproprietary name: 国際一般名
JAN	Japanese accepted names for pharmaceuticals: 日本医薬品一般的名称
K _D	dissociation constant: 解離定数
LDH	lactate dehydrogenase: 乳酸脱水素酵素
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAdCAM-1	Mucosal addressin cell adhesion molecule-1
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDR1	P 糖蛋白質
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MFLX	Moxifloxacin: モキシフロキサシン
NK	natural killer: ナチュラルキラー
OAT	organic anion transporter: 有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptides: 有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter: 有機カチオントランスポーター
PBMC	peripheral blood mononuclear cell: 末梢血由来単核球
PEG	polyethylene glycol: ポリエチレングリコール
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy: 進行性多巣性白質脳症
PPS	Per Protocol Set: 治験実施計画に適合した対象集団
RMP	risk management plan: リスク管理計画
SASP	Salazosulfapyridine: サラゾスルファピリジン
SCID	Severe combined immunodeficiency: 重症免疫不全
SD ラット	Sprague Dawley ラット
SRBC	sheep red blood cells: ヒツジ赤血球
$t_{1/2}(\text{terminal})$	Apparent terminal phase elimination half-life: 見かけ上の血漿終末消失半減期
T_{max}	Time of maximum serum concentration: 最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor: 腫瘍壊死因子
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase: ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
Vd/F	Apparent volume of distribution: 見かけ上の分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カログラ®錠(一般名:カロテグラストメチル、以下、本剤)は低分子 $\alpha 4$ インテグリン阻害剤のエステル型プロドラッグとして EA ファーマ株式会社によって見出された新規化合物であり、経口投与可能な錠剤である。

潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患(Inflammatory bowel disease; IBD)の病態には消化管炎症部位へのリンパ球を含む炎症性細胞の浸潤が関与していることが知られており、ここではリンパ球ホーミングと同様に $\alpha 4$ インテグリンを介した接着分子への結合が寄与していることが示唆されている¹⁾。

患者の消化管粘膜の病変部位では、接着分子である Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) と Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 (MAdCAM-1) の発現が亢進し、炎症性細胞の組織への浸潤が認められる^{2~4)}。

本剤の活性代謝物 HCA2969 (カロテグラスト) は、リンパ球などの炎症性細胞の表面上に発現する $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンと血管内皮細胞上に発現する接着分子 VCAM-1 との結合、及び $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンと接着分子 MAdCAM-1 との結合を特異的に阻害することにより、炎症性細胞の血管外遊走、腸管組織への集積を抑制することで、抗炎症作用を発揮すると考えられる⁵⁾。

潰瘍性大腸炎治療では、活動期の寛解導入治療にて、軽症から中等症の患者には経口 5-ASA 製剤が第一選択薬として広く使用されている。中等症では、経口 5-ASA 製剤の単独又は局所製剤との併用が基本治療とされているが、効果不十分となった場合は経口副腎皮質ホルモン製剤治療にて寛解導入が行われる。さらに副腎皮質ホルモン製剤治療に対する抵抗性や依存性が認められた患者は難治例とされ、血球成分除去療法や免疫抑制剤、抗体製剤(抗 TNF α 抗体製剤、抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン抗体製剤、抗 IL-12/23p40 抗体製剤等)あるいはヤヌスキナーゼ阻害剤等が選択される⁶⁾。

このように、難治例を対象とする治療選択肢は急速に充足しつつあるものの、生涯にわたって病勢をコントロールしていくためには、難治例に移行させない治療が重要と考えられ、5-ASA 製剤で効果不十分又は不耐となった場合に、5-ASA 製剤と抗体製剤の間に存在するアンメットメディカルニーズを埋めることができる寛解導入薬として、新たな薬剤の登場が求められていた。

本剤の臨床試験は、健康成人を対象とした国内第 I 相試験(AJM-101 試験)から開始し、5-ASA 製剤(SASP 製剤を含む)又は副腎皮質ホルモン製剤が効果不十分・不耐である中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、有効性及び安全性を検討したプラセボ対照二重盲検比較試験(AJM300/ET3 試験)を計画、実施した。また、2018 年より開始した国内第 III 相試験(AJM300/CT3 試験)では、5-ASA 製剤(SASP 製剤を含む)に対して効果不十分・不耐である中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とし、本剤 960 mg/回を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の有効性について、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により検証するとともに安全性を検討した。その結果、主要評価項目である 8 週時の Mayo スコアによる改善率①*において、本剤のプラセボに対する優越性が検証されたことから、「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)」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2022 年 3 月に承認を取得した。

*Mayo スコアによる改善率①: 以下の 3 つの条件を満たす患者の割合

- ・ 0 週の Mayo スコアと比較して 30%以上減少かつ 3 点以上減少
- ・ 血便サブスコアが 0 週と比較して 1 点以上減少又は 1 点以下
- ・ 粘膜所見サブスコアが 1 点以下

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、日本で開発された世界初の経口 $\alpha 4$ インテグリン阻害剤である。 (「I. 1. 開発の経緯」を参照)
- (2) 活性代謝物であるカロテグラストは $\alpha 4$ インテグリンを標的分子とし、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン及び $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンが関与する炎症性細胞の接着・遊走を阻害する。 (「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」を参照)
- (3) 国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT3 試験)において、5-ASA 製剤で効果不十分又は不耐な中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対して、主要評価項目である Mayo スコアによる改善率①は、本剤 960 mg 群で 45.1% (46/102 例)、プラセボ群で 20.8% (21/101 例)であり、Mayo スコアによる改善率①を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析(主効果モデル)を行った結果では、本剤 960 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 3.30(両側 95%信頼区間:1.73~6.29)と両群間に有意な差が認められ($p=0.0003$ 、Wald χ^2 検定)、有効性が示された。 (「V. 5. 臨床成績」を参照)
- (4) 重大な副作用として、進行性多巣性白質脳症(PML)が設定されている。本剤の臨床試験ではPMLの報告はないが、PMLの潜在リスクは否定できない。主な副作用として、肝機能異常、AST 増加、LDH 増加、頭痛、悪心、腹部不快感、白血球数増加、関節痛、尿中蛋白陽性、上咽頭炎、上気道の炎症、発熱、CRP 増加が認められている。 (「VIII. 8. 副作用」を参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、 $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を有する低分子化合物であるカロテグラストの経口吸収性を向上させる目的で設計されたエステル型プロドラッグである。 (「I. 1. 開発の経緯」を参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	<ul style="list-style-type: none">・ 医療従事者向け資料:カログラ®錠 120mg 投与における注意事項・ 患者向け資料:カログラ®錠を服用される患者さんとそのご家族の方へ
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023 年 4 月 30 日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 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。
「I. 6. RMP の概要」の項参照
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

4.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)

6.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。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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】
該当なし	進行性多巣性白質脳症 生殖発生毒性 感染症	該当なし
1.2.有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 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 of 医薬品安全性監視活動
市販直後調査 特定使用成績調査 製造販売後臨床試験
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4.リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動
市販直後調査による情報提供 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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カログラ®錠 120 mg

(2) 洋名

CAROGRA® Tablets

(3) 名称の由来

製品名は、一般名 Carotegrast と経口 $\alpha 4$ インテグリン阻害剤 Oral $\alpha 4$ integrin antagonist を加え、カログラ (Carogra)と命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

カロテグラストメチル(JAN)

(2) 洋名(命名法)

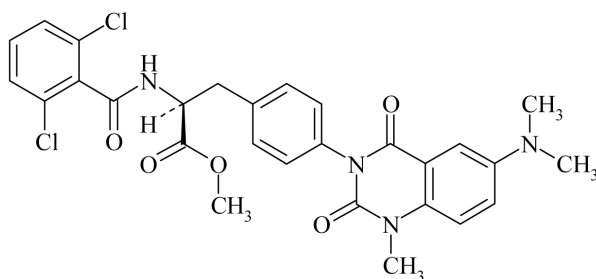
Carotegrast Methyl(JAN)

carotegrast (INN)

(3) ステム

インテグリンアンタゴニスト:-tegrast

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_5$

分子量: 569.44

5. 化学名(命名法)又は本質

(日本名)

(2*S*)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-3-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2*H*)-イル]フェニル]プロパン酸メチル(JAN)

(英名)

Methyl (2*S*)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-3-[4-[6-(dimethylamino)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl]phenyl]propanoate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: AJM300、HCA2990

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

カロテグラストメチルは淡黄緑色の結晶性の粉末又は塊である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

本品は、*N*-メチルピロリドン又は *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、1-オクタノール又は水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25°C/75%RH 及び 25°C/93%RH で 10 日間保存し、質量変化を評価した結果、吸湿性が低いことが確認された。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 268°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.67

(6) 分配係数

溶媒(pH)	分配係数(Pow)
Clark-Lubs 緩衝液(pH1.2)	2.2
Britton-Robinson 緩衝液(pH3.0)	1.2×10^2
Britton-Robinson 緩衝液(pH6.1)	1.0×10^3

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -66° (乾燥後、0.10 g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、20 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験		保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	ポリエチレン袋/ファイバードラム	36 ヶ月	規格に適合
加速試験		40°C/75%RH	ポリエチレン袋/ファイバードラム	6 ヶ月	規格に適合
苛酷試験	温度	60°C	蓋を閉めた褐色ガラス瓶(密栓)	6 ヶ月	類縁物質の増加
	温湿度	40°C/90%RH	蓋を開けた褐色ガラス瓶(開放)	6 ヶ月	規格に適合
	曝光	25°C/60%RH、 2500 lx (D65 ランプ)	15 cm ガラス製皿状容器(曝光)	積算照度 120 万 lx・hr	類縁物質の増加
15 cm ガラス製皿状容器をアルミ ホイルで包む(遮光)			規格に適合		

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

紫外可視吸光度測定法及び赤外吸収スペクトル測定法により確認する。

定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

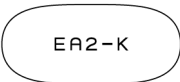

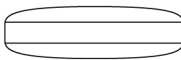
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	カログラ®錠 120 mg		
色・剤形	白色又は帯黄白色～帯黄緑白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	長径約 17.0 mm、短径約 7.5 mm、厚さ約 5.9 mm		
重量	537.86 mg		

(3) 識別コード

表示部位: 錠剤 / 表示内容: EA2-K

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	カログラ®錠 120 mg
有効成分	1 錠中カロテグラストメチル 120 mg
添加剤	メチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤特有の分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. 安定性試験

安定性試験	保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	8錠/PTPシート×21シート/アルミ袋(ヒートシール)	48ヵ月	類縁物質の増加傾向
加速試験	40°C/75%RH	8錠/PTPシート×21シート/アルミ袋(ヒートシール)	6ヵ月	類縁物質の増加傾向
苛酷試験	60°C	蓋を閉めた褐色ガラス瓶(気密)	6ヵ月	性状の変化 類縁物質の増加 錠剤硬度の低下
	30°C/75%RH	蓋を開けた褐色ガラス瓶(開放)	30日	類縁物質の増加 乾燥減量の増加 溶出率の低下 錠剤硬度の低下 錠剤質量の増加
	25°C/60%RH、 2500 lx (D65ランプ)	12 cm シャーレ(曝光)	積算照度 120 万 lx・hr	類縁物質の増加 錠剤硬度の低下
		12 cm シャーレ、アルミホイル(遮光)		規格に適合
40°C/75%RH	8錠/PTPシート	6ヵ月	類縁物質の増加 溶出率の低下 錠剤硬度の低下 錠剤質量の増加	

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

該当しない

(2) 溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

45 分間の溶出率は 75%以上であった(日局 溶出試験 パドル法)。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

336 錠[8 錠(PTP)×21 シート×2 ピロー]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート

表: ポリプロピレン

裏: アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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)

(解説)

本剤の効能又は効果を裏付ける主な試験成績として、5-ASA 製剤(SASP 製剤を含む)の効果不十分・不耐である中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT3 試験)の成績を以下に示す。主要評価項目である8週時の Mayo スコアによる改善率①は、プラセボ群で20.8%(21/101例)、本剤群で45.1%(46/102例)であった。Mayo スコアによる改善率①を目的変数、投与群及び割付因子(本登録時における Mayo スコア、副腎皮質ホルモン製剤(経口剤、注射剤、局所製剤)・抗 TNF α 抗体製剤・免疫療法剤治療の有無、寛解導入療法開始日から本登録日までの期間)を説明変数としたロジスティック回帰分析(主効果モデル)を行った結果、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比は3.30(両側95%信頼区間:1.73~6.29)であり、両群間に有意な差を認めた($p=0.0003$, Wald χ^2 検定)。副次評価項目である8週時の Mayo スコアによる改善率(AJM300/ET3 試験及び AJM300/CT2 試験にて主要評価項目として用いた評価項目)、粘膜寛解率、粘膜治癒率、血便消失率においてもプラセボ群と本剤群との間に有意差が認められ(χ^2 検定: Mayo スコアによる改善率; $p<0.0001$, 粘膜寛解率; $p<0.0001$, 粘膜治癒率; $p=0.0057$, 累積血便消失率; $p=0.0037$)、本剤の有効性が示された。安全性につき、有害事象の発現率、治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率の検討により、本剤の忍容性は良好であることが示された。以上、本剤の効能又は効果を「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)」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 過去の治療において、5-アミノサリチル酸製剤による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。
- 5.2 本剤は維持療法のために投与しないこと。本剤の進行性多巣性白質脳症(PML)発現リスクを考慮し、臨床試験では維持療法について検討していない。[7.2、11.1.1、17.1.1 参照]

(解説)

5-ASA 製剤(SASP 製剤を含む)の効果不十分・不耐である中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT3 試験)において、本剤の寛解導入効果が検証された。

他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブ(遺伝子組換え)投与による進行性多巣性白質脳症(以下、PML)発現リスクに関しては3つのリスク・ファクターが既に特定されているが、中でもナタリズマブ(遺伝子組換え)の継続投与期間(特に2年を超える治療)が最も重要と考えられている^{7~9)}。本剤のPMLリスクを完全に否定できない現状において、ナタリズマブ(遺伝子組換え)のPML発現情報を考慮し、本剤の維持効果は検討していない。本剤による治療終了後の維持療法は、5-ASA 製剤による治療あるいは本剤による治療開始前の治療などを行う。

以上、効能又は効果に関連する注意を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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960mgを1日3回食後経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験(AJM300/CP4)で、本剤 240、480、960 mg/回の 1 日 3 回食後反復投与(6 日間)の忍容性は良好であることが示された。血漿中カロテグラスト濃度のトラフ値、及びリンパ球数変化率のトラフ値は 480 mg/回よりも 960 mg/回でより高値を示し、かつ 960 mg/回の 1 日 3 回食後反復投与においてのみ 1 日 24 時間の薬理作用の持続性が得られる可能性が示された。

5-ASA 製剤(SASP 製剤を含む)又は副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐である中等度活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験を 2 回に分け(AJM300/ET2 及び AJM300/ET3)、AJM300/ET2 試験では本剤 480 mg/回を、AJM300/ET3 試験では本剤 960 mg/回を、それぞれ 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討した。2 つの試験成績を比較するために、AJM300/ET3 試験の主要評価項目と同定義である Mayo スコアによる改善率を用いて、AJM300/ET2 試験の再解析を行った結果、両試験におけるプラセボ効果の違いはあるものの、本剤 480 mg/回群での改善率は本剤 960 mg/回群の改善率に比べて明らかに低値であり、活動期潰瘍性大腸炎に対する寛解導入療法としての本剤の至適用量は 480 mg/回ではなく 960 mg/回の 1 日 3 回投与であると考えられた。

5-ASA 製剤(SASP 製剤を含む)の効果不十分・不耐である中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT3)において、主要評価項目である 8 週時の Mayo スコアによる改善率①について、本剤 960 mg/回群ではプラセボ群に対して有意な改善が認められ($p=0.0003$ 、Wald χ^2 検定)、本剤の有効性が示された。また、安全性について、有害事象の発現率、治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率は両群で同様の結果であり、本剤の忍容性は良好であることが示された。

以上のことから、本剤の用法及び用量を「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。」と設定した。(「V.5.臨床成績」を参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 8 週間投与しても臨床症状や内視鏡所見等による改善効果が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。

7.2 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブ(遺伝子組換え)において PML の発現が報告されている。本剤の PML 発現リスクを低減するため、投与期間は 6 ヶ月までとし、6 ヶ月以内に寛解に至った場合はその時点で投与を終了すること。また、本剤による治療を再度行う場合には、投与終了から 8 週間以上あけること。[5.2、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

本剤の国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT3)試験の結果及び他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブ(遺伝子組換え)の情報より、本剤の治療効果の判定と投与継続を検討する時点、最大投与期間及び再投与する際の休薬期間を設定した。

本剤の第Ⅲ相試験(AJM300/CT3 試験)では、8 週時の主要評価項目において、プラセボに対する優越性が確認された。また、8 週投与で粘膜治癒に至らなかった場合にさらに最大 24 週まで継続投与を可能とし、本剤の継続投与による治療効果が認められ、忍容性と安全性も許容し得るものと考えられた。

本剤の PML 発現リスクを完全には否定できない現状においては、1 回あたりの投与期間を最長 6 ヶ月と制限し、投与開始 8 週以降に継続投与を許容とした場合でも、「血便サブスコアが 0 点に至った場合」又は「粘膜治癒に至った場合」には投与終了とした。1 回あたりの投与期間として最長 6 ヶ月を超えて投与したときの本剤の安全性及び有効性は確立していない。

ナタリズマブ(遺伝子組換え)の投与において、末梢血中リンパ球増加作用消失後、髄液中の CD4/CD8 比が回復するまでに 2 ヶ月を要するとの報告¹⁰⁾を踏まえて、本剤を再投与する際に 8 週間の休薬期間を設けた。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分 (試験番号)	対象	被験薬、対照薬、用法・用量 (記載がある場合を除き経口投与)	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
国内第 I 相試験 (AJM-101)	健康成人男性 (日本人) 32 例	被験薬(本剤): 40、80、160、320 mg 対照薬(プラセボ)	—	◎	◎	プラセボ対照二重盲検、 クロスオーバー(80 mg のみ)、 単回(80 mg は合計 2 回)
国内第 I 相試験 (AJM-102)	健康成人男性 (日本人) 12 例	被験薬(本剤): 320 mg×3/日 対照薬(プラセボ)	—	◎	◎	プラセボ対照二重盲検、7 日間
国内第 I 相試験 (AJM300/CP3)	健康成人男性 (日本人) 24 例	被験薬(本剤): 240、480、960 mg 対照薬(プラセボ)	—	◎	◎	プラセボ対照二重盲検クロスオ ーバー、単回(合計 2 回)
国内第 I 相試験 (AJM300/CP4)	健康成人男性 (日本人) 23 例	被験薬(本剤): 240、480、960 mg×3/日 対照薬(プラセボ)	—	◎	◎	プラセボ対照無作為化二重盲 検、7 日間
国内第 I 相試験 (AJM300/CP6)	健康成人男女 (日本人) 48 例	被験薬(本剤): 480、960 mg 対照薬(プラセボ) 陽性対照薬(モキシフロキサシ ン): 400 mg	—	◎	◎	プラセボ対照実薬対照無作為 化二重盲検クロスオーバー、単 回(合計 4 回)
国内マスバランス 試験 (AJM300-CP9)	健康成人男性 (日本人) 18 例	被験薬(¹⁴ C 標識の本剤 PEG 溶 液、本剤): 20 mL(本剤 70 mg、 放射能量は約 1 MBq)	—	◎	◎	非盲検、単回
国内臨床薬理試 験 (AJM300-CP10)	肝機能障害者及 び肝機能正常者 (日本人) 14 例	被験薬(本剤): 960 mg	—	◎	◎	非盲検、単回
国内薬物相互作 用試験(1) (AJM300/CP7)	健康成人男性 (日本人) 88 例	被験薬(本剤): 960 mg×3/日 被相互作用薬(ミダゾラム経口投 与): 5 mg 被相互作用薬(プレドニゾロン): 5 mg 被相互作用薬(アトルバスタチ ン): 10 mg 被相互作用薬(ミダゾラム静脈内 投与): 0.017 mg/kg	—	◎	◎	無作為化非盲検、 本剤: 14 日間、被相互作用薬: 単回(合計 5 回)
国内薬物相互作 用試験(2) (AJM300/CP8)	健康成人男性 (日本人) 20 例	被験薬(本剤): 960 mg 相互作用薬(リファンピシン): 600 mg	—	◎	◎	無作為化非盲検、 本剤: 単回、相互作用薬: 単回 (合計 2 回)
国内第 II 相試験 (AJM300/ET2)	活動期潰瘍性大 腸炎患者(日本 人) 46 例	被験薬(本剤): 480 mg×3/日 対照薬(プラセボ)	◎	◎	—	無作為化二重盲検、8 週間
国内第 II 相試験 (AJM300/ET3)	活動期潰瘍性大 腸炎患者(日本 人) 102 例	被験薬(本剤): 960 mg×3/日 対照薬(プラセボ)	◎	◎	—	プラセボ対照無作為化二重盲 検、8 週間
国内第 III 相試験 (AJM300/CT2)	活動期潰瘍性大 腸炎患者(日本 人) 165 例	被験薬(本剤): 960 mg×3/日 対照薬(プラセボ)	◎	◎	◎	初回投与期: プラセボ対照無 作為化二重盲検、8 週間 再投与期: 無対照、8 週間 継続投与移行時: 最大 24 週 間

国内第Ⅲ相試験 (AJM300/CT3)	活動期潰瘍性大腸炎患者(日本人)203例	被験薬(本剤): 960 mg×3/日 対照薬(プラセボ)	◎	◎	—	初回投与期:プラセボ対照無作為化二重盲検、8週間 再投与期:無対照、8週間 継続投与移行時:最大24週間
-------------------------	----------------------	-------------------------------------	---	---	---	--

◎:評価資料 ○:参考資料 —:非検討もしくは評価対象とせず

注意:本剤の効能又は効果は「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)」である。

注意:本剤の用法及び用量は「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。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

国内第Ⅰ相試験(AJM300/CP3)で、日本人健康成人男性24例を対象とし、本剤を空腹時及び食後に単回経口投与した結果、240、480、960 mgの用量における忍容性は良好であった¹¹⁾。また、本剤240、480、960 mgを1日3回6日間反復投与した国内第Ⅰ相試験(AJM300/CP4試験)の結果でも忍容性は良好であった¹²⁾。

