

カログラ[®]錠

120mg投与における 注意事項

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
潰瘍性大腸炎治療剤／ $\alpha 4$ インテグリン阻害剤

カログラ[®]錠120mg

CAROGRA[®] Tablets (カロテグラストメチル錠)

薬価基準収載

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]

目次

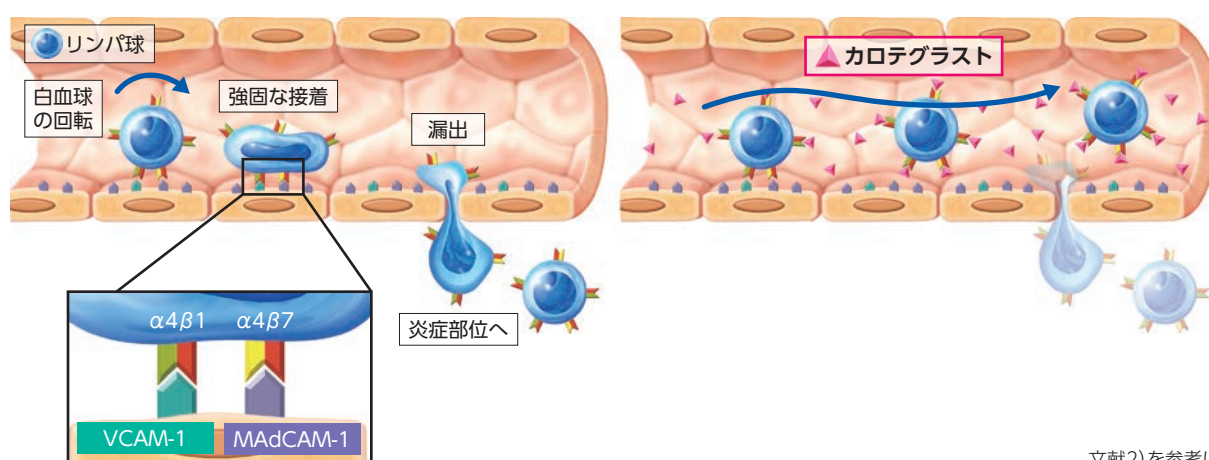
はじめに	3
効能又は効果	4
用法及び用量	5
過敏症に関連する注意	5
生殖発生毒性に関連する注意	6
授乳中の患者への投与に関連する注意	7
肝機能障害患者への投与に関連する注意	8
感染症に関連する注意	9
進行性多巣性白質脳症 (PML) に関連する注意	10
ご注意いただきたい併用薬・過去治療薬について	14
相互作用	15
臨床成績：国内第Ⅲ相試験 (AJM300/CT2試験)	16
臨床成績：国内第Ⅲ相試験 (AJM300/CT3試験) (検証的試験)	20

はじめに

カログラ®錠(一般名:カロテグラストメチル。以下、本剤)は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、世界初の経口投与可能な $\alpha 4$ インテグリン阻害作用を有する潰瘍性大腸炎治療剤です。

潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患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います¹⁾。

本剤の活性代謝物であるカロテグラストは、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ます²⁾。



文献2)を参考に作図

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)から始まり、2018年に開始した国内第III相試験(プラセボを対照とした二重盲検比較試験:AJM300/CT3試験)で、有効性と安全性を検討しました。本剤の国内における使用経験は限られているため、本剤投与による未知の副作用が発現する可能性があります。また、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)において進行性多巣性白質脳症(PML)の発現が報告されており、本剤の臨床試験ではPMLの報告はありませんが、PMLの潜在リスクは否定できません。

本剤をご使用いただく前に必ず本冊子をご精読の上、適正使用にご留意くださいますようお願いいたします。

1)Park SC, et al. : World J Gastroenterol. 2018;24(17):1868-1880

2)Sugiura T, et al. : J Crohns Colitis. 2013;7(11):e533-42

利益相反: 本論文の著者に味の素製薬株式会社(現、EAファーマ株式会社)の社員が含まれる。
本試験薬剤は同社より提供を受けた。

■ 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)

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]

本剤は中等度の潰瘍性大腸炎で、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の、寛解導入治療に用いてください。

本剤の進行性多巣性白質脳症(PML)発現リスクを考慮し、臨床試験では寛解維持効果について検討していません。

PMLの発現リスクについては「進行性多巣性白質脳症(PML)に関連する注意」の項で説明いたします。

■ 用法及び用量

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。

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ヵ月までとし、6ヵ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]

成人には1回につき960mg(120mg×8錠)を1日3回食後に経口投与してください。

進行性多巣性白質脳症(PML)に関連して設定している用法及び用量に関連する注意は、「進行性多巣性白質脳症(PML)に関連する注意」の項で説明いたします。

投与期間は6ヵ月までとしてください。

治療を再度行う場合には、投与終了から8週間以上あけてください。

■ 過敏症に関連する注意

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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ました。

■ 生殖発生毒性に関連する注意

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) (抜粋)

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

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³⁾。[2.2、9.4参照]

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ありません。

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ています。

本剤投与においては、生殖発生毒性のリスクを最小化するため、注意をお願いいたします。

● 妊娠可能な女性

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後3日間以上は適切な避妊を行うよう指導してください。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合は直ちに投与を中止してください。

● 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与できません。

<非臨床試験結果より>

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ました。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ました。

3) 社内資料：毒性試験[生殖発生毒性試験](申請資料概要2.6.6.6)

■ 授乳中の患者への投与に関連する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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⁴⁾。

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してください。

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ております。

4) 社内資料：乳汁への移行(申請資料概要2.6.4.6.5)

肝機能障害患者への投与に関連する注意

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

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注意をお願いいたします。

本剤の日本人肝機能障害患者(軽度及び中等度)を対象とした薬物動態試験の結果を下記に示します。

<肝機能障害者における薬物動態⁵⁾>

軽度(Child-Pugh分類A)の肝機能障害被験者(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)の肝機能障害被験者(2例)に本剤960mgを単回経口投与しました。

その結果、軽度肝機能障害被験者において肝機能正常被験者と比較して、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} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.1倍及び1.5倍でした。中等度肝機能障害被験者では、肝機能正常被験者と比較して、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倍でした。

5) 社内資料：第I相試験結果(申請資料概要2.7.6.7)

■ 感染症に関連する注意

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.1 本剤は α 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。

本剤の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960mg群2.3% (6/259例)、プラセボ群3.5% (8/226例) であり、本剤960mg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ました。

しかしながら、本剤の α 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ました。

国内第Ⅲ相試験 (AJM300/CT2試験及びAJM300/CT3試験) において、初回投与期又は再投与期にカログラ®錠960mgを投与された被験者に発現した副作用のうち、感染症と定義したもの (器官別大分類が「感染症および寄生虫症」のもの) は以下のとおりです。

上咽頭炎、胃腸炎、帯状疱疹、インフルエンザ、歯周炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、マイコプラズマ感染

■ 進行性多巣性白質脳症 (PML) に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

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]

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ヵ月までとし、6ヵ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]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は α 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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]

● PML に対する注意

国内外臨床試験において、PML の確定診断に至った症例は報告されていません。

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、本剤投与においては、PML 発現リスクを最小化するための注意をお願いいたします。

●PMLとは⁶⁾

概要

- ・進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は、JCウイルス (JC virus: JCV) による中枢神経感染症の一形態である。亜急性に様々な神経症候を呈し、多くは致死的とされるが、基礎疾患によっては長期生存例もある。ただし、その場合も機能障害を残すことが多い。
- ・主に細胞性免疫の低下 (ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症など) を背景に発症するが、近年は病態修飾療法による薬剤関連PMLが注目されている。
- ・PMLの診断は、臨床症候、頭部MRI/CT、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) のJCV DNAの検出、病理所見及び除外診断を柱とするが、無症候性PMLも存在する。
- ・根治に至るJCVに特異的な抗ウイルス薬などはなく、治療の基本は免疫機能の回復と免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) への対応である。

原因

- ・PMLの大多数は、免疫不全を呈する基礎疾患を背景に発病するが、免疫不全の基礎疾患を有さない発病例も稀に報告されている。
- ・欧米ではHIV感染症がPMLの基礎疾患の約85%を占める。
- ・本邦ではPMLの基礎疾患は、HIV感染症は40%にとどまり、血液系悪性腫瘍、膠原病、慢性腎不全、先天性免疫不全症など多彩である。
- ・免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬、モノクローナル抗体製剤などの薬物治療に起因するPML発病例が世界中で報告されている。
- ・多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の再発予防薬による重大な副作用のひとつとしてPMLの発病が報告されている。