注意:本剤の用法及び用量は「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。」である。

2) 薬力学試験

国内第Ⅰ相試験(AJM300/CP4)で、日本人健康成人男性23例を対象とし、本剤240、480及び960 mgを1日3回食後に6日間反復経口投与したところ、10日目(反復投与6日目)のリンパ球数の変化率(投与前日の同時刻のリンパ球数を基準)は、プラセボ群に比し、本剤240 mg群で2～15時間、本剤480 mg群で2～15時間、本剤960 mg群で0～21時間で増加が認められ、トラフに相当する11日目(反復投与7日目)の0時間でのリンパ球数の変化率は、本剤960 mg群のみで有意な増加が認められた($p=0.0141$, t 検定)¹²⁾。

注意:本剤の用法及び用量は「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。」である。

3) QT/QTc 評価試験

国内第Ⅰ相試験(AJM300/CP6)で、日本人健康成人男女48例を対象とし、本剤480 mg及び960 mgを投与した際のQT/QTc間隔に及ぼす影響について、モキシフロキサシン(MFLX)を陽性対照薬として検討した結果、本剤480 mg及び960 mgの用量でQTcF間隔の延長は認められなかった。また、本剤及び活性代謝物のカロテグラストの血漿中薬物濃度の上昇に伴う $\Delta\Delta$ QTc間隔及び $\Delta\Delta$ QT間隔の延長は認められなかった¹³⁾。

注意:本剤の用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

国内前期第Ⅱ相試験(AJM300/ET2¹⁴⁾、AJM300/ET3¹⁵⁾

臨床試験	AJM300/ET2 試験	AJM300/ET3 試験
目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 480 mg を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の有効性、安全性について探索的に検討する。	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 960 mg を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の有効性、安全性について探索的に検討する。
試験デザイン	無作為化二重盲検多施設共同試験	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験
対象	活動期潰瘍性大腸炎患者	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Mayo スコアが 6～10 点の中等症の潰瘍性大腸炎患者 (P.15 参照) ・ 粘膜所見サブスコアが 2 点以上かつ血便サブスコアが 1 点以上の患者 ・ 経口の 5-ASA 製剤 (SASP 製剤を含む) 又は副腎皮質ホルモン製剤が効果不十分又は不耐の患者 (P.16 参照) ・ 年齢: 20 歳以上 65 歳未満 (同意取得時) 等 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下記の薬物療法を、以下に示す期間内に実施した患者 5-ASA 製剤 (注腸剤): 適格性確認日前 2 週間 SASP 製剤 (坐剤): 適格性確認日前 2 週間 副腎皮質ホルモン製剤 (注腸剤、坐剤、痔疾患治療剤): 適格性確認日前 2 週間 副腎皮質ホルモン製剤 (注射剤; 静注、動注): 適格性確認日前 4 週間 ・ 直腸炎型の潰瘍性大腸炎患者 等 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下記の薬物療法を、以下に示す期間内に実施した患者 5-ASA 製剤 (注腸剤): 適格性確認日前 4 週間 SASP 製剤 (坐剤): 適格性確認日前 4 週間 副腎皮質ホルモン製剤 (注射剤; 静注・動注、注腸剤、坐剤、痔疾患治療剤): 適格性確認日前 4 週間 ・ 直腸炎型の潰瘍性大腸炎患者 等
試験方法	本剤 480 mg 又はプラセボを、1 日 3 回、1 回 4 錠を食後に 8 週間経口投与する。	本剤 960 mg 又はプラセボを、1 日 3 回、1 回 8 錠を食後に 8 週間経口投与する。
患者数	FAS、安全性解析対象集団: 本剤 480 mg 群 31 例、プラセボ群 15 例 (合計 46 例) PPS: 本剤 480 mg 群 27 例、プラセボ群 9 例 (合計 36 例)	FAS、安全性解析対象集団: 本剤 960 mg 群 51 例、プラセボ群 51 例 (合計 102 例)
結果	<p>主要評価項目である 8 週における Mayo スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) (PPS) は、本剤 480 mg 群 -2.3 ± 2.5、プラセボ群 -2.6 ± 2.8 であり、いずれの投与群でも 0 週と比較して有意な低下が認められた (本剤 480 mg 群: $p < 0.0001$、プラセボ群: $p = 0.0268$、対応のある t 検定)。</p> <p>副作用は本剤 480 mg 群のみ 16.1% (5/31 例) に認められ、内訳はサイトメガロウイルス感染、口腔咽頭痛、潰瘍性大腸炎、そう痒症、遺尿、胸痛、血中アミラーゼ増加、白血球数増加各 3.2% (1/31 例) であり、うち潰瘍性大腸炎 (原疾患の悪化) が重篤な有害事象であった。</p>	<p>主要評価項目である 8 週の Mayo スコアによる改善率 (FAS) は、本剤 960 mg 群 62.7% (32/51 例)、プラセボ群 25.5% (13/51 例) であり、本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差 (両側 95% 信頼区間) は 37.3% (18.1～52.8%) で、両群間に有意差が認められた (ロジスティック回帰モデルによる解析、$p = 0.0002$、Wald χ^2 検定)。</p> <p>副作用は、本剤 960 mg 群 21.6% (11/51 例)、プラセボ群で 7.8% (4/51 例) に認められ、本剤 960 mg 群で認められたのは悪心、アミラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加各 3.9% (2/51 例) 等であった。重篤な有害事象は認められなかった。</p>
結論	AJM300/ET3 試験での主要評価項目の Mayo スコアによる改善率を用いて AJM300/ET2 試験を再解析した結果、本剤 480 mg 群 (48.4%) は本剤 960 mg 群 (62.7%) と比較して低かったことから、活動期潰瘍性大腸炎に対する寛解導入療法としての本剤の至適用量は 1 回 960 mg の 1 日 3 回投与であると考えられた。	

注意: 本剤の効能又は効果は「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り)」である。

注意: 本剤の用法及び用量は「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。」である。

Mayo スコアによる改善率: 以下の 2 つの条件を満たす患者の割合

- ・ 0 週の Mayo スコアと比較して 30% 以上減少かつ 3 点以上減少
- ・ 血便サブスコアが 0 週と比較して 1 点以上減少又は 1 点以下

<参考①> 国内第Ⅱ相試験(AJM300/ET2、AJM300/ET3)及び国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT2、AJM300/CT3)で用いた潰瘍性大腸炎の臨床的病態活動度の評価指標: Mayo スコア

項目	スコア
排便回数サブスコア*1	0 正常回数
	1 正常回数より1から2回/日多い
	2 正常回数より3から4回/日多い
	3 正常回数より5回/日以上多い
血便サブスコア*2	0 血便なし
	1 排便時の半数以下でわずかに血液が付着(縞状)する
	2 ほとんどの排便時に明らかな血液の混入が見られる
	3 大部分が血液である
粘膜所見サブスコア*3	0 正常又は非活動性所見
	1 軽症(発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱*4)
	2 中等症(著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱*5、びらん)
	3 重症(自然出血、潰瘍)
医師による全般的評価サブスコア*6	0 正常
	1 軽症
	2 中等症
	3 重症

*1: 調査した3日間の平均値(小数点以下第一位を四捨五入)を「正常回数」と比較し、スコア化した。

*2: 調査した3日間のうち最も重度な日の血便の状態をスコア化した。

*3: 治験薬投与前の大腸内視鏡検査実施時に直腸及びS状結腸のそれぞれの部位(S、Rs、Ra、Rb)のうち、もともと活動性が高度な評価部位を特定し、その粘膜所見をスコア化した。治験薬投与後は、治験薬投与前と同一部位を評価対象としてスコア化した(AJM300/ET2試験では治験薬投与前及び投与後のそれぞれでもともと活動性が高度な評価部位をスコア化した)。

*4: AJM300/ET2試験では、軽度の易出血性とした。

*5: AJM300/ET2試験では、易出血性とした。

*6: 他の3つのサブスコア及び問診結果を参考にスコア化した。

Mayo スコアから粘膜所見サブスコアを除いた3つのサブスコアより構成される部分的 Mayo スコアも評価指標に用いた。

<参考②>国内第Ⅱ相試験(AJM300/ET2、AJM300/ET3)及び国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT2、AJM300/CT3)における5-ASA製剤並びに副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分又は不耐の定義

	AJM300/ET2 試験	AJM300/ET3 試験	AJM300/CT2 試験	AJM300/CT3 試験
5-ASA製剤 (SASP製剤を含む) 効果不十分	経口の5-ASA製剤を下記用量で2週間以上継続服用しても改善がみられない ・メサラジン製剤:2.25 g/日 ・SASP製剤:3.0 g/日以上	経口の5-ASA製剤を下記用量で4週間以上用法・用量変更なく継続服用しても効果不十分(今回の活動期に経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない) ・メサラジン製剤:4.0 g/日 ・アサコール錠:3.6 g/日 ・SASP製剤:4 g/日以上	経口の5-ASA製剤を下記用量で4週間以上用法・用量変更なく継続服用しても効果不十分(今回の活動期に経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない) ・メサラジン製剤:4.0 g以上/日 ・アサコール錠:3.6 g以上/日 ・SASP製剤:4.0 g以上/日	経口の5-ASA製剤を下記用量で4週間以上用法・用量変更なく継続服用しても効果不十分 ・ペンタサ錠、顆粒:4.0 g以上/日 ・アサコール錠:3.6 g以上/日 ・リアルダ錠:4.8 g以上/日 ・SASP製剤:4.0 g以上/日
副腎皮質ホルモン製剤 効果不十分 (用量はプレドニゾロン換算量値)	経口の副腎皮質ホルモン製剤 30~40 mg/日を2週間以上継続服用しても改善がみられない	経口の副腎皮質ホルモン製剤 30~40 mg/日を2週間以上用法・用量変更なく継続服用しても効果不十分(経口の5-ASA製剤を併用している場合は、4週間以上用法・用量を変更していない)	経口の副腎皮質ホルモン製剤について少なくとも以下のいずれかを満たす ・20~40 mg/日を2週間以上、用量変更なく継続服用しても効果不十分 ・過去5年以内に20 mg以上/日で2週間以上、用量変更なく継続服用しても効果不十分	—
5-ASA製剤 (SASP製剤を含む) 不耐	副作用発現等により経口の5-ASA製剤の服薬困難(今回の活動期に経口の副腎皮質ホルモン製剤を服薬していない)	副作用発現等により治療に十分な量の経口の5-ASA製剤を服用困難で、4週間以上用法・用量を変更していない(今回の活動期に経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない)	経口の5-ASA製剤に対し不耐の状態にある(今回の活動期に経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない)	副作用発現等により治療に十分な量の経口の5-ASA製剤 (5-ASA製剤効果不十分の項で規定した用量)を服薬できない
副腎皮質ホルモン製剤 不耐	副作用発現等により経口の副腎皮質ホルモン製剤の服薬困難(2週間以上は経口の5-ASA製剤の用法・用量を変更していない)	副作用発現等により治療に十分な量の経口副腎皮質ホルモン製剤を服用困難で、2週間以上用法・用量を変更していない(経口の5-ASA製剤を併用している場合は、4週間以上用法・用量を変更していない)	副腎皮質ホルモン製剤に対し不耐の状態にある	—

注意: 本剤の効能又は効果は「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)」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT2)¹⁶⁾

【試験の概要】

目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により本剤 1 回あたり 960 mg を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の本剤の有効性について検証するとともに、安全性及び血漿中薬物濃度を検討する。8 週間の投与により改善効果がみられたが、寛解又は粘膜治癒に至らなかった被験者に対し、最大 24 週間経口投与した際の有効性及び安全性についても探索的に検討する。また、投与終了後の既存療法への移行状況及び再燃状況を調査する。 さらに、8 週間の投与により改善がみられた被験者に対し、再度本剤による寛解導入療法を行い、間歇投与時の安全性について検討する。 加えて、本剤投与期間中及び投与終了後 2 年間における PML 発現状況を調査する。
試験デザイン	初回投与期: プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験 再投与期: 無対照多施設共同単群試験
対象	活動期潰瘍性大腸炎患者
試験方法	《初回投与期》 1 回あたり本剤 960 mg 又はプラセボを 1 日 3 回食後に経口投与する。服用錠数は 1 回あたり 8 錠、投与期間は 8 週間とし、8 週評価日前日の朝食後までの服用とする(検証期)。なお、継続投与の投与期間は最大で 24 週までとし、部分的 Mayo スコアによる寛解に達した時点で投与完了とする。24 週まで投与を継続した場合は 24 週評価日前日の朝食後までの服用とする(継続期)。 《再投与期》 再投与は前回治験薬投与終了から 8 週間以上の休薬期間を経た後に実施することとする。再投与期において用いる治験薬は本剤 960 mg のみとし、投与量、投与方法及び投与期間は初回投与期と同様とする。
患者数	FAS、安全性解析対象集団: 本剤 960 mg 群 106 例、プラセボ群 59 例(合計 165 例) PPS: 本剤 960 mg 群 92 例、プラセボ群 46 例(合計 138 例) 本剤投与回数ごと: 0 回(初回投与期プラセボ群) 59 例、1 回 121 例、2 回 40 例
主要評価項目	Mayo スコアによる改善率(初回投与期、8 週): 以下の 2 つの条件を満たす被験者の割合 - 0 週の Mayo スコアと比較して 30%以上減少かつ 3 点以上減少 - 血便サブスコアが 0 週と比較して 1 点以上減少又は 1 点以下
安全性評価項目	・有害事象: 「中枢性の神経症状」を重要な有害事象とする。 ・臨床検査値、バイタルサイン ・治験薬投与開始後の中枢性の神経症状発現状況 評価項目の一つとして「治験薬投与開始後の中枢性の神経症状発現状況」を設ける。各被験者に対して、治験薬投与終了から 104 週間、26 週間ごとに中枢性の神経症状の有無を調査し、PML の発現状況を確認する。 など
主な解析方法	主要評価項目(主解析): 解析対象集団を FAS とし、Mayo スコアによる改善率(初回投与期、8 週)を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析(主効果モデル)を行う。プラセボ投与群と比較し、本剤 960 mg 投与群が有意に改善した場合、本剤の有効性が検証されたと判断する。

試験結果	<p>有効性の概要 主要評価項目(主解析) Mayo スコアによる改善率(初回投与期、8 週)を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析(主効果モデル)の結果、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値(両側 95% 信頼区間)は 1.71(0.89~3.29)で有意差は認められなかった(p=0.1092、Wald χ^2 検定)。割付因子で調整しない Mayo スコアによる改善率は、プラセボ群 49.2%(29/59 例)、本剤群 61.3%(65/106 例)で、本剤群のプラセボ群に対する差の推定値(両側 95% 信頼区間)は 12.2%(-3.5%~27.3%)であり、有意差は認められなかった。</p> <p>安全性の概要 初回投与期の検証期、継続期、全期間において、治験薬との因果関係ありの有害事象(副作用)の発現率は、本剤群でそれぞれ 18.9%(20/106 例)、16.1%(5/31 例)及び 23.6%(25/106 例)、プラセボ群でそれぞれ 15.3%(9/59 例)、11.8%(2/17 例)及び 15.3%(9/59 例)であった。 再投与期における副作用の発現率は、1 回目の再投与期で 30.0%(15/50 例)、2 回目の再投与期で 15.0%(3/20 例)であった。 死亡に至った副作用は、いずれの投与期においても両群ともに認められなかった。 重篤な副作用は、検証期に、本剤群で視神経脊髄炎スペクトラム障害が 1 例 0.9%(1/106 例)認められた。検証期以外には重篤な副作用は認められなかった。 投与中止に至った副作用の発現率は、検証期では本剤群 2.8%(3/106 例)、プラセボ群 0.0%(0/59 例)、初回投与期の全期間(検証期と継続期)では本剤群 2.8%(3/106 例)、プラセボ群 1.7%(1/59 例)、1 回目の再投与期では 2.0%(1/50 例)であった。</p> <p>重要な有害事象(中枢性の神経症状) 本治験では、潜在的な PML 発症リスクを考慮し、「中枢性の神経症状」を重要な有害事象として定義した。 本治験で認められた重要な有害事象は、本剤群の初回投与期検証期に認められた重篤な副作用の視神経脊髄炎スペクトラム障害のみであり、各投与期後の非投与期を含めて、本治験で PML は認められなかった。</p> <p>投与期間 ①初回投与期 投与期間は検証期で本剤群 53.9±8.6[2, 63]日(平均値±標準偏差[最小値、最大値]、以下同様)、プラセボ群 51.2±12.3[7, 63]日、継続期に移行した症例で本剤群 103.7±30.6 [71, 168]日、プラセボ群 114.5±42.3 [62, 173]日であった。 ②再投与期 各再投与期の全期間(8 週投与期と継続期)での本剤の投与期間は、再投与期 1 回目が 74.2±39.3 [24, 174]日、再投与期 2 回目が 75.9±44.8[1, 175]日、再投与期 3 回目が 91.8±39.8 [56, 147]日、再投与期 4 回目が 116.0 日(例数 1 例)であった。 ③累積 累積投与期間は、プラセボ錠のみを投与された被験者も集計対象とした。初回投与期及び再投与期を通じた本剤の累積投与期間の最大値は 490 日、中央値は 56.0 日、分布は 0 日が 44 例(26.7%)、1~56 日が 42 例(25.5%)、57~112 日が 37 例(22.4%)、113~168 日が 21 例(12.7%)、169~336 日が 17 例(10.3%)及び 337 日以上が 4 例(2.4%)であった。</p>
------	---

注意:本剤の効能又は効果は「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り)」である。

【試験の概要】

目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 960 mg 又はプラセボを 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討する。また最大 24 週間経口投与した際の有効性及び安全性についても探索的に検討する。さらに、投与終了後の既存療法への移行状況及び再燃状況を調査し、治験薬の投与終了時点で改善がみられた患者に対し、再度本剤による寛解導入療法を行い、間歇投与時の安全性について検討する。本剤投与期間中及び投与終了後 2 年間における PML 発現状況を調査する。
試験デザイン	初回投与期: プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験 再投与期: 無対照多施設共同単群試験
対象	経口の 5-ASA 製剤 (SASP 製剤を含む) による治療を行っても効果不十分又は不耐の活動期潰瘍性大腸炎患者
主な登録基準	<p>《初回投与期》</p> <ul style="list-style-type: none"> 病態活動性スコアに関する以下の基準のすべてを満たす中等症の潰瘍性大腸炎患者 <ul style="list-style-type: none"> Mayo スコア: 6~10 点 粘膜所見サブスコア: 2 点以上かつ血便サブスコア: 1 点以上 経口の 5-ASA 製剤 (SASP 製剤を含む) による治療を行っても効果不十分又は不耐の患者 (P.16 参照) 年齢: 16 歳以上 75 歳未満 (同意取得時) 等 <p>《再投与期》</p> <ul style="list-style-type: none"> 初回投与期において 8 週間の投与を完了した患者 初回投与期における治験薬投与終了時点において、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> Mayo スコア による改善① 部分的 Mayo スコア による改善 (継続期移行例の場合のみ) 粘膜所見サブスコア: 0 点 血便サブスコア: 0 点 (継続期移行例の場合のみ) 等
主な除外基準	<p>《初回投与期、再投与期》</p> <ul style="list-style-type: none"> 広範囲な粘膜の脱落又は深掘れ潰瘍が認められる患者 経口の副腎皮質ホルモン製剤に対し依存性を呈する患者 高度な大腸の狭窄を有する、又は高度な大腸狭窄による症状が疑われる患者 白血球数が 3000/μL 以下を示す患者 抗 HIV-1、2 抗体が陽性の患者 臨床的に感染性腸炎 (クロストリジウム感染、サイトメガロウイルス感染症等を含む) の合併が疑われる患者 (初回投与期のみ) 重篤な心疾患、腎障害 (血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上)、肝障害 (総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上又は AST もしくは ALT が 100 IU/L 以上) の状態にある患者 等
試験方法	<p>《初回投与期》</p> <p>プラセボ 8 錠を 1 日 3 回 2 週間食後に経口投与する (事前観察期)。 本剤 120 mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 3 回、1 回 8 錠を食後に 8 週間経口投与 (検証期)、8 週以降 24 週まで投与する (継続期)。12 週以降は規定の来院日ごとに継続投与可否判定を実施し、以下のいずれかに該当した時点で投与中止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「粘膜所見サブスコア」が 0 点に達した時点 (大腸内視鏡検査を実施した場合) 「血便サブスコア」が 0 点に達した時点 部分的 Mayo スコアによる改善の基準から逸脱した時点 <p>《再投与期》</p> <p>前回の投与終了から 8 週間以上の休薬期間を経た後、本剤 120 mg 錠を 1 日 3 回、1 回 8 錠を食後に経口投与する (初回投与期と同様の投与方法及び投与期間)。12 週以降は規定の来院日ごとに継続投与可否判定を実施し、以下のいずれかに該当した時点で投与中止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「血便サブスコア」が 0 点に達した時点 部分的 Mayo スコアによる改善の基準から逸脱した時点

患者数	FAS、安全性解析対象集団:本剤 960 mg 群 102 例、プラセボ群 101 例(合計 203 例) PPS:本剤 960 mg 群 85 例、プラセボ群 83 例(合計 168 例) 本剤投与回数ごと:0 回 101 例、1 回 114 例、2 回 26 例
主要評価項目	Mayo スコアによる改善率①(初回投与期、8 週):以下の 3 つの条件を満たす患者の割合 <ul style="list-style-type: none"> - 0 週の Mayo スコアと比較して 30%以上減少かつ 3 点以上減少 - 血便サブスコアが 0 週と比較して 1 点以上減少又は 1 点以下 - 粘膜所見サブスコアが 1 点以下
副次評価項目	<p>《初回投与期》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Mayo スコアによる改善率:以下の 2 つの条件を満たす患者の割合 <ul style="list-style-type: none"> - 0 週の Mayo スコアと比較して 30%以上減少かつ 3 点以上減少 - 血便サブスコアが 0 週と比較して 1 点以上減少又は 1 点以下 ・ Mayo スコアによる寛解率:以下の 2 つの条件を満たす患者の割合 <ul style="list-style-type: none"> - Mayo スコアが 2 点以下 - 全てのサブスコアが 1 点以下 ・ Mayo スコアの推移 ・ 粘膜寛解率:Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 点以下の患者の割合 ・ 粘膜治癒率:Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 0 点の患者の割合 ・ 血便消失率*:Mayo スコアの血便サブスコアが 0 点の患者の割合 ・ 部分的 Mayo スコアによる累積改善率*:以下の 2 つの条件を満たす患者の割合 <ul style="list-style-type: none"> - 各投与期 0 週の部分的 Mayo スコアと比較して 25%以上減少かつ 2 点以上減少 - 血便サブスコアが各投与期 0 週と比較して 1 点以上減少又は 1 以下 ・ 部分的 Mayo スコアによる累積寛解率*:以下の 2 つの条件を満たす患者の割合 <ul style="list-style-type: none"> - 部分的 Mayo スコアが 2 点以下 - 全てのサブスコアが 1 点以下 ・ 症状寛解率:血便サブスコアと排便回数サブスコアの合計が 1 点以下の患者の割合 ・ 寛解導入治療累積完了率:以下のいずれかを満たす患者の割合 <ul style="list-style-type: none"> - 粘膜所見サブスコアが 0 点 - 血便サブスコアが 0 点(12~24 週) ・ 寛解導入治療完了までの期間 等 <p>《非投与期》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 部分的 Mayo スコアによる累積再燃率*:以下の 3 つの条件を満たす患者の割合 <ul style="list-style-type: none"> - 部分的 Mayo スコアが直近の治験薬投与終了時から 3 点以上上昇 - 血便サブスコアが 1 点以上 - 担当医師による潰瘍性大腸炎のための治療の追加又は変更 ・ 部分的 Mayo スコアによる再燃までの期間* 等 <p style="text-align: right;">*:本剤投与回数ごとの解析を含む</p>
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等

解析方法	<p>FASを解析対象集団とし、主要評価項目は Mayo スコアによる改善率①を目的変数、投与群及び割付因子(ベースラインにおける Mayo スコア(6 点以上 7 点以下、8 点以上 10 点以下)、ステロイド、抗 TNF-α 抗体製剤、免疫療法剤治療の有無及び寛解導入療法開始日から本登録日までの期間(4 週未満、4 週以上))を説明変数としたロジスティック回帰分析(主効果モデル)を行う。</p> <p>初回投与期の副次評価項目である Mayo スコアによる改善率、Mayo スコアによる寛解率、粘膜寛解率、粘膜治癒率、血便消失率、部分的 Mayo スコアによる累積改善率、部分的 Mayo スコアによる累積寛解率、症状寛解率、寛解導入治療累積完了率は、投与群ごとに評価時点までに一度でも解析項目を達成した例数を集計し、割合及びその両側 95%信頼区間を算出した。本剤 960 mg 群とプラセボ群との群間差及び差の両側 95%信頼区間を算出した。なお、血便消失率は投与群ごと及び評価時点ごとについても算出した。寛解導入治療完了までの期間は、投与群ごとに解析対象症例数、イベント(寛解導入治療完了例)数、打ち切り数を求め、投与群ごとに Kaplan-Meier 法による推定、群間の Log-rank 検定を実施した。</p> <p>Mayo スコアの推移、Mayo スコア各サブスコアの推移、部分的 Mayo スコアの推移、便中カルプロテクチン値の推移及び末梢血中の白血球分画数の推移は、評価時点ごとに各群の要約統計量、平均値の両側 95%信頼区間並びに本剤 960 mg 群とプラセボ群との群間差及び差の両側 95%信頼区間を算出した。再投与時の副次評価項目の解析については、各患者での初回投与期及び再投与期のうち、本剤が投与された期の数を本剤の投与回数と定義し、評価時点、本剤の投与回数ごとに解析項目の要約統計量及びその 95%信頼区間を算出した。</p> <p>初回投与期直後及び投与回数ごとの非投与期の解析は、P.25 に示すサブグループで解析した。</p> <p>初回投与期及び再投与期での治験薬投与開始後の欠測値(単調な欠測)は、治験薬投与後でかつ同一症例の中止時の値又は欠測前の最後の値にて LOCF により補完した。非単調な欠測は補完しなかった。非投与期の単調な欠測は、同一症例の中止時の値又は欠測前の最後の値(治験薬投与終了時を含む)にて LOCF により補完した。初回投与期、再投与期及び前回の非投与期の値による補完はしなかった。非単調な欠測は補完しなかった。</p>
------	--

【患者背景(FAS)】

項目	本剤 960 mg 群 (n=102)	プラセボ群 (n=101)	
性別(男性)、例数(%)	64(62.7)	59(58.4)	
年齢(平均値±標準偏差)、歳	44.0±14.2	42.8±13.3	
罹病期間(平均値±標準偏差)、年	6.544±5.459	5.742±5.703	
5-ASA 製剤効果不十分、例数(%)	95(93.1)	93(92.1)	
原疾患の再燃、例数(%)	95(93.1)	99(98.0)	
原疾患の罹患部位による分類、例数(%)	全大腸炎型	39(38.2)	38(37.6)
	左側大腸炎型	48(47.1)	49(48.5)
	直腸炎型	15(14.7)	14(13.9)
本登録時の Mayo スコア、平均値±標準偏差	7.7±1.4	7.9±1.3	
本登録時の Mayo スコア、例数(%)	6 以上 7 以下	43(42.2)	42(41.6)
	8 以上 10 以下	59(57.8)	59(58.4)
今回の活動期における 5-ASA 製剤*(経口剤、局所製剤)、副腎皮質ホルモン製剤(経口剤、注射剤、局所製剤)、抗 TNF- α 抗体製剤、免疫療法剤治療の有無、例数(%) *:SASP 製剤を含む	5-ASA 製剤*(経口剤)治療あり	98(96.1)	95(94.1)
	5-ASA 製剤*(局所製剤)治療あり	31(30.4)	19(18.8)
	副腎皮質ホルモン製剤(経口剤)治療あり	7(6.9)	8(7.9)
	副腎皮質ホルモン製剤(注射剤)治療あり	0	0
	副腎皮質ホルモン製剤(局所製剤)治療あり	25(24.5)	24(23.8)
	抗 TNF- α 抗体製剤治療あり	0	1(1.0)
アザチオプリン/6-メルカプトプリン治療あり	5(4.9)	2(2.0)	
今回の活動期における寛解導入療法開始から本登録日までの期間が 4 週未満、例数(%)	30(29.4)	36(35.6)	

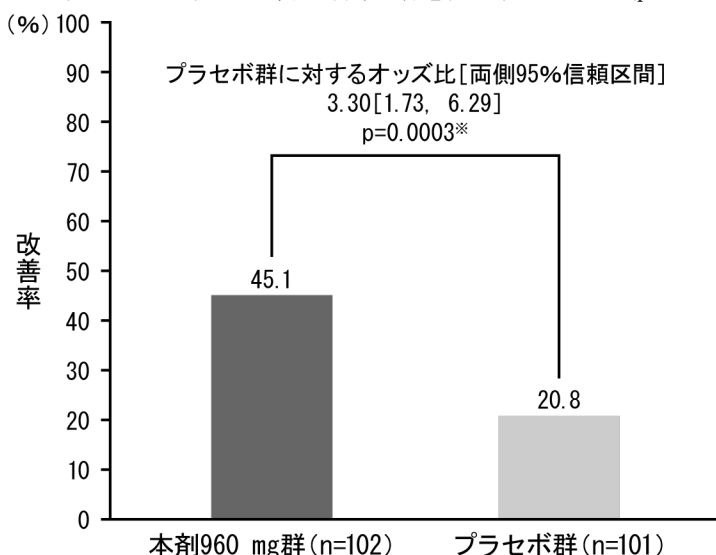
【主要評価項目】

《初回投与期》

＜主解析＞

- Mayo スコアによる改善率①(FAS、8 週)

Mayo スコアによる改善率①は、8 週で本剤 960 mg 群 45.1% (46/102 例)、プラセボ群 20.8% (21/101 例) であった。Mayo スコアによる 8 週時の改善率①を目的変数とし、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析(主効果モデル)における本剤 960 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比(両側 95% 信頼区間)は 3.30(1.73~6.29)であり、両群間に有意差が認められた(p=0.0003、Wald χ^2 検定)。



※: Mayo スコアによる改善率①を目的変数とし、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析 (Wald χ^2 検定)

図 V-1. Mayo スコアによる改善率①(初回投与期、8 週) (FAS)

＜副解析＞

- Mayo スコアによる改善率①(FAS、24 週)

Mayo スコアによる改善率①(累積値)は、24 週で本剤 960 mg 群 49.0% (50/102 例)、プラセボ群 22.8% (23/101 例) で、本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差(両側 95% 信頼区間)は 26.2% (13.1%~38.1%) であり、24 週の評価時点においても両群間に有意差が認められた(24 週:p<0.0001、 χ^2 検定)。

表 V-1. Mayo スコアによる改善率①(FAS)

評価時点	投与群	解析対象 症例数	改善 症例	改善率 (%)	95% 信頼区間	960 mg 群のプラセボ群に対する比較	
						改善率の差	差の 95% 信頼区間
8 週	プラセボ群	101	21	20.8	14.0~29.7	-	-
	960 mg 群	102	46	45.1	35.8~54.8	24.3	11.4~36.1
24 週 (累積値)	プラセボ群	101	23	22.8	15.7~31.9	-	-
	960 mg 群	102	50	49.0	39.5~58.6	26.2	13.1~38.1

【副次評価項目】

《初回投与期》

- ① Mayo スコアによる改善率(FAS、8 週、24 週)

Mayo スコアによる改善率(累積値)は、8 週で本剤 960 mg 群 52.0% (53/102 例)、プラセボ群 23.8% (24/101 例)、24 週で本剤 960 mg 群 59.8% (61/102 例)、プラセボ群 30.7% (31/101 例) で、本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差(両側 95% 信頼区間)は、8 週で 28.2% (14.9%~40.1%)、24 週で 29.1% (15.5%~41.2%) であり、いずれの評価時点でも両群間に有意差が認められた(p<0.0001、 χ^2 検定)。

表 V-2. Mayo スコアによる改善率 (FAS)

評価時点	投与群	解析対象症例数	改善症例	改善率 (%)	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ ² 検定	
						改善率の差	差の95%信頼区間	統計量	p 値
8 週	プラセボ群	101	24	23.8	16.5~32.9	-	-	-	-
	960 mg 群	102	53	52.0	42.4~61.4	28.2	14.9~40.1	17.14	p<0.0001
24 週	プラセボ群	101	31	30.7	22.5~40.3	-	-	-	-
	960 mg 群	102	61	59.8	50.1~68.8	29.1	15.5~41.2	17.35	p<0.0001

② Mayo スコアによる寛解率 (FAS、8 週、24 週)

Mayo スコアによる寛解率 (累積値) は、8 週で本剤 960 mg 群 22.5% (23/102 例)、プラセボ群 13.9% (14/101 例)、24 週で本剤 960 mg 群 30.4% (31/102 例)、プラセボ群 18.8% (19/101 例) で、本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差 (両側 95% 信頼区間) は、8 週で 8.7% (-2.0%~19.2%)、24 週で 11.6% (-0.3%~23.1%) であり、いずれの評価時点でも両群間に有意差は認められなかった。

表 V-3. Mayo スコアによる寛解率 (FAS)

評価時点	投与群	解析対象症例数	寛解症例	寛解率 (%)	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ ² 検定	
						寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量	p 値
8 週	プラセボ群	101	14	13.9	8.4~21.9	-	-	-	-
	960 mg 群	102	23	22.5	15.5~31.6	8.7	-2.0~19.2	2.57	p=0.1089
24 週	プラセボ群	101	19	18.8	12.4~27.5	-	-	-	-
	960 mg 群	102	31	30.4	22.3~39.9	11.6	-0.3~23.1	3.67	p=0.0555

③ Mayo スコアの推移 (FAS、8 週、24 週)

Mayo スコアの推移 (平均値±標準偏差) は、本剤 960 mg 群で 0 週 7.7±1.4、8 週 5.0±2.9、24 週 4.8±3.1、プラセボ群で 0 週 7.9±1.3、8 週 6.6±2.7、24 週 6.4±3.0 であった。本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差 (両側 95% 信頼区間) は 8 週で -1.65 (-2.44~-0.87)、24 週で -1.62 (-2.47~-0.77) で、いずれの評価時点で両群間に有意差が認められた (8 週: p<0.0001、24 週: p=0.0002、t 検定)。

表 V-4. Mayo スコアの推移 (FAS)

投与群		プラセボ群	960 mg 群
0 週	例数	101	102
	平均値	7.9	7.7
	標準偏差	1.3	1.4
	下側 95% 信頼区間	7.6	7.5
	上側 95% 信頼区間	8.1	8.0
8 週	例数	101	101
	平均値	6.6	5.0
	標準偏差	2.7	2.9
	下側 95% 信頼区間	6.1	4.4
	上側 95% 信頼区間	7.2	5.5
24 週	例数	101	102
	平均値	6.4	4.8
	標準偏差	3.0	3.1
	下側 95% 信頼区間	5.8	4.2
	上側 95% 信頼区間	7.0	5.4

プラセボ群の平均値の差及び 95% 信頼区間			t 検定
評価時期	平均値	95% 信頼区間	p 値
8 週	-1.65	-2.44~-0.87	p<0.0001
24 週	-1.62	-2.47~-0.77	p=0.0002

④粘膜寛解率(8週、24週)

粘膜寛解率(累積値)は、8週で本剤960mg群54.9%(56/102例)、プラセボ群26.7%(27/101例)、24週で本剤960mg群54.9%(56/102例)、プラセボ群27.7%(28/101例)で、本剤960mg群のプラセボ群に対する差(両側95%信頼区間)は8週で28.2%(14.7%~40.2%)、24週で27.2%(13.7%~39.3%)であり、いずれの評価時点でも両群間に有意差が認められた($p < 0.0001$ 、 χ^2 検定)。

表V-5. 粘膜寛解率

評価時点	投与群	解析対象症例数	粘膜寛解症例	粘膜寛解率(%)	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2 検定	
						粘膜寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	27	26.7	19.1~36.1	-	-	-	-
	960mg群	102	56	54.9	45.2~64.2	28.2	14.7~40.2	16.66	$p < 0.0001$
24週	プラセボ群	101	28	27.7	19.9~37.1	-	-	-	-
	960mg群	102	56	54.9	45.2~64.2	27.2	13.7~39.3	15.45	$p < 0.0001$

⑤粘膜治癒率(FAS、8週、24週)

粘膜治癒率(累積値)は、8週で本剤960mg群13.7%(14/102例)、プラセボ群3.0%(3/101例)、24週で本剤960mg群15.7%(16/102例)、プラセボ群6.9%(7/101例)で、本剤960mg群のプラセボ群に対する差(両側95%信頼区間)は8週で10.8%(3.1%~19.0%)、24週で8.8%(-0.1%~17.8%)であり、いずれの評価時点でも両群間に有意差が認められた(8週: $p = 0.0057$ 、24週: $p = 0.0491$ 、 χ^2 検定)。

表V-6. 粘膜治癒率(FAS)

評価時点	投与群	解析対象症例数	粘膜治癒症例	粘膜治癒率(%)	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2 検定	
						粘膜治癒率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	3	3.0	1.0~8.4	-	-	-	-
	960mg群	102	14	13.7	8.4~21.7	10.8	3.1~19.0	7.65	$p = 0.0057$
24週	プラセボ群	101	7	6.9	3.4~13.6	-	-	-	-
	960mg群	102	16	15.7	9.9~24.0	8.8	-0.1~17.8	3.87	$p = 0.0491$

⑥血便消失率(FAS)

累積血便消失率は、本剤960mg群及びプラセボ群はそれぞれ、8週で44.1%(45/102例)及び24.8%(25/101例)、12週で55.9%(57/102例)及び27.7%(28/101例)、16週で55.9%(57/102例)及び29.7%(30/101例)、20週で55.9%(57/102例)及び29.7%(30/101例)、24週で56.9%(58/102例)及び30.7%(31/101例)で、本剤960mg群のプラセボ群に対する差(両側95%信頼区間)は表V-7の通りで、いずれの評価時点でも両群間に有意差が認められた。

表V-7. 累積血便消失率(FAS)

評価時点	投与群	解析対象症例数	累積血便消失症例	累積血便消失率(%)	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2 検定	
						累積血便消失率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	25	24.8	17.4~34.0	-	-	-	-
	960mg群	102	45	44.1	34.9~53.8	19.4	6.3~31.5	8.42	$p = 0.0037$
12週	プラセボ群	101	28	27.7	19.9~37.1	-	-	-	-
	960mg群	102	57	55.9	46.2~65.1	28.2	14.7~40.3	16.53	$p < 0.0001$
16週	プラセボ群	101	30	29.7	21.7~39.2	-	-	-	-
	960mg群	102	57	55.9	46.2~65.1	26.2	12.6~38.4	14.20	$p = 0.0002$
20週	プラセボ群	101	30	29.7	21.7~39.2	-	-	-	-
	960mg群	102	57	55.9	46.2~65.1	26.2	12.6~38.4	14.20	$p = 0.0002$
24週	プラセボ群	101	31	30.7	22.5~40.3	-	-	-	-
	960mg群	102	58	56.9	47.2~66.1	26.2	12.6~38.5	14.12	$p = 0.0002$

[投与回数ごと]投与回数 0 回(初回投与期プラセボ群)、1 回及び 2 回の順で累積血便消失率は、それぞれ 8 週で 24.8%(25/101 例)、45.6%(52/114 例)及び 46.2%(12/26 例)、24 週で 30.7%(31/101 例)、57.9%(66/114 例)及び 53.8%(14/26 例)であり、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比していずれの評価時点でも高い傾向を示した。

⑦部分的 Mayo スコアによる累積改善率(FAS)

部分的 Mayo スコアによる累積改善率は、本剤 960 mg 群及びプラセボ群はそれぞれ、2 週で 29.4%(30/102 例)及び 12.9%(13/101 例)、4 週で 52.9%(54/102 例)及び 25.7%(26/101 例)、8 週で 62.7%(64/102 例)及び 37.6%(38/101 例)、12 週以降 24 週まで、69.6%(71/102 例)及び 40.6%(41/101 例)で、本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差(両側 95%信頼区間)は表 V-8 の通りで、いずれの評価時点でも両群間に有意差が認められた。

表 V-8. 部分的 Mayo スコアによる累積改善率(FAS)

評価時点	投与群	解析対象症例数	累積改善症例	累積改善率(%)	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2 検定		8 週以降の各評価時点における投与例数
						累積改善率の差	差の 95%信頼区間	統計量	p 値	
2 週	プラセボ群	101	13	12.9	7.7~20.8	-	-	-	-	85
	960 mg 群	102	30	29.4	21.4~38.9	16.5	5.3~27.3	8.32	p=0.0039	
4 週	プラセボ群	101	26	25.7	18.2~35.0	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	54	52.9	43.3~62.3	27.2	13.8~39.2	15.72	p<0.0001	
8 週	プラセボ群	101	38	37.6	28.8~47.4	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	64	62.7	53.1~71.5	25.1	11.4~37.6	12.81	p=0.0003	
12 週	プラセボ群	101	41	40.6	31.5~50.3	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	71	69.6	60.1~77.7	29.0	15.4~41.2	17.27	p<0.0001	
16 週	プラセボ群	101	41	40.6	31.5~50.3	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	71	69.6	60.1~77.7	29.0	15.4~41.2	17.27	p<0.0001	
20 週	プラセボ群	101	41	40.6	31.5~50.3	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	71	69.6	60.1~77.7	29.0	15.4~41.2	17.27	p<0.0001	
24 週	プラセボ群	101	41	40.6	31.5~50.3	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	71	69.6	60.1~77.7	29.0	15.4~41.2	17.27	p<0.0001	

[投与回数ごと]投与回数 0 回(初回投与期プラセボ群)、1 回及び 2 回の順で部分的 Mayo スコアによる累積改善率は、それぞれ 8 週で 34.7%(35/101 例)、64.9%(74/114 例)及び 73.1%(19/26 例)、24 週で 38.6%(39/101 例)、71.1%(81/114 例)及び 73.1%(19/26 例)であり、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比していずれの評価時点でも高い傾向を示した。

⑧部分的 Mayo スコアによる累積寛解率(FAS)

部分的 Mayo スコアによる累積寛解率は、本剤 960 mg 群及びプラセボ群はそれぞれ、2 週で 10.8%(11/102 例)及び 5.0%(5/101 例)、4 週で 31.4%(32/102 例)及び 12.9%(13/101 例)、8 週で 43.1%(44/102 例)及び 22.8%(23/101 例)、12 週で 49.0%(50/102 例)及び 28.7%(29/101 例)、16 週以降 24 週まで 49.0%(50/102 例)及び 29.7%(30/101 例)で、本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差(両側 95%信頼区間)は表 V-9 の通りで、4 週以降の評価時点で両群間に有意差が認められた。

表 V-9. 部分的 Mayo スコアによる累積寛解率 (FAS)

評価時点	投与群	解析対象症例数	累積寛解症例	累積寛解率 (%)	95% 信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ ² 検定		8 週以降の各評価時点における投与例数
						累積寛解率の差	差の 95% 信頼区間	統計量	p 値	
2 週	プラセボ群	101	5	5.0	2.1~11.1	-	-	-	-	85 91 50 52 10 4 3 3 3 2
	960 mg 群	102	11	10.8	6.1~18.3	5.8	-1.9~13.8	2.38	p=0.1230	
4 週	プラセボ群	101	13	12.9	7.7~20.8	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	32	31.4	23.2~40.9	18.5	7.1~29.4	10.07	p=0.0015	
8 週	プラセボ群	101	23	22.8	15.7~31.9	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	44	43.1	33.9~52.8	20.4	7.4~32.4	9.52	p=0.0020	
12 週	プラセボ群	101	29	28.7	20.8~38.2	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	50	49.0	39.5~58.6	20.3	6.9~32.7	8.80	p=0.0030	
16 週	プラセボ群	101	30	29.7	21.7~39.2	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	50	49.0	39.5~58.6	19.3	5.9~31.8	7.93	p=0.0049	
20 週	プラセボ群	101	30	29.7	21.7~39.2	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	50	49.0	39.5~58.6	19.3	5.9~31.8	7.93	p=0.0049	
24 週	プラセボ群	101	30	29.7	21.7~39.2	-	-	-	-	
	960 mg 群	102	50	49.0	39.5~58.6	19.3	5.9~31.8	7.93	p=0.0049	

[投与回数ごと] 投与回数 0 回 (初回投与期プラセボ群)、1 回及び 2 回の順で部分的 Mayo スコアによる累積寛解率は、それぞれ 8 週で 22.8% (23/101 例)、46.5% (53/114 例) 及び 42.3% (11/26 例)、24 週で 29.7% (30/101 例)、52.6% (61/114 例) 及び 46.2% (12/26 例) であり、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比していずれの評価時点でも高い傾向を示した。

⑨ 症状寛解率 (FAS)

症状寛解率は、本剤 960 mg 群及びプラセボ群はそれぞれ、8 週で 41.2% (42/102 例) 及び 21.8% (22/101 例)、12 週で 50.0% (51/102 例) 及び 26.7% (27/101 例)、16 週以降 24 週まで 50.0% (51/102 例) 及び 28.7% (29/101 例) で、本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差 (両側 95% 信頼区間) は表 V-10 の通りで、いずれの評価時点でも両群間に有意差が認められた。

表 V-10. 症状寛解率 (FAS)

評価時点	投与群	解析対象症例数	症状寛解症例	症状寛解率 (%)	95% 信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ ² 検定	
						症状寛解率の差	差の 95% 信頼区間	統計量	p 値
8 週	プラセボ群	101	22	21.8	14.8~30.8	-	-	-	-
	960 mg 群	102	42	41.2	32.1~50.9	19.4	6.6~31.3	8.84	p=0.0029
12 週	プラセボ群	101	27	26.7	19.1~36.1	-	-	-	-
	960 mg 群	102	51	50.0	40.5~59.5	23.3	9.9~35.5	11.61	p=0.0007
16 週	プラセボ群	101	29	28.7	20.8~38.2	-	-	-	-
	960 mg 群	102	51	50.0	40.5~59.5	21.3	7.9~33.7	9.63	p=0.0019
20 週	プラセボ群	101	29	28.7	20.8~38.2	-	-	-	-
	960 mg 群	102	51	50.0	40.5~59.5	21.3	7.9~33.7	9.63	p=0.0019
24 週	プラセボ群	101	29	28.7	20.8~38.2	-	-	-	-
	960 mg 群	102	51	50.0	40.5~59.5	21.3	7.9~33.7	9.63	p=0.0019

⑩ 寛解導入治療累積完了率 (FAS)

寛解導入治療累積完了率は、本剤 960 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ、8 週で 13.7% (14/102 例)、3.0% (3/101 例)、12 週で 47.1% (48/102 例) 及び 18.8% (19/101 例)、16 週、20 週で 47.1% (48/102 例) 及び 22.8% (23/101 例)、24 週で 48.0% (49/102 例) 及び 23.8% (24/101 例) で、本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差 (両側 95% 信頼区間) は表 V-11 の通りで、いずれの評価時点でも両群間に有意差が認められた。

表 V-11. 寛解導入治療累積完了率 (FAS)

評価時点	投与群	解析対象症例数	寛解導入治療完了例	寛解導入治療完了率 (%)	95% 信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2 検定	
						寛解導入治療完了率の差	差の95%信頼区間	統計量	p 値
8 週	プラセボ群	101	3	3.0	1.0~8.4	-	-	-	-
	960 mg 群	102	14	13.7	8.4~21.7	10.8	3.1~19.0	7.65	p=0.0057
12 週	プラセボ群	101	19	18.8	12.4~27.5	-	-	-	-
	960 mg 群	102	48	47.1	37.7~56.7	28.2	15.4~39.8	18.31	p<0.0001
16 週	プラセボ群	101	23	22.8	15.7~31.9	-	-	-	-
	960 mg 群	102	48	47.1	37.7~56.7	24.3	11.2~36.2	13.16	p=0.0003
20 週	プラセボ群	101	23	22.8	15.7~31.9	-	-	-	-
	960 mg 群	102	48	47.1	37.7~56.7	24.3	11.2~36.2	13.16	p=0.0003
24 週	プラセボ群	101	24	23.8	16.5~32.9	-	-	-	-
	960 mg 群	102	49	48.0	38.6~57.6	24.3	11.1~36.3	12.99	p=0.0003

⑪寛解導入治療完了までの期間 (FAS)

寛解導入治療完了までの期間中央値は、本剤 960 mg 群で 99.0 日、プラセボ群で 113.0 日であった (p<0.0001、Log-rank 検定)。

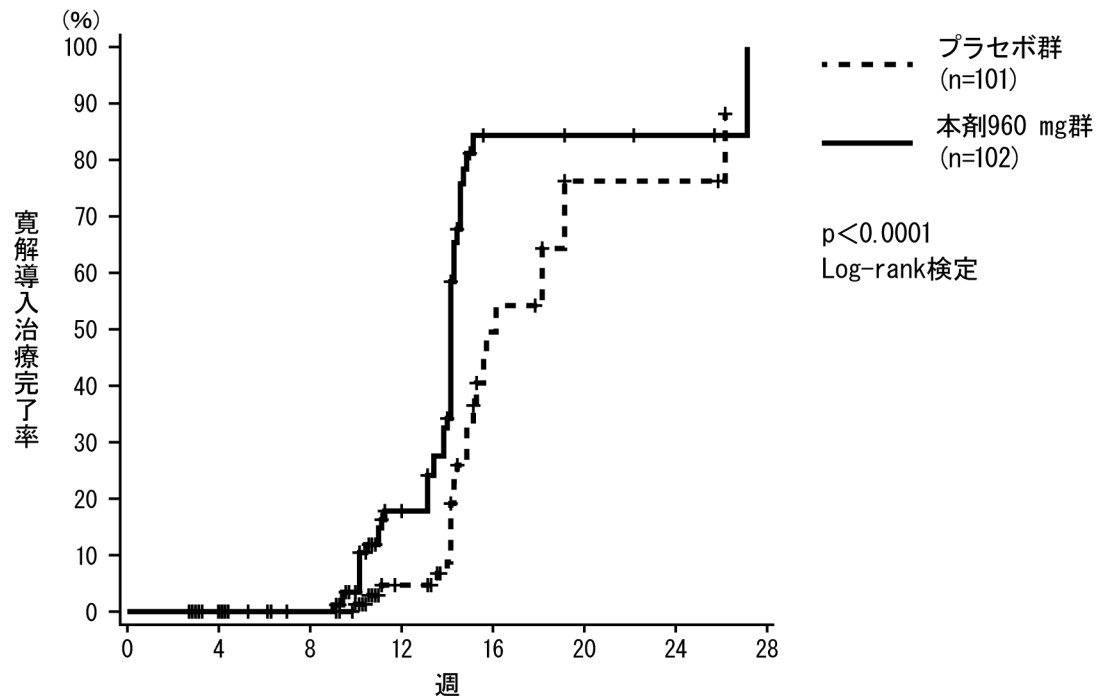


図 V-2. 寛解導入治療完了までの期間 (FAS)

《非投与期》

初回投与期直後及び投与回数ごとの非投与期で解析したサブグループは以下の通りであった。

サブグループ	対象
初回投与期直後	① 治験薬投与終了時に粘膜治癒した症例
	② 治験薬投与終了時に血便サブスコアが 0 点の症例
	③ 8 週時に Mayo スコアによる改善①を達成かつ治験薬投与終了時に粘膜治癒した症例
	④ 8 週時に Mayo スコアによる改善①を達成かつ治験薬投与終了時に血便サブスコアが 0 点の症例
	⑤ 寛解導入治療完了した症例
	⑥ 8 週時に Mayo スコアによる改善①を達成した症例
投与回数ごと	⑦ 直前の再投与期に寛解導入治療完了した症例
	⑧ 直前の再投与期の治験薬投与終了時に血便サブスコアが 0 点の症例

①部分的 Mayo スコアによる累積再燃率

[初回投与期直後]

- ・サブグループ①では、本剤 960 mg 群が治験薬投与終了後 8 週で 0%、52 週で 25.0% (4/16 例)、プラセボ群が治験薬投与終了後 4~26 週で 14.3% (1/7 例)であった。本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差(両側 95%信頼区間)は治験薬投与終了後 8 週で-14.3% (-51.3%~8.3%)、52 週で-3.6% (-42.1%~28.3%)であり、いずれの評価時点も両群間に有意差は認められなかった($p>0.05$ 、 χ^2 検定)。サブグループ③についても同様の傾向であった。
- ・サブグループ②では本剤 960 mg 群及びプラセボ群はそれぞれ、治験薬投与終了後 8 週で 17.8% (8/45 例)及び 13.6% (3/22 例)、52 週で 48.9% (22/45 例)及び 31.8% (7/22 例)であった。本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差(両側 95%信頼区間)は治験薬投与終了後 8 週で 4.1% (-17.3%~20.3%)、52 週で 17.1% (-8.0%~38.0%)であり、いずれの評価時点も両群間に有意差は認められなかった($p>0.05$ 、 χ^2 検定)。サブグループ④についても同様の傾向であった。
- ・サブグループ⑤では、本剤 960 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ治験薬投与終了後 8 週で 16.3% (8/49 例)及び 12.5% (3/24 例)、52 週で 46.9% (23/49 例)及び 29.2% (7/24 例)であった。本剤 960 mg 群のプラセボ群に対する差(両側 95%信頼区間)は治験薬投与終了後 8 週で 3.8% (-16.3%~18.9%)、52 週で 17.8% (-6.2%~37.5%)であり、いずれの評価時点も両群間に有意差は認められなかった($p>0.05$ 、 χ^2 検定)。サブグループ⑥についても同様の傾向であった。
- ・本剤 960 mg 群での初回投与期直後の非投与期の部分的 Mayo スコアによる累積再燃率について、治験薬投与終了時に粘膜治癒した症例(サブグループ①及び③)は、治験薬投与終了時に血便サブスコアが 0 点の症例(サブグループ②及び④)と比較して、低い傾向を示した。

[投与回数ごと]

サブグループ⑦で投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順で、それぞれ治験薬投与終了後 8 週で 12.5% (3/24 例)、14.0% (8/57 例)及び 21.4% (3/14 例)、52 週で 29.2% (7/24 例)、40.4% (23/57 例)及び 42.9% (6/14 例)であった。部分的 Mayo スコアによる累積再燃率は、投与回数ごとで違いは認められなかった。サブグループ⑧についても同様の傾向であった。

②部分的 Mayo スコアによる再燃までの期間

[初回投与期直後]

部分的 Mayo スコア による再燃までの期間中央値は、本剤 960 mg 群でサブグループ①から⑥の順に、それぞれ推定不能、290.0 日、推定不能、297.0 日、297.0 日、推定不能、プラセボ群でいずれのサブグループでも推定不能であった。

[投与回数ごと]

部分的 Mayo スコアによる再燃までの期間中央値は、サブグループ⑦で、投与回数 0 回及び 1 回が推定不能、2 回が 212.0 日であった。サブグループ⑧で、投与回数 0 回が推定不能、1 回が 367.0 日、2 回が 212.0 日であった。

③本剤 960 mg 群における治験薬投与終了後の潰瘍性大腸炎の治療薬投与状況

③-1) 初回投与期直後の非投与期におけるサブグループ①での投与状況

治験薬投与終了 4 週及び 8 週後は 16 例で、経口 5-ASA 製剤 (SASP 製剤を含む) が 100.0% (16/16 例)、整腸剤が 56.3% (9/16 例)投与されていた。

治験薬投与終了 26 週後は 15 例で、経口 5-ASA 製剤 (SASP 製剤を含む) が 100.0% (15/15 例)、整腸剤が 53.3% (8/15 例)、その他が 6.7% (1/15 例)投与されていた。

治験薬投与終了 52 週後は 8 例で、経口 5-ASA 製剤 (SASP 製剤を含む) が 100.0% (8/8 例)、局所 5-ASA 製剤 (SASP 製剤を含む) が 12.5% (1/8 例)、整腸剤が 62.5% (5/8 例)投与されていた。

③-2) 初回投与期直後の非投与期におけるサブグループ②での投与状況

治験薬投与終了4週後は44例で、経口5-ASA製剤(SASP製剤を含む)が97.7%(43/44例)、局所5-ASA製剤(SASP製剤を含む)および副腎皮質ホルモン製剤が2.3%(1/44例)、整腸剤が50.0%(22/44例)、その他が6.7%(1/15例)投与されていた。

治験薬投与終了8週後は41例で、経口5-ASA製剤(SASP製剤を含む)が97.6%(40/41例)、局所5-ASA製剤(SASP製剤を含む)が7.3%(3/41例)、副腎皮質ホルモン製剤が2.4%(1/41例)、整腸剤が48.8%(20/41例)、その他が2.4%(1/41例)投与されていた。

治験薬投与終了26週後は30例で、経口5-ASA製剤(SASP製剤を含む)が96.7%(29/30例)、局所5-ASA製剤(SASP製剤を含む)及び副腎皮質ホルモン製剤が3.3%(1/30例)、整腸剤が56.7%(17/30例)、その他が6.7%(2/30例)投与されていた。

治験薬投与終了52週後は17例で、経口5-ASA製剤(SASP製剤を含む)が94.1%(16/17例)、局所5-ASA製剤(SASP製剤を含む)が5.9%(1/17例)、整腸剤が58.8%(10/17例)、その他が5.9%(1/17例)投与されていた。

【安全性】

• 全副作用及び主な副作用

治験薬と因果関係ありの有害事象(副作用)は、8週まで(検証期)で、本剤960mg群16.7%(17/102例)、プラセボ群13.9%(14/101例)に認められた。主な副作用(発現率2%以上)は、8週までで、本剤960mg群は上咽頭炎、悪心、肝機能異常各2.0%(2/102例)、プラセボ群は上咽頭炎3.0%(3/101例)、発疹2.0%(2/101例)であった。また、継続投与例における8週以降24週まででは、本剤960mg群5.8%(3/52例)、プラセボ群12.0%(6/50例)に副作用が認められた。本剤960mg群では胃腸炎、上咽頭炎、頭痛、鼻出血各1.9%(1/52例)、プラセボ群ではインフルエンザ、上咽頭炎、浮動性めまい、上腹部痛、歯肉痛、そう痒症、血中アルカリホスファターゼ増加各2.0%(1/50例)であった。

本剤投与回数0回で17.8%(18/101例)、1回で15.8%(18/114例)、2回で11.5%(3/26例)に副作用が認められ、いずれかの投与回数で3%以上発現した副作用は、上咽頭炎[投与回数0回4.0%(4/101例)、投与回数1回2.6%(3/114例)、投与回数2回3.8%(1/26例)]、感覚鈍麻[投与回数0回0%、投与回数1回0%、投与回数2回3.8%(1/26例)]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[投与回数0回0%、投与回数1回0%、投与回数2回3.8%(1/26例)]、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加[投与回数0回0%、投与回数1回0%、投与回数2回3.8%(1/26例)]及び尿中蛋白陽性[投与回数0回0%、投与回数1回0%、投与回数2回3.8%(1/26例)]であった。

• 死亡を含む重篤な副作用

死亡例は認められなかった。重篤な副作用は、8週までのプラセボ群のみで認められ、内訳は頭痛、発熱各1.0%(1/101例)であった。いずれの事象も転帰は回復又は軽快が確認された。

• 中枢性の神経症状の発現状況

初回投与期及び再投与期では認められなかった。非投与期において、失神及びジスキネジア各1例が認められた。ジスキネジアを発現した症例は本剤960mg群であったが、治験薬との因果関係なしと判断され、PMLは否定された。

• 投与中止に至った副作用

投与中止に至った副作用は、8週まででのみ認められ、本剤960mg群で薬物過敏症1.0%(1/102例)、プラセボ群で嘔吐1.0%(1/101例)であった。投与回数ごとの中止に至った副作用は、投与回数0回で嘔吐1.0%(1/101例)、投与回数1回で薬物過敏症0.9%(1/114例)が認められた。

• 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査において、本剤960mg群での2週及び4週の白血球数は、本剤960mg群の0週並びにプラセボ群の2週及び4週と比較し増加が認められた。本剤960mg群

の白血球分画の好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数も白血球数と同様に、2週及び4週に増加が認められた。これらの変化は本剤の作用機序に基づくものと考えられた。また、8週間の投与終了の翌日にはその薬理作用は減弱した(表V-12)。

表V-12. 末梢血中のリンパ球数の推移(AJM300/CT3)(FAS)

投与群*		プラセボ群	960 mg群	960 mg群とプラセボ群の平均値の差 及び95%信頼区間		t検定	
				平均値	95%信頼区間	t統計量	p値
0週	例数	101	101	-71.853	-221.696~77.989	-0.95	p=0.3455
	平均値	1706.52	1634.66				
	標準偏差	583.71	492.43				
	下側95%信頼区間	1591.29	1537.45				
	上側95%信頼区間	1821.75	1731.88				
2週	例数	97	101	1067.898	830.655~1305.141	8.88	p<0.0001
	平均値	1666.03	2733.92				
	標準偏差	560.72	1049.58				
	下側95%信頼区間	1553.02	2526.72				
	上側95%信頼区間	1779.04	2941.12				
4週	例数	92	97	1160.956	904.883~1417.029	8.94	p<0.0001
	平均値	1748.50	2909.45				
	標準偏差	546.51	1125.44				
	下側95%信頼区間	1635.32	2682.62				
	上側95%信頼区間	1861.68	3136.28				
8週	例数	83	86	241.770	65.391~418.149	2.71	p=0.0075
	平均値	1716.10	1957.87				
	標準偏差	524.54	629.99				
	下側95%信頼区間	1601.56	1822.80				
	上側95%信頼区間	1830.64	2092.94				
12週	例数	50	52	852.023	548.157~1155.890	5.56	p<0.0001
	平均値	1761.94	2613.97				
	標準偏差	521.32	954.64				
	下側95%信頼区間	1613.79	2348.19				
	上側95%信頼区間	1910.10	2879.74				
16週	例数	10	4	945.235	406.629~1483.841	3.82	p=0.0024
	平均値	1415.09	2360.33				
	標準偏差	269.15	693.59				
	下側95%信頼区間	1222.55	1256.67				
	上側95%信頼区間	1607.63	3463.98				
20週	例数	3	3	940.200	504.837~1375.563	6.00	p=0.0039
	平均値	1184.73	2124.93				
	標準偏差	238.53	129.87				
	下側95%信頼区間	592.18	1802.32				
	上側95%信頼区間	1777.29	2447.54				
24週	例数	3	2	-33.933	-829.992~762.126	-0.14	p=0.9007
	平均値	1179.33	1145.40				
	標準偏差	321.40	136.61				
	下側95%信頼区間	380.94	-82.02				
	上側95%信頼区間	1977.72	2372.82				

(/μL)

* :8週及び24週評価日については、治験薬の服用はその前日の朝食後までとした。それ以外の評価日の場合は、当日の治験薬の服用を可とした

投与回数ごとの血液学的検査及び血液生化学的検査で、白血球数は、投与回数0回と比較し投与回数1回では4週及び12週に、投与回数2回では4週に増加が認められた。白血球各分画の好塩基球数及びリンパ球数は、投与回数0回と比較し投与回数1回では4週、8週及び12週、投与回数2回では4週及び8週に増加が認められた。好酸球数及び単球数は、投与回数0回と比較し投与回数1回では4週及び12週、投与回数2回では4週に増加が認められた。これらの変化は本剤の作用機序に基づくものと考えられた。

- **投与期間**

- ①初回投与期

- 投与期間は検証期で本剤群 51.7±12.2[4、64]日(平均値±標準偏差[最小値、最大値]、以下同様)、プラセボ群 50.6±14.0[5、63]日、継続期に移行した症例で本剤群 87.9±19.2[70、175]日、プラセボ群 93.4±21.7[77、168]日であった。

- ②再投与期

- 各再投与期の全期間(8週投与期と継続期)での本剤の投与期間は、再投与期1回目が72.0±40.9[3、175]日(平均値±標準偏差[最小値、最大値]、以下同様)、再投与期2回目が78.1±39.2[34、162]日であった。

- ③累積

- 初回投与期及び再投与期を通した本剤の累積投与期間の最大値は414日、中央値は77.0日、分布は1～56日が42例(36.8%)、57～112日が48例(42.1%)、113～168日が11例(9.6%)、169～336日が12例(10.5%)及び337日以上が1例(0.9%)であった。

- 2) **安全性試験**

- 該当資料なし

- (5) **患者・病態別試験**

- 該当資料なし

- (6) **治療的使用**

- 1) **使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

- 該当資料なし

- 2) **承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

- 該当しない

- (7) **その他**

- 該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

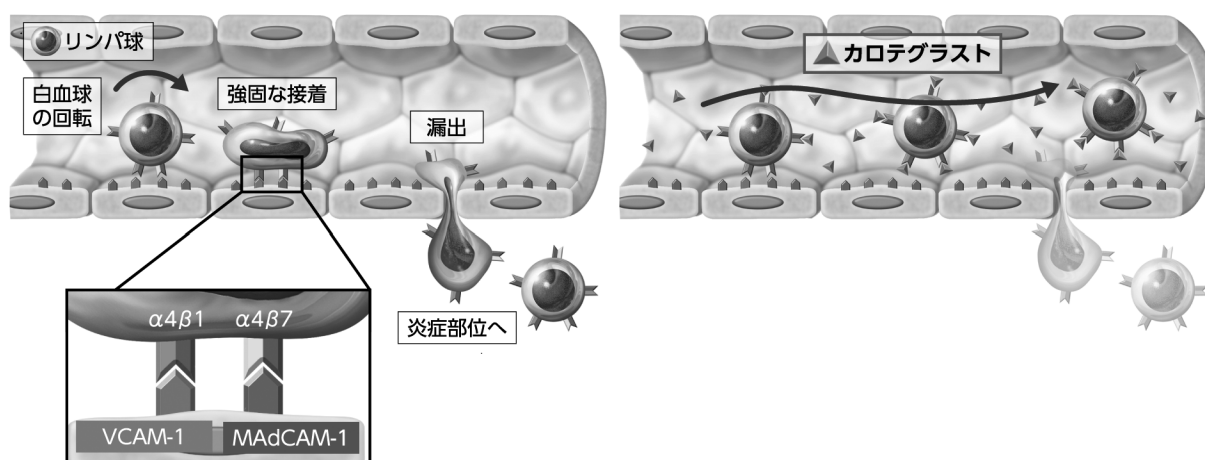
一般名:ベドリズマブ(遺伝子組換え)、ナタリズマブ(遺伝子組換え)

注意:関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

カロテグラストメチルは生体内で活性代謝物であるカロテグラストとなり、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンと VCAM-1 との結合及び $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンと MAdCAM-1 との結合を阻害することによって⁵⁾、T 細胞を含む炎症性細胞の血管内皮細胞への接着及び炎症部位への浸潤を阻害し、抗炎症作用を発揮する。



文献 5)を参考に作図

図VI-1. 本剤による抗炎症作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンに対する親和性

ヒト $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン発現細胞、ヒト $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン発現細胞及びマウス $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン発現細胞を用いて、2 mmol/L の Mn^{2+} 存在下での各インテグリン発現細胞に対する 3H -カロテグラストの解離定数 (K_D 、平均値 \pm 標準誤差) を測定した結果、それぞれ 0.32 ± 0.01 nmol/L、 0.46 ± 0.07 nmol/L 及び 0.20 ± 0.03 nmol/L であった。 3H -カロテグラストは、ヒト $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン、ヒト $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン及びマウス $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンに対して親和性を示した¹⁸⁾。

表VI-1. $\alpha 4$ インテグリンに対するカロテグラストの親和性

動物種	評価系 (インテグリン)	細胞系	K_D (nmol/L)
ヒト	$\alpha 4 \beta 1$	Jurkat	0.32 ± 0.01
	$\alpha 4 \beta 7$	RPMI-8866	0.46 ± 0.07
マウス	$\alpha 4 \beta 7$	TK-1	0.20 ± 0.03

各データは3回の実験の平均値 \pm 標準誤差で示した。

2) $\alpha 4$ インテグリンと接着分子との結合に対する阻害作用

インテグリン発現細胞と対応する接着分子のキメラ蛋白質との固相結合アッセイを用いて、カロテグラストの阻害作用を検討した。

カロテグラストはヒト、ラット及びマウスの $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン発現細胞と VCAM-1/Fc との結合を阻害し、それぞれに対する 50% 阻害濃度 (IC_{50} 値、平均値 \pm 標準誤差) は、 5.8 ± 1.6 nmol/L、 8.5 ± 1.8 nmol/L 及び 0.94 ± 0.33 nmol/L であった。また、カロテグラストはヒト、ラット及びマウス $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン発現細胞と MAdCAM-1/Fc との結合も阻害し、それぞれに対する IC_{50} 値は 1.4 ± 0.3 nmol/L、 4.1 ± 1.2 nmol/L 及び 26 ± 1 nmol/L であった。一方、ヒト $\alpha L \beta 2$ インテグリン発現細胞と ICAM-1/Fc との結合に対する IC_{50} 値は 54000 ± 11000 nmol/L であった¹⁹⁾。

表VI-2. $\alpha 4$ インテグリン発現細胞と接着分子との結合に対するカロテグラストの阻害作用

動物種	評価系 (インテグリン vs リガンド)	細胞系	IC_{50} (nmol/L)
ヒト	$\alpha 4 \beta 1$ vs VCAM-1	Jurkat	5.8 ± 1.6 (3)
	$\alpha 4 \beta 7$ vs MAdCAM-1	RPMI-8866	1.4 ± 0.3 (3)
	$\alpha L \beta 2$ vs ICAM-1	Jurkat	54000 ± 11000 (3)
ラット	$\alpha 4 \beta 1$ vs VCAM-1	RBL-2H3	8.5 ± 1.8 (3)
	$\alpha 4 \beta 7$ vs MAdCAM-1	RBL-1	4.1 ± 1.2 (4)
マウス	$\alpha 4 \beta 1$ vs VCAM-1	L1-2	0.94 ± 0.33 (3)
	$\alpha 4 \beta 7$ vs MAdCAM-1	TK-1	26 ± 1 (3)

各データは平均値 \pm 標準誤差で示した (括弧内の数字は実験回数)。

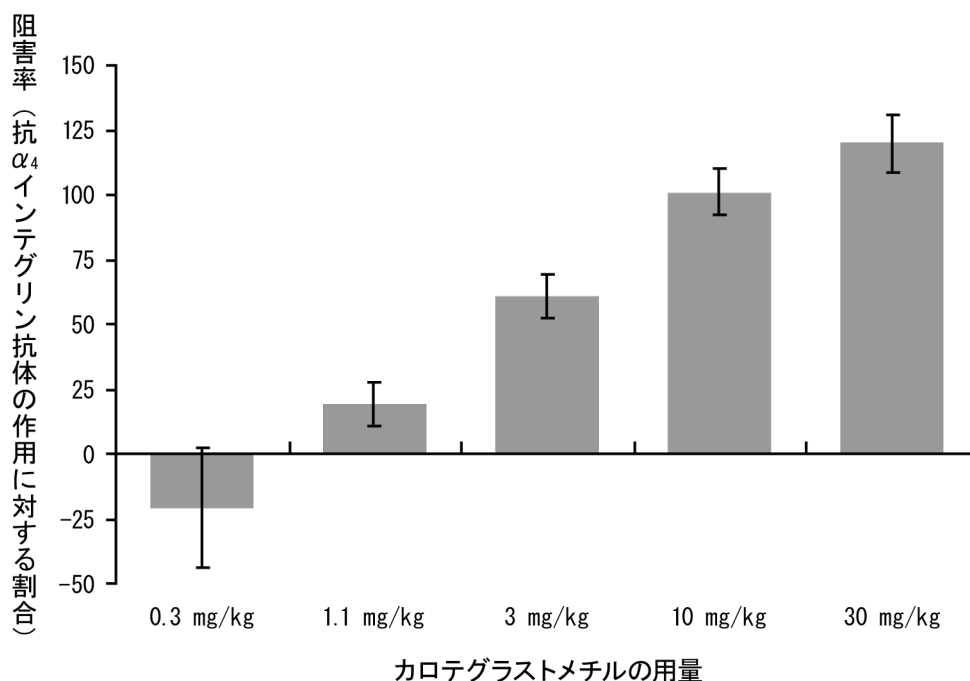
3) リンパ球のホーミングに対する作用 (マウス、ラット)

$\alpha 4$ インテグリンはリンパ球が血管系とリンパ系の 2 つの循環系を行き来する、いわゆるホーミング現象に重要な働きをすることが知られている^{21), 22)}。特に消化管粘膜系リンパ球のホーミング現象は、パイエル板や腸間膜リンパ節といった二次リンパ組織中の血管内皮細胞上に発現する接着分子である MAdCAM-1 にリンパ球表面上に発現している $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンが結合し、血管内皮細胞間隙を通り抜けることにより行われることが報告されている²¹⁾。

BALB/c マウス 4 例又は SD ラット 4~5 例における小腸パイエル板へのリンパ球 (腸間膜リンパ節細胞) のホーミング阻害活性を検討した。PKH26 蛍光色素で標識した腸間膜リンパ節細胞を尾静脈より移入、その 1 時間後に小腸パイエル板に存在する生細胞中の蛍光標識細胞 (移入細胞) の割合を測定した。カロテグラストメチルは移入の 0.5 時間前に経口投与し、抗マウス $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体 (PS/2) 又は抗ラット $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体 (TA-2) を移入細胞に前処理した群を陽性対照群とした²⁰⁾。

<マウス>

カロテグラストメチル 0.3、1.1、3、10 及び 30 mg/kg の用量で検討した結果、小腸パイエル板へホーミングする移入細胞数の割合は、カロテグラストメチルの用量増加に従って低下した。媒体群に対するホーミング細胞数の割合は、3、10 及び 30 mg/kg 群において統計学的に有意な抑制が認められた ($p < 0.05$, Dunnett's test)。次に、媒体群のホーミング阻害活性を 0%、PS/2 前処理群のホーミング阻害活性を 100%として換算したホーミング阻害率を解析した結果、カロテグラストメチルの用量の増加に従ったリンパ球のホーミング阻害活性が認められた(図VI-2)。マウスにおいてリンパ球のホーミング阻害におけるカロテグラストメチルの 50%有効用量 (ED_{50})は 2.5 mg/kg であった²⁰⁾。



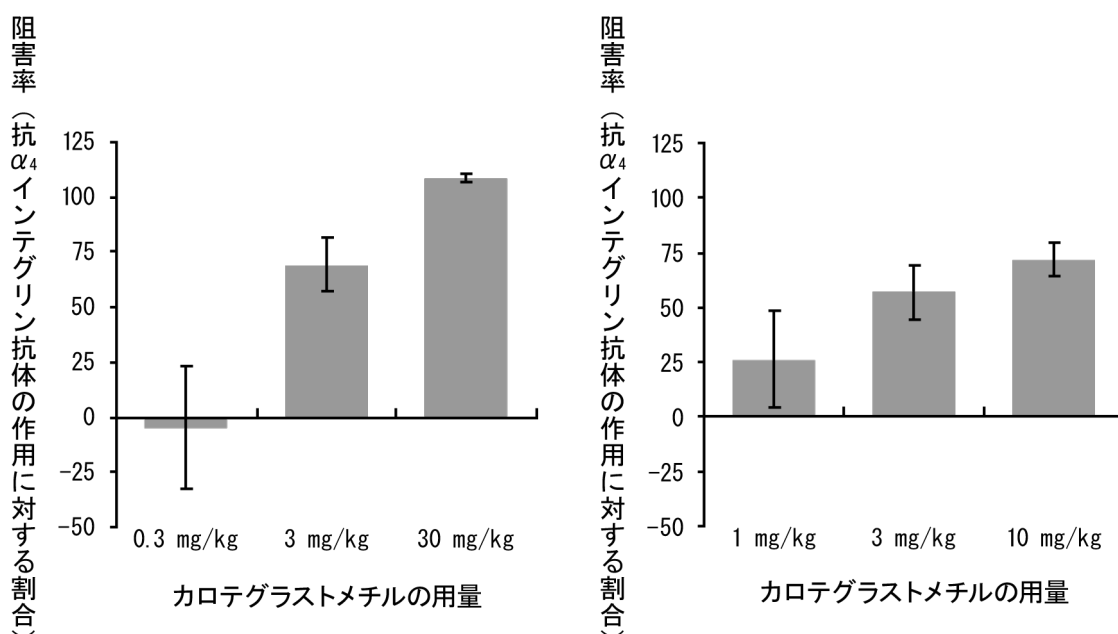
図VI-2. マウス腸間膜リンパ節細胞の小腸パイエル板へのホーミングに対するカロテグラストメチルの作用

媒体群のホーミング阻害活性を 0%、抗マウス $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体 (PS/2) を前処理した群の阻害活性を 100%として換算したホーミング阻害率を表し、各データは平均値±標準誤差 (n=4) で示した。

<ラット>

カロテグラストメチル 0.3、3 及び 30 mg/kg の用量で検討した結果、小腸パイエル板へホーミングする移入細胞数の割合は、カロテグラストメチルの用量増加に従って低下した。媒体群に対するホーミング細胞数の割合は、3 及び 30 mg/kg 群において統計学的に有意な抑制が認められた ($p < 0.05$, Dunnett's test)。さらに、カロテグラストメチル 1、3 及び 10 mg/kg の用量で検討した結果、媒体群に対するホーミング細胞数の割合は、3 及び 10 mg/kg 群において統計学的に有意な抑制が認められた ($p < 0.05$, Dunnett's test)。

次に、媒体群のホーミング阻害活性を 0%、TA-2 前処理群のホーミング阻害活性を 100%として換算したホーミング阻害率を解析した結果、カロテグラストメチルの用量の増加に従ったリンパ球のホーミング阻害活性が認められた(図VI-3)。ラットにおいてリンパ球のホーミング阻害におけるカロテグラストメチルの ED₅₀ は 2.6 mg/kg であった²⁰⁾。



図VI-3. ラット腸間膜リンパ節細胞の小腸パイエル板へのホーミングに対するカロテグラストメチルの作用

媒体群のホーミング阻害活性を 0%、抗ラット α4 インテグリンモノクローナル抗体(TA-2)を前処理した群の阻害活性を 100%として換算したホーミング阻害率を表し、左図のデータは平均値±標準誤差(n=4、3 mg/kg 群は n=5)で示した。右図のデータは平均値±標準誤差(n=5)で示した。

4) 末梢血中リンパ球数に対する作用(マウス、ラット)

$\alpha 4$ インテグリンに対するヒト化抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体ナタリズマブ(遺伝子組換え)のクローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者への投与により、末梢血中リンパ球数が増加することが報告されている²²⁾。さらに、マウス、ラットを始め、数種の動物種で $\alpha 4$ インテグリンに対する抗体を投与した場合、末梢血中の白血球数²³⁾、主にリンパ球数が増加することが報告されている²⁴⁾。この現象は、 $\alpha 4$ インテグリンに対する抗体が前述のホーミング現象を阻害することにより、末梢血リンパ球のリンパ組織系への移行が抑制されるため、結果として末梢血中のリンパ球数が増加するものと想定されている²²⁾。

カロテグラストメチルを BALB/c マウス及び SD ラットに経口投与したときの末梢血中リンパ球数に対する作用を検討した²⁰⁾。

<マウス>

カロテグラストメチルを 0.3、3、30 及び 300 mg/kg の用量で経口投与し、1.5 時間後に採血を行い末梢血中のリンパ球数を測定した結果、カロテグラストメチルの用量増加に従って末梢血中のリンパ球数が増加し、いずれもプラセボ群に対して統計学的に有意なリンパ球数の増加が認められた(図 VI-4)²⁰⁾。

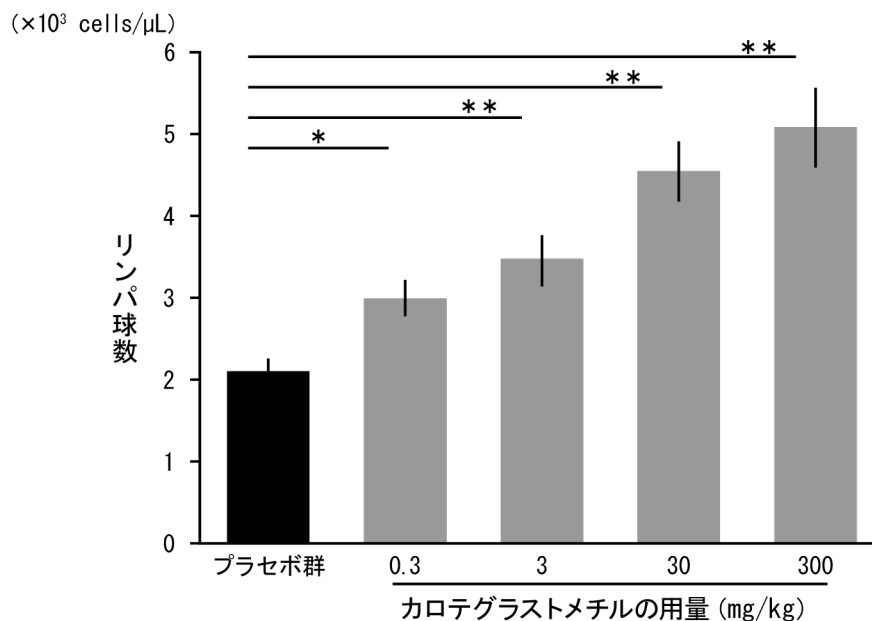


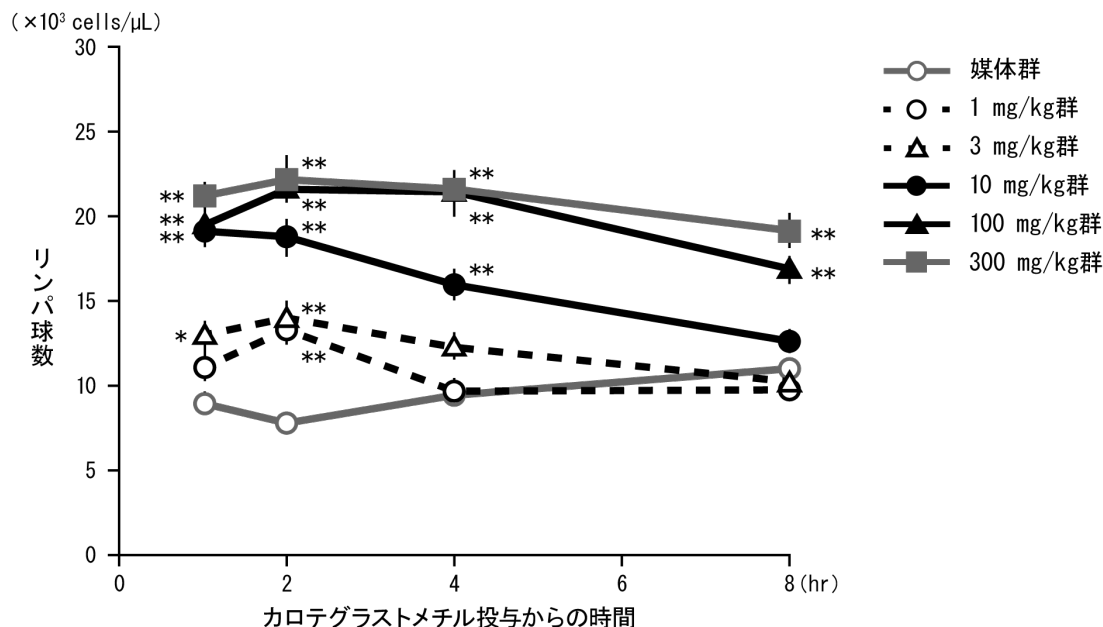
図 VI-4. マウスにおける末梢血中リンパ球数に及ぼすカロテグラストメチルの作用

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs プラセボ群 (Steel test)

データは平均値 ± 標準誤差で示した (n=8)。

<ラット>

カロテグラストメチルを 1、3、10、100 及び 300 mg/kg の用量で経口投与し、1、2、4 及び 8 時間後に採血を行い、末梢血中のリンパ球数を測定した結果、いずれの測定時点においても、カロテグラストメチルの用量増加に従って末梢血中リンパ球数の増加及びリンパ球数増加の持続時間の延長が認められ、リンパ球数増加のピークは投与 2 時間後であることが示唆された(図 VI-5)²⁰⁾。



図VI-5. ラットにおける末梢血中リンパ球数に及ぼすカロテグラストメチルの作用

*: p<0.05, **: p<0.01 vs 媒体群 (Dunnett's test)

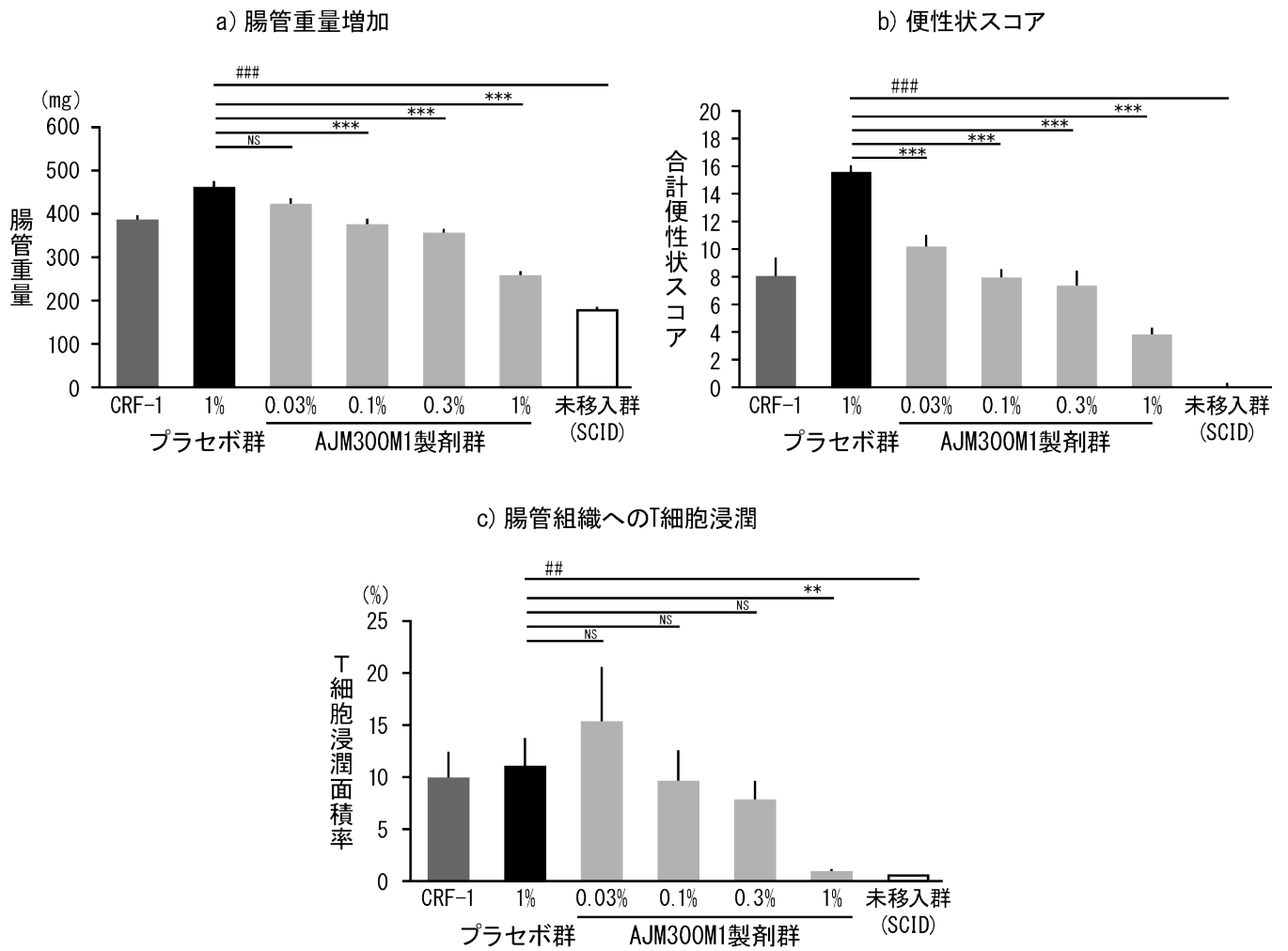
各プロットは平均値±標準誤差で示した(1 mg/kg 群の投与 1 時間後及び 2 時間後採血用の試験群は n=11、その他は全て n=12)。

5) 実験的腸炎に対する作用(マウス)

腸炎を自然発症した IL-10 ノックアウトマウスの脾臓及び腸間膜リンパ節の CD4⁺T 細胞を免疫不全 SCID マウス(C.B-17/Icr-scid)に移入することで、実験的腸炎モデル(IL-10 ノックアウト CD4⁺T 細胞移入マウス腸炎モデル)を作製した。細胞移入 5 日後から 15 日後まで、便性状スコアリング(0; 正常, 1; 軟便, 2; 下痢)を毎日実施し、細胞移入から 15 日後に大腸(肛門から盲腸手前まで)を採取して腸管重量を測定した。採取した大腸の一部から凍結未染色標本を作製し、抗 CD3 抗体を用いた蛍光免疫組織染色により腸管に浸潤した T 細胞を染色後、腸管組織への T 細胞浸潤面積率を算出した²⁵⁾。

カロテグラストメチル群では、約 4 割のカロテグラストメチルを含有する製剤(AJM300M1 製剤)を用いて、0.03%、0.1%、0.3%及び 1% (AJM300M1 製剤としての重量パーセント濃度)の混合飼料を調製し、細胞移入前日から自由摂取によって経口投与を開始した。なお、病態コントロール群(プラセボ群)では、カロテグラストメチル群 1%と同重量のプラセボ製剤を含む混合飼料を自由摂取させた。また、参考群は、プラセボ製剤を含まない実験動物用飼料(CRF-1)を供与した²⁵⁾。

大腸の腸管重量は、プラセボ群では未移入群に比べ有意な増加が認められた。その腸管重量に対して、カロテグラストメチルの用量の増加に従った抑制が認められ、0.1%以上のカロテグラストメチル群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な抑制が認められた(図VI-6a)。また、便性状スコアの合計は、カロテグラストメチルの用量の増加に従った抑制が認められ、0.03%以上のカロテグラストメチル群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な抑制が認められた(図VI-6b)。さらに、1%カロテグラストメチル群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な T 細胞浸潤面積率の低下が認められた(図VI-6c)。以上の結果より、T 細胞浸潤抑制を伴う腸管重量増加に対する抑制は 1%カロテグラストメチル群で認められた²⁵⁾。



図VI-6. IL-10 ノックアウト CD4⁺ T 細胞移入マウス腸炎モデルにおける腸管重量増加(a)、便性状スコア(b)及び腸管組織への T 細胞浸潤(c)に対するカロテグラストメチルの抑制作用

カロテグラストメチル群は、約 4 割のカロテグラストメチルを含有する製剤(AJM300M1 製剤)を用いて、AJM300M1 製剤としての重量パーセント濃度で示す混合飼料を調製し、自由摂取によって経口投与を行った。

a)###:p<0.001 vs 未移入群 (Welch's test)、NS:有意差なし、***:p<0.001 vs プラセボ群 (Dunnett's test)

b)###:p<0.001 vs 未移入群 (Welch's test)、***:p<0.001 vs プラセボ群 (Dunnett's test)

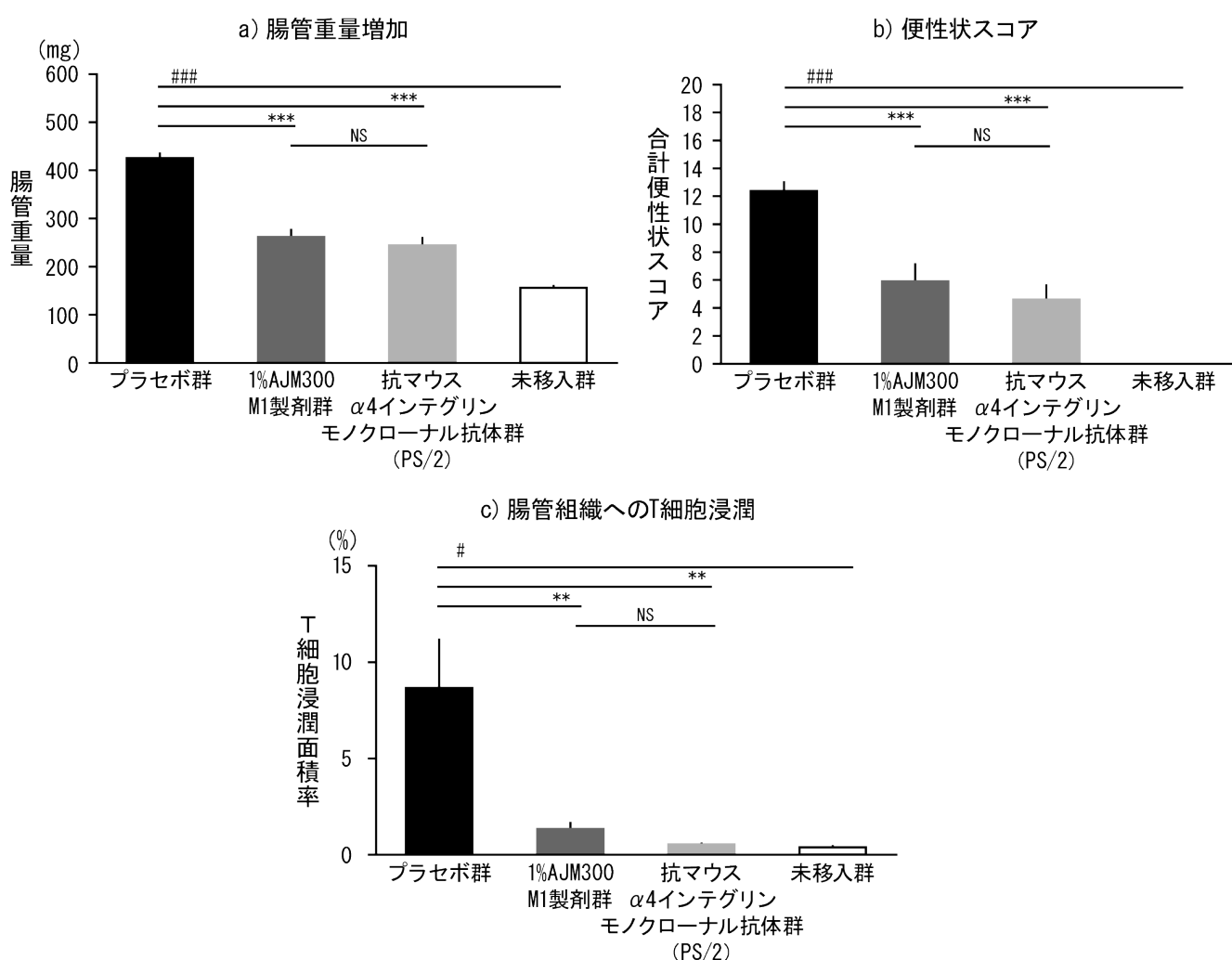
c)#:p<0.01 vs 未移入群 (Welch's test)、NS:有意差なし、**:p<0.01 vs プラセボ群 (Steel test)

各データは平均値±標準誤差(n=8)で示した。

さらに、本モデルにおける腸管重量増加、便性状スコア及び腸管組織への T 細胞浸潤に対するカロテグラストメチル及び抗マウス $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体(PS/2)の作用について検討した。

1% (AJM300M1 製剤としての重量パーセント濃度)の混合飼料を調製し、細胞移入前日から自由摂取によって経口投与を開始した。抗マウス $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体(PS/2)は週に 2 回(3 又は 4 日毎に 1 回)腹腔内投与を実施した。抗マウス $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体(PS/2)の本用法用量で、 $\alpha 4$ インテグリン占有率飽和が 4 日間維持されることが確認されている。

腸管重量増加、便性状スコア及び腸管組織への T 細胞浸潤面積率のいずれも、プラセボ群と比較して 1%カロテグラストメチル群及び抗マウス $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体(PS/2)群で、それぞれ統計学的に有意な抑制作用が認められ、1%カロテグラストメチル群と抗マウス $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体(PS/2)群間には統計学的な有意差が認められなかった²⁵⁾。



図VI-7. IL-10 ノックアウト CD4⁺ T 細胞移入マウス腸炎モデルにおける腸管重量増加(a)、便性状スコア(b)及び腸管組織への T 細胞浸潤(c)に対するカロテグラストメチルと抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体の抑制作用

カロテグラストメチル群は、約 4 割のカロテグラストメチルを含有する製剤(AJM300M1 製剤)を用いて、AJM300M1 製剤としての重量パーセント濃度で示す混合飼料を調製し、自由摂取によって経口投与を行った。

a) ###: $p < 0.001$ vs 未移入群 (Student's t test), ***: $p < 0.001$ vs プラセボ群, NS: 有意差なし (Tukey-Kramer's test)

b) ###: $p < 0.001$ vs 未移入群 (Welch's test), ***: $p < 0.001$ vs プラセボ群, NS: 有意差なし (Tukey-Kramer's test)

c) #: $p < 0.05$ vs 未移入群 (Welch's test), **: $p < 0.01$ vs プラセボ群, NS: 有意差なし (Steel-Dwass' test)

各データは平均値 + 標準誤差 (n=8) で示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

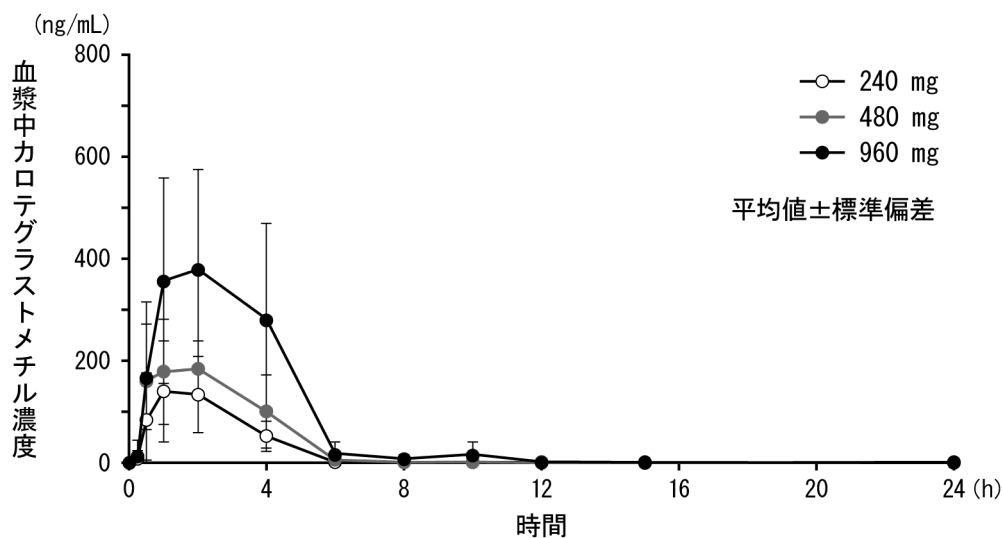
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

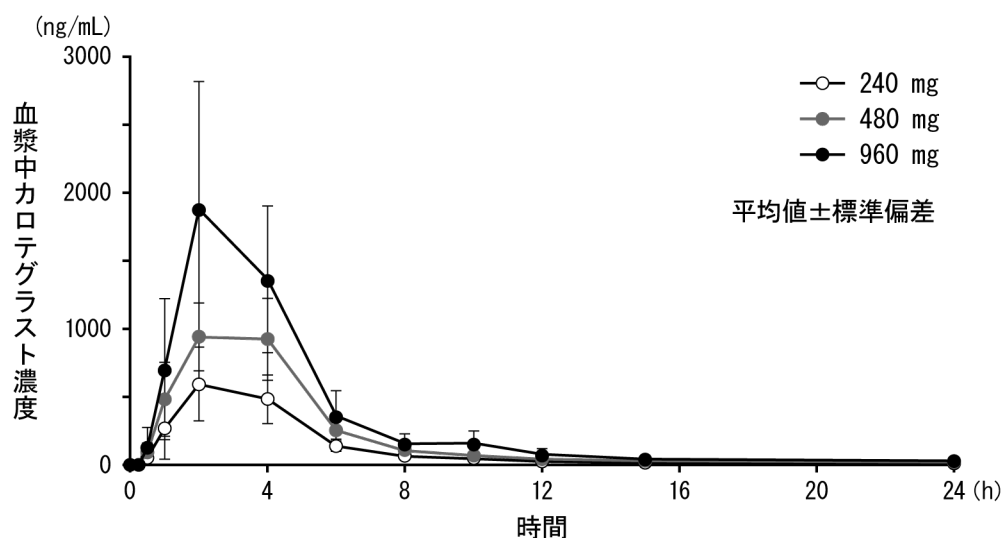
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の薬物動態(AJM300/CP3 試験)

日本人の健康成人男性 18 例を対象として、本剤 240、480、960 mg を単回食後経口投与したとき、本剤及び活性代謝物であるカロテグラストの血中濃度はそれぞれ投与 1.8～2.3 時間及び 2.7～3.2 時間後に最高血中薬物濃度(C_{max})に到達し、消失半減期はそれぞれ 8.4～15.8 時間及び 11.5～15.9 時間であった(図VII-1、図VII-2、表VII-1)¹¹⁾。



図VII-1. 血漿中カロテグラストメチル濃度推移



図VII-2. 血漿中カロテグラスト濃度推移

表VII-1. カロテグラストメチル及びカロテグラストの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	カロテグラストメチル			カロテグラスト		
	240 mg n=6	480 mg n=5**	960 mg n=6	240 mg n=6	480 mg n=5**	960 mg n=6
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	458**	684±70***	1602±341	2990±721	5542±327	8998±2849
C _{max} (ng/mL)	168±88	241±101	541±154	653±224	1140±189	2012±934
T _{max} (h)	1.8±1.3	2.3±1.6	1.8±1.2	2.8±1.3	3.2±1.1	2.7±1.0
t _{1/2(terminal)} (h)	8.4**	13.0±17.5***	15.8±11.2	11.5±1.0	15.9±9.6	15.6±8.0

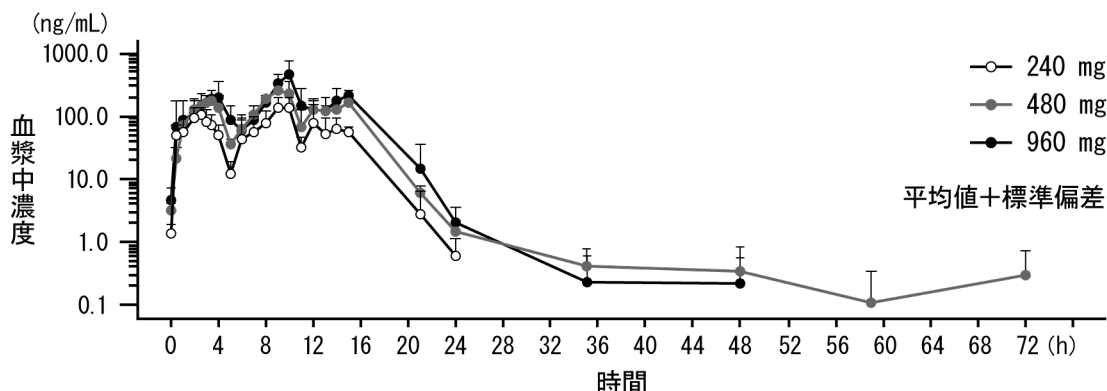
平均値±標準偏差、※:投与前の臨床検査値逸脱のために1例脱落し、n=5、** :n=2、***:n=4

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人にはカロテグラストメチルとして1回960mgを1日3回食後経口投与する。」である。

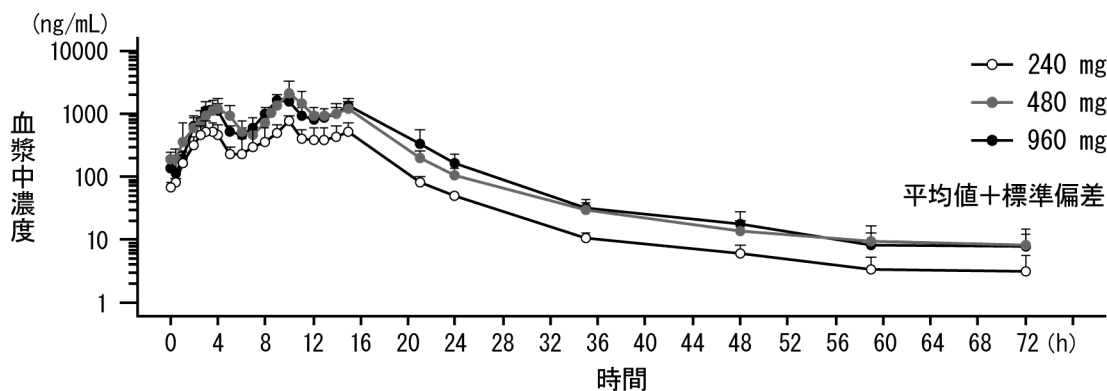
2) 反復投与時の薬物動態(AJM300/CP4 試験)

日本人健康成人男性18例を対象として、本剤240、480、960mgを1日3回食後、6日間(1日目投与、2~4日目休薬、5~10日目投与)反復経口投与したとき、血漿中カロテグラストメチル濃度は図VII-3、血漿中カロテグラスト濃度は図VII-4、薬物動態パラメータは表VII-2に示したとおりであった。

血漿中カロテグラストメチル及びカロテグラスト濃度の6日目(反復投与2日目)以降のトラフ値はいずれの投与量においてもほぼ一定値を示し、反復投与2日目において定常状態に達していることが示唆された。1日3回反復投与による蓄積性は認められなかった^{12),26)}。



図VII-3. 血漿中カロテグラストメチル濃度推移(10日目、反復投与6日目)



図VII-4. 血漿中カロテグラスト濃度推移(10日目、反復投与6日目)

表Ⅶ-2. カロテグラストメチル及びカロテグラストの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	1 日目			最終投与日 (反復投与 6 日目)		
	240 mg n=6	480 mg n=5*	960 mg n=6	240 mg n=6	480 mg n=5*	960 mg n=6
カロテグラストメチル						
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	755±311	1667±560	3134±1307	1187±176	2408±618	3121±788
C _{max} (ng/mL)	122±73	292±257	527±551	195±40	278±88	501±270
T _{max} (h)	10.2±3.8	11.4±2.0	6.5±3.2	10.0±1.1	7.7±3.0	9.3±3.6
t _{1/2(terminal)} (h)	1.4±0.1***	6.0±6.6	4.0±5.9	1.4±0.1****	24.8±46.1	5.6±8.2
カロテグラスト						
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	4710±1592	11313±3603	18978±7684	7660±1916	17457±3477	19790±5601
C _{max} (ng/mL)	466±200	1251±613	1989±1105	824±130	1732±354	2247±1019
T _{max} (h)	9.3±3.5	10.0±2.6	9.6±3.1	8.2±2.8	9.4±0.6	10.0±0.6
t _{1/2(terminal)} (h)	6.5±3.1	8.9±4.1	9.6±4.1	18.3±12.4	26.9±24.0	14.1±7.9

平均値±標準偏差、※:投与前の臨床検査値逸脱のために1例脱落し、n=5、※※:n=3、※※※:n=4

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人にはカロテグラストメチルとして1回960mgを1日3回食後経口投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (AJM300/CP3 試験)

日本人健康成人男性6例を対象として、本剤960mgを空腹時及び食後に投与したときの食事の影響を2群2期クロスオーバー試験で検討した。C_{max}及びAUC_{0-∞}について、カロテグラストメチルで食事により33.8%及び20.9%低下し、カロテグラストで食事により18.5%及び2.4%低下した。空腹時投与に対する食後投与の比の平均の90%信頼区間は、C_{max}及びAUC_{0-∞}はカロテグラストメチルで0.320~1.370及び0.401~1.559、カロテグラストで0.409~1.626及び0.594~1.605で、規定した範囲(0.80~1.25)を超えたことから、食後投与では空腹時投与より、カロテグラストメチル及びカロテグラストの血漿中濃度が低下することが示された¹¹⁾。

2) 併用薬の影響

カロテグラストメチルはCYP3A4阻害作用を有し、活性代謝物であるカロテグラストはOATP1B1及びOATP1B3の基質であることから、日本人健康成人男性20例に、本剤960mgを1日3回14日間反復経口投与後、本剤及び併用薬(ミダゾラム、アトルバスタチン、プレドニゾロン)を単回投与し、併用薬に対する薬物動態の影響について検討した。リファンピシンについては、日本人健康成人男性20例を対象に、本剤960mg単独又は本剤とリファンピシンの併用で空腹時に単回経口投与し、2群2期のクロスオーバーにて検討した。

① ミダゾラム (AJM300/CP7 試験)

本剤960mgとCYP3A4の基質であるミダゾラム(経口投与)5mgとの単回併用投与により、単独投与時と比較して、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ1.9倍及び3.1倍に上昇した。また、ミダゾラム(静脈内投与)0.017mg/kgを併用したとき、単独投与時と比較して、ミダゾラムのAUC_{0-t}は1.5倍に上昇した²⁷⁾。

② アトルバスタチン (AJM300/CP7 試験)

本剤960mgとCYP3A4の基質であるアトルバスタチン10mgとの単回併用投与により、単独投与時と比較して、アトルバスタチンのC_{max}は1.2倍であり、AUC_{0-t}は2.1倍に上昇した²⁷⁾。

③ プレドニゾロン (AJM300/CP7 試験)

本剤 960 mg とプレドニゾロン 5 mg を併用投与したとき、プレドニゾロンの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 0.9 倍及び 1.1 倍であった²⁷⁾。

④ リファンピシン (AJM300/CP8 試験)

本剤 960 mg と OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬であるリファンピシン 600 mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較して、カロテグラストメチルの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 2.1 倍及び 2.0 倍、カロテグラストの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 4.8 倍及び 5.6 倍に上昇した²⁸⁾。

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人男性 6 例を対象として、食後投与及び空腹時投与におけるカロテグラストメチル及び活性代謝物のカロテグラストの薬物動態パラメータについて、分散分析を行った¹¹⁾。なお、薬物動態パラメーターはノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

空腹時の CL/F: 483.6 L/h (カロテグラストメチル)、109.5 L/h (カロテグラスト)
食後の CL/F: 611.2 L/h (カロテグラストメチル)、112.2 L/h (カロテグラスト)¹¹⁾

(5) 分布容積

空腹時の Vd/F: 8745.4 L (カロテグラストメチル)、1596.0 L (カロテグラスト)
食後の Vd/F: 10584.0 L (カロテグラストメチル)、2206.7 L (カロテグラスト)¹¹⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考: バイオアベイラビリティ(ラット、イヌ)>

カロテグラストメチル経口投与時とカロテグラスト静脈内投与時、カロテグラストの AUC_{0-inf} 比から算出したカロテグラストのバイオアベイラビリティは、ラットで 11.7%~20.1%、イヌで 32.8%~43.8%であった²⁹⁾。

<参考: 吸収部位、吸収率(ラット、イヌ)>

胆管カニューレーションを施した絶食下の雄性ラット及びイヌに、¹⁴C-カロテグラストメチル(投与量:ラット 3 mg/kg、イヌ 1 mg/kg)を単回経口投与したときの胆汁中及び尿中放射能排泄率の和から、カロテグラストメチルの吸収率はラットでは 41%、イヌでは 46%と算出された。*In situ* ループ法によりラットにおける吸収部位を検討した結果、¹⁴C-カロテグラストメチルの吸収部位は胃から結腸までの範囲に及ぶと考えられた²⁹⁾。

<参考: 腸肝循環(ラット)>

胆管カニューレーションを施した絶食下の雄性ラットに ¹⁴C-カロテグラストメチルを 3 mg/kg の用量で単回経口投与後の 8 時間後までの胆汁を、別の胆管カニューレーションを施した絶食下の雄性ラットに 1 mL/body の用量で十二指腸内に投与した。投与 48 時間後までの胆汁中及び尿中の放射能累積排泄率の合計は投与量の 10% 未満と低値を示し、腸肝循環を介して再吸収される放射能は少ないと考えられた³⁰⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考:ラット>

¹⁴C-カロテグラストメチルを妊娠 13 及び 18 日目のラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの胎児 1 匹あたりの放射能分布率は、投与量の 0.01% 以下であった³¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考:ラット>

¹⁴C-カロテグラストメチルを分娩後 9 日目の哺育中ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与 1 時間後に最高濃度に達し、その後同時に測定した母体血漿中放射能濃度より高濃度で推移し、投与 4 時間後では母体血漿の 4.28 倍、8 時間では 5.30 倍、24 時間では 10.17 倍を示した。しかし、投与 24 時間後以降は母体血漿と同様の速度で消失することから、投与された放射能が長期にわたって乳汁中に残留する可能性は低いと考えられた³²⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考:ラット、イヌ>

¹⁴C-カロテグラストメチルを絶食下の雄性ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、大部分の組織中放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度に到達し、血漿中放射能濃度の減少とともに速やかに減少し、投与 72 時間後には検出限界未満にまで減少した。消化管、腸間膜リンパ節、骨格筋及び精巢中放射能濃度は、投与 4 時間後まで高濃度を示し、投与 24 時間後には最高濃度 2% 未満まで減少した。

¹⁴C-カロテグラストメチルを絶食下の雄性イヌに 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与 24 時間後、すべての組織中放射能濃度は投与 30 分後の 15% 以下にまで減少し、投与 168 時間後、大部分の組織中放射能濃度は検出限界未満にまで減少した。

¹⁴C-カロテグラストメチルを絶食下の雄性ラット及びイヌに単回経口投与したときの放射能の血球移行率は、ラットでは投与 24 時間後まで 12.8% 以下、イヌでは投与 8 時間後まで 0.0% であった³³⁾。

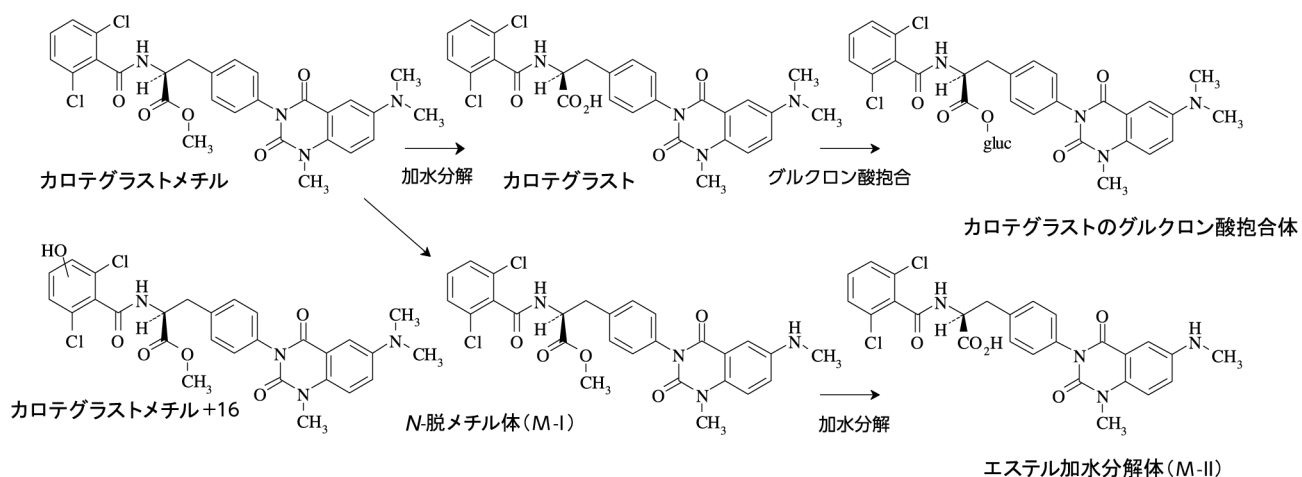
(6) 血漿蛋白結合率

¹⁴C-カロテグラストメチル(添加濃度 0.9~9 μmol/L)及び¹⁴C-カロテグラスト(添加濃度 3~30 μmol/L)を用いて超遠心法により測定したヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率は、カロテグラストメチルで 99.2%~99.3%、カロテグラストで 99.6%~99.7% であった。主な結合蛋白はカロテグラストメチルではアルブミン及び α 1-酸性糖蛋白質、カロテグラストではアルブミンであった³⁴⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

カロテグラストメチルの大部分は、肝臓中のカルボキシルエステラーゼ 1 (CES1) により加水分解され、活性代謝物であるカロテグラストを生成し、さらに一部は UGT1A3 によりカロテグラストのグルクロン酸抱合体へと代謝される。カロテグラストメチルの一部は、CYP1A1 及び CYP3A4 により *N*-脱メチル体(M-I)へと代謝され、さらにエステル加水分解体(M-II)へと代謝される。また、カロテグラストメチルより質量数が 16 多い代謝物「カロテグラストメチル+16」が、血漿中に微量確認されている (*in vitro*)³⁵⁾。



(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

1) 薬物代謝酵素阻害 (*in vitro*)

各種ヒト CYP 分子種 (1A、2A6、2B6、2C8/9、2C19、2D6、2E1、3A4、4A11) に対するカロテグラストメチル及びカロテグラストの阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて評価した結果、CYP3A4 以外の分子種による代謝においては、カロテグラストメチルの IC₅₀ 値はいずれも 50 μmol/L を超えた。カロテグラストメチルは CYP3A4 による典型的基質ミダゾラムの代謝反応を競合的に阻害し、その阻害定数 (K_i) は 5.10 μmol/L であった。また、ミダゾラムに対する代謝阻害についてプレインキュベーション時間依存性を評価した結果、IC₅₀ 値はプレインキュベーション 0 分で 3.20 μmol/L、30 分で 1.11 μmol/L であり、IC₅₀ 値のシフトが認められたことから、カロテグラストメチルは CYP3A4 に対する時間依存的阻害作用を有する可能性がある。一方、カロテグラストは、いずれの分子種による代謝においても IC₅₀ 値は 1000 μmol/L を超えた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CES1 を介した enalapril から enalaprilat への加水分解に及ぼすカロテグラストメチル及びカロテグラストの影響を検討した。その結果、enalapril から enalaprilat への加水分解に対するカロテグラストメチル及びカロテグラストの IC₅₀ 値はそれぞれ 50 μmol/L 及び 1000 μmol/L を超え、ほとんど影響を及ぼさなかった。また、カロテグラストメチルからカロテグラストへの加水分解に 5-aminosalicylic acid (5-ASA)、sulfasalazine、prednisolone、metronidazole、6-mercaptopurine (以上、100 及び 1000 μmol/L)、ciprofloxacin (10 及び 100 μmol/L) 及び cyclosporin A (3 及び 30 μmol/L) が及ぼす影響を検討した。その結果、いずれの併用薬存在下においても 50% 以上の生成阻害は認められなかったことから、これらの併用薬はカロテグラストメチルからカロテグラストへの加水分解にほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT1A1、1A3、2B7 を介した典型基質のグルクロン酸抱合反応に対するカロテグラストの影響を検討した。その結果、カロテグラストは UGT1A1 を阻害したものの、IC₅₀ 値は 210 μmol/L と高値を示した。また、カロテグラストの UGT 代謝反応に対する、5-ASA 及び prednisolone の影響を検討した。その結果、カロテグラストの UGT 代謝活性に対する各併用薬の影響は認められなかった。

ヒト小腸サイトソームを用いて、N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) を介した 5-ASA から N-acetyl-5-ASA への代謝に及ぼすカロテグラストメチル及びカロテグラストの影響を検討した。その結果、カロテグラストメチルは 5-ASA の代謝にほとんど影響を及ぼさなかったが、カロテグラストは 5-ASA の代謝を阻害し、その見かけの K_i 値は 48.0 μmol/L であった³⁶⁾。

2) 薬物代謝酵素誘導 (*in vitro*)

ヒト凍結肝細胞 3 例を用いて、ヒト肝薬物代謝酵素 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) の mRNA の変化からカロテグラストメチル 0.2~20 μmol/L 及びカロテグラスト 0.5~50 μmol/L の酵素誘導作用を検討した結果、カロテグラストメチル及びカロテグラストの曝露により CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA は大きく変化せず、使用した 3 例の細胞で同様の結果を示した。カロテグラストメチル及びカロテグラストは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する酵素誘導作用はないものと考えられた³⁶⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒト α4β1 インテグリン発現細胞 (Jurkat) と VCAM-1/Fc キメラ蛋白質との固相結合アッセイを用いて、カロテグラストメチル、カロテグラスト、M-I 及び M-II の阻害活性を測定した結果、IC₅₀ 値 (3 回の実験の平均値 ± 標準誤差) はそれぞれ 470 ± 150 nmol/L、6.4 ± 2.7 nmol/L、560 ± 220 nmol/L 及び 5.0 ± 2.1 nmol/L であった³⁷⁾。本剤 960 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 評価試験 (AJM300/CP6 試験) において、AUC の平均値の総 AUC に対する割合は、カロテグラストメチル 12.8%、カロテグラスト 64.3%、M-I 0.6%、M-II 6.1%、カロテグラストのグルクロン酸抱合体 16.2% であった³⁸⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

カロテグラストメチルの主要排泄経路は、カロテグラストに代謝された後の胆汁を介した糞中排泄と考えられた³⁵⁾。

(2) 排泄率

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-カロテグラストメチル(カロテグラストメチル:70 mg、放射能:約 1 MBq)を空腹時に単回経口投与した国内第 I 相試験(AJM300-CP9 試験)で、放射能の総回収率は、投与後 48 時間までが 69.93%、投与後 72 時間までが 90.42%であり、投与後 72 時間までに放射能の大半が排泄された。さらに、投与後 168 時間における放射能の総回収率は 98.48%で、累積尿中放射能排泄率が 2.60%、累積糞中放射能排泄率が 95.67%で、投与放射能のほとんどは糞中に排泄された³⁹⁾。

注意:本剤の用法及び用量は「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。」である。

<参考:ラット>

胆管カニュレーションを施した絶食下の雄性ラットに、¹⁴C-カロテグラストメチルを 3 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの、累積尿中放射能排泄率は 1.2%、累積糞中放射能排泄率は 35.7%及び累積胆汁中放射能排泄率は 39.9%であり、本剤の主排泄経路は胆汁排泄を経由した糞中排泄と考えられた⁴⁰⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

MDR1 発現細胞を用いて、カロテグラストメチル及びカロテグラストの MDR1 による輸送及び阻害作用を評価した。その結果、カロテグラストメチルは MDR1 の弱い基質になる可能性が示されたが、カロテグラストは MDR1 の基質にはならないと考えられた。またカロテグラストメチルは MDR1 の典型基質であるジゴキシンの輸送を IC₅₀ 値 11.9 μmol/L で阻害したが、カロテグラストは阻害しなかった(IC₅₀ 値 > 50 μmol/L)。

BCRP 発現細胞を用いて、カロテグラストメチル及びカロテグラストの BCRP による輸送及び阻害作用を評価した。その結果、カロテグラストメチル及びカロテグラストは BCRP の基質にはならないと考えられた。またカロテグラストメチルは BCRP の典型基質の輸送を IC₅₀ 値 9.63 μmol/L で阻害したが、カロテグラストは阻害しなかった(IC₅₀ 値 > 50 μmol/L)⁴¹⁾。

OATP1B1 及び OATP1B3 をそれぞれ発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、カロテグラストの OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送を評価した。その結果、カロテグラストの取り込みは Michaelis-Menten 式に従う飽和性を示し、K_m 値は OATP1B1 及び OATP1B3 について、それぞれ 4.38 μmol/L 及び 12.10 μmol/L であった。したがって、HCA2969 のヒト肝臓への取り込み過程に OATP1B1 及び OATP1B3 が関与していると考えられた。また、OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの典型的基質の輸送に対するカロテグラストメチル及びカロテグラストの阻害作用を検討した。その結果、カロテグラストメチル及びカロテグラストはどちらも OATP1B1 に対する阻害作用が認められ、IC₅₀ 値はそれぞれ、> 10 μmol/L、及び 4.08 μmol/L であった。一方、OATP1B3 に対しては、カロテグラストメチルでは阻害作用は認められず、カロテグラストの IC₅₀ 値は 50 μmol/L を超えた⁴²⁾。

腎トランスポーター(OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3)発現 HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの典型的基質の輸送に対するカロテグラストメチル及びカロテグラストの阻害作用を検討した結果、カロテグラストメチルは、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して濃度依存的な阻害作用が認められ、IC₅₀ 値はそれぞれ 4.07、4.23、6.85 μmol/L と算出された一方、カロテグラストは、OAT3 に対して濃度依存的な阻害作用が認められた(IC₅₀ 値:8.77 μmol/L)⁴³⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者における薬物動態

肝機能正常者 6 例、軽度 (Child-Pugh 分類 A) の肝機能障害者 6 例及び胆道閉塞のある被験者 (1 例) を含む中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害者 2 例に対して本剤 960 mg を単回経口投与した臨床薬理試験 (AJM300-CP10 試験) で、軽度肝機能障害者において肝機能正常者と比較して、カロテグラストメチルの曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) はそれぞれ 0.7 倍及び 0.8 倍であり、カロテグラストの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.1 倍及び 1.5 倍であった。中等度肝機能障害者においては肝機能正常者と比較して、カロテグラストメチルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 2.5 倍及び 3.1 倍であり、カロテグラストの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 2.1 倍及び 4.3 倍であった⁴⁾。

表 VII-3. カロテグラストメチル及びカロテグラストの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	カロテグラストメチル			カロテグラスト		
	正常 n=6	軽度 n=6	中等度 n=2	正常 n=6	軽度 n=6	中等度 n=2
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) [95%信頼区間]	1750 [1100, 2780]	1480 [666, 3300]	5460 [NC]	7360 [5420, 10000]	10900 [6030, 19700]	31300 [NC]
C_{max} (ng/mL) [95%信頼区間]	743 [472, 1170]	506 [220, 1160]	1840 [NC]	1830 [1210, 2760]	1990 [1230, 3220]	3840 [NC]
T_{max} (h) [範囲]	1.50 [1.00-2.00]	1.00 [0.50-2.00]	0.75 [0.50- 1.00]	2.00 [1.00-2.00]	2.00 [2.00-4.00]	3.00 [2.00- 4.00]
$t_{1/2(terminal)}$ (h) [95%信頼区間]	12.9 [2.57, 65.0]	9.71 [4.21, 22.4]	4.64 [NC]	10.8 [8.16, 14.3]	12.5 [5.71, 27.5]	11.4 [NC]

$AUC_{0-\infty}$, C_{max} , $t_{1/2(terminal)}$: 幾何平均、 T_{max} : 中央値、NC: 計算されていない

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」を参照。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

2.3 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者[9.3.1 参照]

(解説)

2.1 重篤な過敏症が発現する可能性を考慮し、本剤の成分に過敏症の既往のある患者への投与を禁忌として設定した。

2.2 マウスの胚・胎児発生に関する試験において、臨床推奨用量の 1.33 倍以上の曝露で左心房小型、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。

2.3 重度の肝機能障害患者に対する本剤の使用経験はなく、本剤の薬物動態特性から安全性が確認されている最大曝露量を大幅に超える可能性があることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は $\alpha 4$ インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。

8.2 本剤と他の免疫抑制剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。また、ナタリズマブ（遺伝子組換え）を投与されている患者では、本剤との併用を避けること。ナタリズマブ（遺伝子組換え）を過去に投与された患者に本剤を投与する際は PML の発現に十分注意すること。

[7.2、11.1.1 参照]

(解説)

8.1 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本剤 960 mg 群 2.3% (6/259 例)、プラセボ群 3.5% (8/226 例) であった。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。

8.2 他の免疫抑制剤やナタリズマブ（遺伝子組換え）との併用時における安全性及び有効性については、これまでの臨床試験では検討していないため設定した。また、ナタリズマブ（遺伝子組換え）の前治療歴のある患者への投与経験はないため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用等により高度の免疫抑制状態にある患者

PMLの発現リスクが高い可能性がある。[7.2、11.1.1参照]

(解説)

9.1.1 免疫不全患者や高度な免疫抑制状態にある患者は、PML 発現リスクが増大しているおそれがあると考えられるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C)

投与しないこと。中等度の肝機能障害患者に投与した場合にカロテグラストメチル及び活性代謝物であるカロテグラストの血中濃度の上昇が認められている。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.3参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) 又は胆道閉塞のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。胆道閉塞のある患者を含む中等度の肝機能障害患者に投与した場合にカロテグラストメチル及び活性代謝物であるカロテグラストの血中濃度の上昇が認められている。[16.6.1参照]

(解説)

9.3.1 重度の肝機能障害患者に対する本剤の使用経験はなく、本剤の薬物動態特性から安全性が確認されている最大曝露量を大幅に超える可能性があることから設定した。

9.3.2 本剤は主に肝臓で代謝され、胆汁中へ排泄されると考えられる。本剤の日本人肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (AJM300-CP10 試験) の結果に基づいて設定した。

(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
[9.5 参照]

(解説)

9.4 本剤は、妊娠可能な女性に対し催奇形性のリスクを有することから設定した。本剤の第 I 相反復経口投与試験 (AJM300/CP4 試験) において、本剤 960 mg を 1 日 3 回 6 日間反復経口投与したとき、活性本体であるカロテグラストの消失半減期は 14.074 時間であった。このことから、本剤投与終了後、消失半減期の 5 倍である 70.37 時間の経過で、血漿中のカロテグラストの濃度は約 97% 消失すると考えられた。以上より、本剤投与終了後に必要な避妊期間は 3 日間とした。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験(マウス)において、臨床推奨用量の1.33倍以上の曝露で左心房小型、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が認められている⁴⁵⁾。[2.2、9.4参照]

(解説)

9.5 マウスの胚・胎児発生に関する試験において、臨床推奨用量の1.33倍以上の曝露で左心房小型、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ため設定した。(「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で本剤の乳汁中への移行が認められている³²⁾。

(解説)

9.6 ヒトにおける乳汁移行に関するデータはないが、動物実験(ラット)において乳汁移行が認められていること、薬理作用や曝露量等からはヒトでの哺乳中の児における影響は不明であることから設定した。(「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

9.8 一般に、高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

カロテグラストメチルは CYP3A4 阻害作用を有する。また、本剤の活性代謝物であるカロテグラストは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン等 [16.7.1、16.7.2 参照]	これらの薬剤の作用が増強される可能性がある。	カロテグラストメチルの CYP3A4 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤 リファンピシン等 [16.7.4 参照]	本剤の活性代謝物であるカロテグラストの作用が増強される可能性がある。本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤の肝取り込みトランスポーター (OATP1B1 及び OATP1B3) 阻害作用により、カロテグラストの血中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

本剤の薬物相互作用に関する臨床試験 (AJM300/CP7 試験及び AJM300/CP8 試験) の結果に基づいて設定した。(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[5.2、7.2、8.2、9.1.1 参照]

(解説)

本剤の国内外の試験において、PML の確定診断に至った症例は報告されていない。しかしながら、本剤と同一の機序を有する他剤において PML の報告があるため設定した。

なお、本剤の臨床試験 (AJM300/CT2 試験) において重篤な副作用として「視神経脊髄炎スペクトラム障害」1 件が報告されたが、本副作用は「治験開始以前より有していたと考えられる視神経脊髄炎スペクトラム疾患の悪化と判断され、症状悪化は治験薬投与前より始まっていた可能性もある」とされたことから、患者背景の影響が大きいと評価した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1～5%未満	1%未満
過敏症		薬物過敏症
肝臓	肝機能異常、AST 増加、LDH 増加	ALT 増加、 γ -GTP 増加
精神神経系	頭痛	感覚鈍麻
消化器	悪心、腹部不快感	嘔吐、口内炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、消化不良、腹部膨満、腹痛
血液・免疫系	白血球数増加	
筋・骨格系	関節痛	
皮膚		発疹、蕁麻疹
泌尿器	尿中蛋白陽性	
その他	上咽頭炎、上気道の炎症、発熱、CRP 増加	鼻出血、アミラーゼ増加

(解説)

その他の副作用は、本剤の臨床試験 (AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) において、予定される臨床用量を投与された被験者に発現した副作用のうち、同系統含め 2 件以上認められた副作用を設定した。

◆副作用頻度一覧表等

承認時までの国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験(AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験)における本剤群での副作用(臨床検査値異常を含む)の発現状況は以下のとおりであった。

表Ⅷ-1. 副作用発現状況(8 週時、併合解析)

[第Ⅱ相試験(AJM300/ET2、AJM300/ET3)及び第Ⅲ相試験(AJM300/CT2、AJM300/CT3)]

投与群	プラセボ群	480 mg 群	960 mg 群	実薬群
解析対象症例数	226	31	259	290
全発現例数(%)	27 (11.9)	5 (16.1)	48 (18.5)	53 (18.3)
感染症および寄生虫症	8 (3.5)	1 (3.2)	6 (2.3)	7 (2.4)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (3.2)	0	1 (0.3)
蓄膿	1 (0.4)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
上咽頭炎	5 (2.2)	0	5 (1.9)	5 (1.7)
歯周炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
免疫系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
薬物過敏症	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
食欲減退	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
高アマラーゼ血症	1 (0.4)	0	0	0
精神障害	0	1 (3.2)	0	1 (0.3)
遺尿	0	1 (3.2)	0	1 (0.3)
神経系障害	4 (1.8)	0	6 (2.3)	6 (2.1)
ジスキネジア	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
頭痛	4 (1.8)	0	3 (1.2)	3 (1.0)
片頭痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
耳痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9)	1 (3.2)	2 (0.8)	3 (1.0)
鼻出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
上気道の炎症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
咳喘息	1 (0.4)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (3.2)	1 (0.4)	2 (0.7)
胃腸障害	6 (2.7)	1 (3.2)	12 (4.6)	13 (4.5)
腹部不快感	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
腹部膨満	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腹痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.4)	0	0	0
口角口唇炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
潰瘍性大腸炎	0	1 (3.2)	0	1 (0.3)
排便回数増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
悪心	1 (0.4)	0	7 (2.7)	7 (2.4)
口内炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
嘔吐	2 (0.9)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.9)	0	2 (0.8)	2 (0.7)
肝機能異常	2 (0.9)	0	2 (0.8)	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.3)	1 (3.2)	3 (1.2)	4 (1.4)
そう痒症	0	1 (3.2)	0	1 (0.3)
壊疽性膿皮症	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
発疹	3 (1.3)	0	2 (0.8)	2 (0.7)

投与群	プラセボ群	480 mg 群	960 mg 群	実薬群
解析対象症例数	226	31	259	290
蕁麻疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
関節痛	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9)	1 (3.2)	4 (1.5)	5 (1.7)
胸痛	0	1 (3.2)	0	1 (0.3)
異常感	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
倦怠感	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
浮腫	1 (0.4)	0	0	0
発熱	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.7)
腋窩痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
臨床検査	3 (1.3)	2 (6.5)	15 (5.8)	17 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
アミラーゼ増加	0	1 (3.2)	2 (0.8)	3 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	3 (1.2)	3 (1.0)
血圧上昇	1 (0.4)	0	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
白血球数増加	1 (0.4)	1 (3.2)	4 (1.5)	5 (1.7)
血小板数増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
肝酵素異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
JC ポリオーマウイルス検査陽性	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)

例数(%)、MedDRA/J Ver. 23.1

注意: 本剤の用法及び用量は「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。」である。

表Ⅷ-2. 副作用発現状況(24 週時、国内第Ⅲ相試験 AJM300/CT2)

投与群	プラセボ群	960 mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数(%)	9 (15.3)	25 (23.6)
感染症および寄生虫症	4 (6.8)	6 (5.7)
鼻咽頭炎	2 (3.4)	4 (3.8)
インフルエンザ	0	1 (0.9)
歯周炎	0	1 (0.9)
咽頭炎	0	1 (0.9)
蓄膿	1 (1.7)	0
歯肉炎	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.9)
食欲減退	0	1 (0.9)
高アマラーゼ血症	1 (1.7)	0
神経系障害	2 (3.4)	5 (4.7)
ジスキネジア	0	1 (0.9)
頭痛	2 (3.4)	1 (0.9)
感覚鈍麻	0	1 (0.9)
片頭痛	0	1 (0.9)
視神経脊髄炎	0	1 (0.9)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.9)
上気道の炎症	0	2 (1.9)
鼻出血	0	1 (0.9)
胃腸障害	2 (3.4)	5 (4.7)
悪心	1 (1.7)	3 (2.8)
口唇炎	0	1 (0.9)
排便回数増加	0	1 (0.9)
潰瘍性大腸炎	1 (1.7)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.9)
肝機能異常	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0
発疹	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.9)
関節痛	0	1 (0.9)
腱痛	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	3 (2.8)
異常感	0	1 (0.9)
倦怠感	0	1 (0.9)
発熱	0	1 (0.9)
腋窩痛	0	1 (0.9)
浮腫	1 (1.7)	0
臨床検査	0	6 (5.7)
白血球数増加	0	3 (2.8)
尿中蛋白陽性	0	2 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.9)
C-反応性蛋白増加	0	1 (0.9)
JC ウイルス検査陽性	0	1 (0.9)

例数(%)、MedDRA/J Ver. 17.1

表Ⅷ-3. 副作用発現状況(24 週時、国内第Ⅲ相試験 AJM300/CT3)

投与群	プラセボ群	960 mg 群
解析対象症例数	101	102
全発現例数(%)	18 (17.8)	18 (17.6)
感染症および寄生虫症	6 (5.9)	4 (3.9)
上咽頭炎	4 (4.0)	3 (2.9)
胃腸炎	0	1 (1.0)
インフルエンザ	2 (2.0)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.0)
貧血	0	1 (1.0)
免疫系障害	0	1 (1.0)
薬物過敏症	0	1 (1.0)
神経系障害	2 (2.0)	2 (2.0)
頭痛	1 (1.0)	2 (2.0)
浮動性めまい	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.0)
耳痛	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.0)	2 (2.0)
鼻出血	0	1 (1.0)
口腔咽頭痛	0	1 (1.0)
喘息	1 (1.0)	0
上気道の炎症	1 (1.0)	0
胃腸障害	5 (5.0)	4 (3.9)
悪心	0	2 (2.0)
腹部不快感	0	1 (1.0)
口内炎	1 (1.0)	1 (1.0)
上腹部痛	2 (2.0)	0
歯肉痛	1 (1.0)	0
嘔吐	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	2 (2.0)
肝機能異常	1 (1.0)	2 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.0)	2 (2.0)
壊疽性膿皮症	0	1 (1.0)
発疹	2 (2.0)	1 (1.0)
蕁麻疹	0	1 (1.0)
そう痒症	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	1 (1.0)
発熱	1 (1.0)	1 (1.0)
臨床検査	3 (3.0)	2 (2.0)
血小板数増加	0	1 (1.0)
肝酵素異常	0	1 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0)	0
白血球数増加	1 (1.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)	0

例数(%)、MedDRA/J Ver. 21.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

平成8年3月27日付日薬連発第240号に基づき、PTP誤飲対策の一環として、「薬剤交付時の注意」を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果から、臨床用量を投与した場合のヒト血漿中薬物濃度域では、臨床において標的組織以外の中樞神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用が発現する可能性は低いと判断された⁴⁶⁾。

表IX-1. カロテグラストメチルの安全性薬理試験結果

試験項目	動物種等	投与量又は濃度 (投与経路)	主な所見
中枢神経系に及ぼす影響			
一般症状 (Irwin の多次 元観察法)	雄性 SD ラット (各群:6 例)	30、100、300、1000 mg/kg (経口投与)	<ul style="list-style-type: none"> 300 mg/kg 群:投与 0.5~1 時間後、軽度な縮瞳*1(2 例) 1000 mg/kg 群:投与 0.5~4 時間後、軽度な縮瞳*1(2 例) 30 及び 100 mg/kg 群:一般症状に影響は認められなかった。
心血管系に及ぼす影響			
循環器	雄性ビーグル犬 (各群:4 例)	30、100、300、1000 mg/kg (経口投与)	1000 mg/kg まで血圧、心拍数及び心電図に対して影響は認められなかった。
hERG 電流 (パッチクランプ法)	hERG 導入 HEK293 細胞 (n=5)	0.1、1、10 μ mol/L (<i>in vitro</i>)	<ul style="list-style-type: none"> 10 μ mol/L*2:hERG 電流抑制(抑制率は 32.4%) 0.1 及び 1 μ mol/L:hERG 電流の抑制は認められなかった。
活動電位	モルモット摘出乳 頭筋 (n=6)	0.1、1、10 μ mol/L (<i>in vitro</i>)	10 μ mol/L まで、1 Hz 及び 0.2 Hz で、静止膜電位、活動電位振幅、活動電位持続時間(APD ₅₀ 及び APD ₉₀)及び最大立ち上がり速度に影響は認められなかった。
呼吸系に及ぼす影響			
呼吸器 (whole body plethysmogra- ph 法)	雄性 SD ラット (各群:6 例)	30、100、300、1000 mg/kg (経口投与)	1000 mg/kg まで、1 分間の呼吸回数、1 回及び 1 分間の換気量に影響は認められなかった。

*1:縮瞳の原因は不明であるが、縮瞳以外の症状が見られなかったこと、及び用量に関連して程度が増強する傾向は認められなかったことから、作用はきわめて弱いものと考えられた。

*2:10 μ mol/L は、臨床投与量である 960 mg/回(1 日 3 回)を投与した際のヒトにおける最高血漿中遊離体濃度と比較し、800 倍以上高い濃度であった。

表IX-2. カロテグラストの安全性薬理試験結果

試験項目	動物種等	投与量又は濃度 (投与経路)	主な所見
心血管系に及ぼす影響			
hERG 電流 (パッチクランプ法)	hERG 導入 HEK293 細胞 (n=5)	0.1、1、10 μ mol/L (<i>in vitro</i>)	10 μ mol/L まで hERG 電流に対して影響は認められなかった。
活動電位	モルモット摘出 乳頭筋 (n=6)	0.1、1、10 μ mol/L (<i>in vitro</i>)	10 μ mol/L まで、1 Hz 及び 0.2 Hz で、静止膜電位、活動電位振幅、活動電位持続時間(APD ₅₀ 及び APD ₉₀)及び最大立ち上がり速度に影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

表Ⅸ-3. カロテグラストメチル又はカロテグラストの細胞性免疫に及ぼす作用⁴⁷⁾

試験項目	動物種等	被験物質 濃度/用量(投与経路)	主な所見
NK 活性	ヒト PBMC (n=3)	カロテグラスト 0.1、1、10 μ mol/L (<i>in vitro</i>)	・いずれの濃度においても 50%以上の阻害を示さなかった。
ヒト PBMC 増殖能	ヒト PBMC (n=3)	カロテグラスト 0.1、1、10 μ mol/L (<i>in vitro</i>)	・いずれの濃度においても 50%以上の阻害を示さなかった。
ラット遅延型過敏反応	雄性 SD ラット (各群:8 例)	カロテグラストメチル 10、30、100、300 mg/kg (1 日 2 回 8 日間経口投与)	・いずれの用量においても有意な作用は示さなかった(p>0.05、一元配置分散分析)。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験では、本剤投与による急性症状としてイヌで嘔吐が認められた。概略の致死量は、ラットで 1000mg/kg 超、イヌで 800mg/kg 超であった⁴⁸⁾。

表Ⅸ-4. 単回投与毒性試験(経口投与)

動物種等	投与量(mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量(mg/kg)
SD ラット (各群:雌雄各 4 例)	250、500、1000	影響なし	>1000
ビーグル犬 (各群:雌雄各 1 例)	200、400、800(400×2 回)*	800:嘔吐、体重減少(雌)	>800

*:1 日 2 回投与し、2 回目の投与は 1 回目の投与の 6 時間後に実施

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験では、リンパ球数の高値、脾臓の辺縁帯における細胞数減少及び白脾髄(辺縁帯を除く)細胞成分の増加が認められた。白脾髄(辺縁帯を除く)細胞成分の増加の発生机序は明らかでないが、リンパ球数の高値及び脾臓の辺縁帯における細胞数減少については、本剤の薬理作用である $\alpha 4$ インテグリン阻害作用と関連した変化と考えられた。これらの変化は、休薬により回復もしくは回復傾向を示すと共に、がん原性試験においてリンパ造血器系腫瘍の発生や免疫学的異常を示唆する病変の発生はなく、免疫毒性試験においてヒツジ赤血球(SRBC)に対する特異抗体産生能に影響を与えなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

イヌの肝臓で見られた中心静脈周囲の細胞浸潤は、本剤投与に起因する変化であり、背景的に見られる変化の頻度が増加したものと考えられたが、肝細胞に病理組織学的な異常はなく、さらに肝臓の障害を示唆する臨床検査値の変動も認められないことから、毒性学的な意義はないものと判断した⁴⁹⁾。

表区-5. 反復投与毒性試験(経口投与)

動物種等	期間	投与量(mg/kg/日)	主な所見
SD ラット (各群:雌雄各 10 例)	4 週間	60、250、1000	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量: >1,000 mg/kg/日 ・60 mg/kg/日以上:辺縁帯細胞数減少(脾臓)^{*1} ・250 mg/kg/日以上:リンパ球数・白血球数の高値^{*1} ・回復性(2 週間):あり
SD ラット (各群:雌雄各 10 例)	4 週間	15、30、60	<ul style="list-style-type: none"> ・無影響量:<15 mg/kg/日 ・15 mg/kg/日以上(雄)、30 mg/kg/日以上(雌):辺縁帯細胞数減少(脾臓)^{*1} ・60 mg/kg/日(雄):白血球数・好中球数・リンパ球数・好酸球数・好塩基球数の高値^{*1}
SD ラット (各群:雌雄各 12 例)	26 週間	30、100、300、600 (300×2 回) ^{*2}	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量:>600 mg/kg/日 ・30 mg/kg/日以上:辺縁帯細胞数減少(脾臓)^{*1} ・30 mg/kg/日以上(雄)、600 mg/kg/日(雌):白脾髄(辺縁帯を除く)細胞成分の増加(脾臓)^{*3} ・100 mg/kg/日以上:リンパ球比率・リンパ球数・白血球数の高値^{*1}、分葉核好中球比率の低値^{*4} ・回復性(5 週間):あり
ビーグル犬 (各群:雌雄各 3 例)	4 週間	25、100、400	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量:>400 mg/kg/日
ビーグル犬 (各群:雌雄各 3 例)	13 週間	100、300、1000	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量:>1000 mg/kg/日 ・1000 mg/kg/日群(雄)、300 mg/kg/日以上(雌):中心静脈周囲の細胞浸潤(肝臓) ・1000 mg/kg/日(雌):リンパ球比率・リンパ球数の高値^{*1}、分葉核好中球比率の低値^{*4} ・回復性(13 週間):あり
ビーグル犬 (各群:雌雄各 4 例)	39 週間	30、100、300、1000	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量:>1000 mg/kg/日 ・30 mg/kg/日以上(雌)、100 mg/kg/日以上(雄):中心静脈周囲の細胞浸潤(肝臓)

*1:本剤の薬理作用である $\alpha 4$ インテグリン阻害作用に関連した変化と考え、毒性とは判断しなかった。

*2:1 日 2 回投与し、2 回目の投与は 1 回目の投与の 4 時間後に実施した。

*3:加齢に伴う白脾髄の退縮が抑制されたとも考えられ、その程度も軽微であることから、毒性学的な意義はないと判断した。

*4:リンパ球比率及びリンパ球数の高値を反映した相対的な変化と判断した。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性はなく、ほ乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験においても染色体異常誘発性は認められなかった。また、ラットを用いた *in vivo* 小核試験において小核誘発作用は認められなかった⁵⁰⁾。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用い、24 ヶ月間経口投与(30、100 及び 300 mg/kg/日)によるがん原性試験を実施した結果、特定の腫瘍あるいは非腫瘍性病変による死亡又は瀕死動物が増加することはなく、生存率に対する影響もなかった。本試験でみられた腫瘍はいずれも自然発生腫瘍であり、投与に起因した腫瘍の発生はなかった。非腫瘍性病変では、マウスではいずれの器官・組織にも本剤投与によると考えられる変化は認められなかった。ラットでは各投与群で脾臓の辺縁帯における細胞数減少と白脾髄(辺縁帯を除く)細胞成分の増加が認められた。これらの変化は、先に実施したラット 26 週間反復経口投与毒性試験でも認められており、さらに長期間にわたりこれらの変化が持続してみられた本試験ではリンパ造血器系腫瘍の発生や免疫学的異常を示唆する病変の発生がないことから、脾臓における辺縁帯細胞数減少と白脾髄(辺縁帯を除く)細胞成分の増加の毒性学的意義はほとんどないと考えられた。以上より、マウス及びラットに対して発がん性を示さないと判断した⁵¹⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験では、マウスの胚・胎児発生に関する試験において、本剤の薬理作用である $\alpha 4$ インテグリン阻害作用と関連した変化と考えられる催奇形性が認められた。同様の催奇形性変化は、マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で実施した生存胎児を用いた検査では認められなかったことから、本剤の催奇形性作用については器官形成期における曝露が大きく関与しているものと推察された⁴⁵⁾。

表Ⅸ-6. 生殖発生毒性試験(経口投与)

項目	動物種等	期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
受胎能及び着床までの初期胚発生	ICR マウス (各群:雌雄 25 例)	雄:交配前 4 週間～ 交配期間 雌:交配前 2 週間～ 妊娠 6 日	30、100、300、 600(300×2) ^{*1}	・無毒性量: >600 mg/kg/日 ・生存胎児の外表検査、内臓検査、骨格検査及び骨化進捗に本剤投与と関連する変化はみられなかった
受胎能及び胚・胎児発生	SD ラット (各群:雌雄 20 例)	雄:交配前 2 週間～ 交配期間 雌:交配前 2 週間～ 妊娠 17 日	30、100、300	・無毒性量: >300 mg/kg/日
胚・胎児発生 (予備)	ICR マウス (各群:8～10 例)	妊娠 6～15 日	30、100、300、 600(300×2) ^{*1}	・胚・胎児発生に対する影響が 100 mg/kg/日以上で確認 ・100 mg/kg/日以上:着床後死亡数及び着床後死亡率の高値、生存胎児数の低値、左心房小型 ・600 mg/kg/日:雌胎児体重の低値
胚・胎児発生	ICR マウス (各群:19～20 例)	妊娠 6～15 日	12、60、300、 600(300×2) ^{*1}	・無毒性量:母動物の一般毒性及び生殖機能は >600 mg/kg/日、胚・胎児発生は 60 mg/kg/日 ・300 mg/kg/日以上:左心房小型、胸骨分節糸状癒合 ・600 mg/kg/日:着床後死亡数及び着床後死亡率の高値、生存胎児数の低値、腸短小(結腸)、胸骨分節配列異常
	NZW ウサギ (各群:16～19 例)	妊娠 6～18 日	30、100、300	・無毒性量:母動物の一般毒性は 100 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生は >300mg/kg/日 ・300 mg/kg/日:摂餌量の低値、排糞量の減少、流産(1 例)、赤血球数の低値
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	SD ラット (各群:20 例)	妊娠 7 日～ 分娩後 20 日	30、100、300	・無毒性量: >300 mg/kg/日

*1:1 日 2 回投与し、2 回目の投与は 1 回目の投与の 6 時間後に実施

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ラット 4 週間経口投与(30、100 及び 300 mg/kg/日)において、ヒツジ赤血球(SRBC)に対する特異抗体産生能を評価した結果、免疫機能に関連する器官である胸腺及び脾臓の重量に変化はなく、抗 SRBC 抗体産生能にも影響はなかった。なお、脾臓の病理組織学的検査では 30 mg/kg 以上の群で辺縁帯の細胞数減少が観察された。以上より、SRBC に対する特異抗体産生能に影響を与えないと判断した⁵²⁾。

X. 管理事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:カログラ®錠 120 mg、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分:カロテグラストメチル、劇薬

2. 有効期間

有効期間:36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性が強いので、アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存し、服用直前まで PTP シートから取り出さないこと。また、保存に際して PTP シートを破損しないよう注意すること。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:カログラ®錠を服用される患者さんとそのご家族の方へ

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同効薬:「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」(武田薬品工業株式会社)

「タイサブリン点滴静注 300 mg」(バイオジェン・ジャパン株式会社)

7. 国際誕生年月日

2022 年 3 月 28 日「日本」

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
製造販売承認	2022 年 3 月 28 日	30400AMX00186000	2022 年 5 月 25 日	2022 年 5 月 30 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年(2022年3月28日～2030年3月27日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
カログラ [®] 錠 120 mg	2399018F1024	2399018F1024	129100101	622910001

14. 保険給付上の注意

保医発 0524 第3号((令和4年5月24日付)より:

本剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤は維持療法のために投与しないこと。本剤の進行性多巣性白質脳症(PML)発現リスクを考慮し、臨床試験では維持療法について検討していない。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Park SC, et al.:World J Gastroenterol. 2018; 24(17):1868-1880(PMID 29740202)
- 2) Briskin M, et al.:Am J Pathol. 1997; 151(1):97-110 (PMID 9212736)
- 3) Koizumi M, et al.:Gastroenterology. 1992; 103(3):840-847 (PMID 1379955)
- 4) Thomas S, et al.:Inflammopharmacology. 2012; 20(1):1-18 (PMID 22205271)
- 5) Sugiura T, et al.:J Crohns Colitis. 2013 Dec; 7(11): e533-42 (PMID 23623333)
- 6) 潰瘍性大腸炎治療指針(2021年3月改訂)厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班)令和2年度分担研究報告書 別冊. 2021: p5-16.
- 7) Bloomgren G, et al.:N Engl J Med. 2012; 366(20):1870-1880 (PMID 22591293)
- 8) Kornek B.:Patient Prefer Adherence. 2015; 9:675-684 (PMID 26056435)
- 9) Ho PR, et al.:Lancet Neurol. 2017; 16(11):925-933 (PMID 28969984)
- 10) Stüve O, et al.:Arch Neurol. 2006; 63:1383-1387 (PMID 17030653)
- 11) 社内資料:第I相試験結果(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 12) 社内資料:第I相試験結果(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 13) 社内資料:第I相試験結果(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.10)
- 14) 社内資料:第II相試験結果(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.11)
- 15) 社内資料:第II相試験結果(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.12)
- 16) 社内資料:第III相試験結果(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.13)
- 17) 社内資料:第III相試験結果(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.14)
- 18) 社内資料:α4インテグリンに対する親和性(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.1)
- 19) 社内資料:α4インテグリンと接着分子との結合に対する阻害作用(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.2)
- 20) 社内資料:α4インテグリンの生物活性に対する作用(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.3)
- 21) Hamann A, et al.:J Immunol. 1994; 152:3282-93 (PMID 7511642)
- 22) Gordon FH, et al.:Gastroenterology. 2001; 121(2):268-74 (PMID 11487536)
- 23) Chisholm PL, et al.:Eur J Immunol. 1993; 23:682-88 (PMID 8449216)
- 24) Issekutz TB, et al.:J Immunol. 1991; 147:4178-84 (PMID 1753094)
- 25) 社内資料:実験的腸炎に対する作用(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.4)
- 26) Fukase H, et al.:Br J Clin Pharmacol. 2020; 86(3):591-600 (PMID 31658381)
- 27) 社内資料:薬物相互作用試験(1)結果(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.8)
- 28) 社内資料:薬物相互作用試験(2)結果(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.9)
- 29) 社内資料:吸収(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.3)
- 30) 社内資料:腸肝循環(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.6.4)
- 31) 社内資料:胎児への移行(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.4.4)
- 32) 社内資料:乳汁への移行(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.6.5)
- 33) 社内資料:分布(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 34) 社内資料:血漿たん白結合(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.2)
- 35) 社内資料:ヒト生体試料を用いた試験(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.2.3.1)
- 36) 社内資料:薬物相互作用(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.4)
- 37) 社内資料:代謝物のα4インテグリンと接着分子との結合に対する阻害作用(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.5)
- 38) 社内資料:代謝(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.3)
- 39) 社内資料:臨床薬理試験結果(2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.5)

- 40) 社内資料:単回投与後の胆汁中排泄(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.6.4.6.3)
- 41) 社内資料:吸収に関わるトランスポーターに関する検討(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.5)
- 42) 社内資料:肝臓におけるトランスポーターに関する検討(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.6)
- 43) 社内資料:腎臓におけるトランスポーターに関する検討(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.7)
- 44) 社内資料:第I相試験結果(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.7.6.7)
- 45) 社内資料:毒性試験「生殖発生毒性試験」(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.6.6.6)
- 46) 社内資料:安全性薬理試験(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.6.2.4)
- 47) 社内資料:副次的薬理試験(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.6.2.3)
- 48) 社内資料:単回投与毒性試験(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.6.6.2)
- 49) 社内資料:反復投与毒性試験(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.6.6.3)
- 50) 社内資料:遺伝毒性試験(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.6.6.4)
- 51) 社内資料:がん原性試験(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.6.6.5)
- 52) 社内資料:その他の毒性試験(2022年3月28日承認、申請資料概要 2.6.6.8)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない(2023年5月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

■GS1バーコード

薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）の改正に伴い、令和3年8月1日より医療用医薬品の添付文書の電子化が施行されました。添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、スマートフォンやタブレット端末で最新の電子添文をご覧いただけます。なお、「添文ナビ」アプリにつきましては、ご使用になれる端末に合わせて「App Store」「Google Play」よりダウンロードしてください。

カログラ®錠 120mg 販売包装単位