症状

- ・大脳、小脳、脳幹に病巣が出現するため、その病巣を反映した多様な症状がみられる。
- ・臨床症状としては認知機能障害や片麻痺、構音障害の頻度が高い。その他にも性格変化や異常行動などの精神症状や感覚障害などもみられるが、発熱や頭痛といった症状は稀である。
- ・亜急性の臨床症状の進行が特徴的であり、初発症状は日や週の単位で増悪し、新規症状が加わり自然経過では数ヶ月で失外套状態に至る。
- ・近年ではMSの疾患修飾薬であるナタリズマブ (遺伝子組換え) やフィンゴリモド使用によりおこるPMLでは定期的MRI検査で病巣が発見されて、無症候の場合もある。

6) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」(編).
進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン2020.

●中枢性の神経症状があらわれた場合

中枢性の神経症状確認項目	
片麻痺/四肢麻痺	手・足の麻痺(動かせない・動きがにぶい)、歩行障害
認知機能障害	少し前のことや聞いたばかりの話を忘れる、現在の日時や場所がわからなくなることがある、性格変化、行動異常
失語	言いたい言葉が言えない・出てこない、他人の話が理解できない
視覚異常	視野のある部分が見えない、ものが二重に見える
構音障害	呂律がまわらない
嚥下障害	飲食物を飲み込むのが困難
不随意運動	手が震えたり、手足が勝手に動く
脳神経麻痺	上記以外の脳神経麻痺に伴う症状

中枢性の神経症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、神経内科(脳外科)医等専門医と連携して、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行ってください。

PML診療ガイドライン⁶⁾も参照してください。

6)厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」(編).
進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)診療ガイドライン2020.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」PML情報センターではPML相談を行っています。PML発症が疑われた場合は、下記のPML情報センターへのご相談をご検討ください。

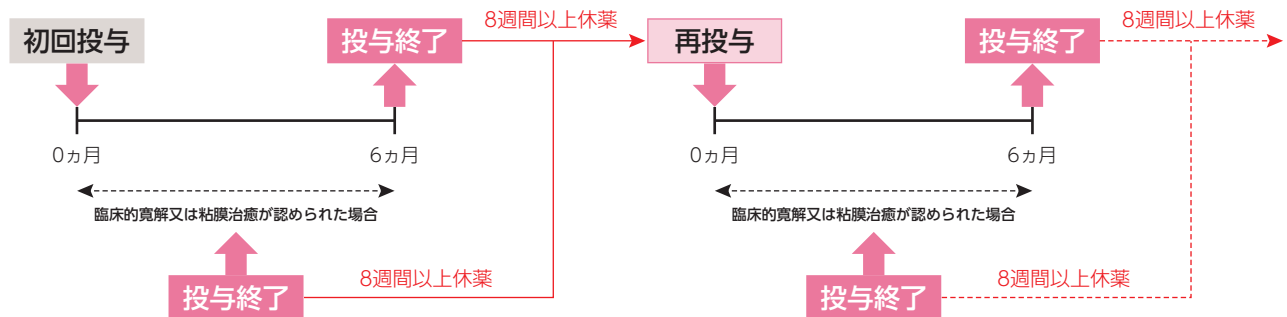
地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立駒込病院
脳神経内科 PML情報センター
〒113-8677 東京都文京区本駒込三丁目18番22号
TEL:03-3823-2101(代表) FAX:03-4463-7528
E-mail km_pml-info@tmhp.jp

● 投与期間について

本剤の投与は6ヵ月までとしてください。

6ヵ月以内に臨床的寛解又は粘膜治癒が認められた場合は投与を終了してください。

再治療は少なくとも8週間の休薬期間をおいてください。



ナタリズマブ(遺伝子組換え)投与による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ますが、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ます^{7), 8), 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発現情報に基づき、本剤の国内第Ⅲ相試験では、1回あたりの投与期間を最長6ヵ月と制限し、投与開始8週以降に継続投与を許容する場合、漫然と投与されないよう、「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」に投与終了としました。また、ナタリズマブ(遺伝子組換え)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ヵ月を要するとの報告¹⁰⁾を踏まえ、本剤を再投与する際も8週間の休薬期間を設けました。

● 高度の免疫抑制状態にある患者、他の免疫抑制剤との併用について

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では、PML発現リスクが増大しているおそれがあります。

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、本剤との併用を避けてください。

また、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の発現に十分注意してください。

本剤投与中に免疫状態が変化する可能性があるため、PMLを示唆する兆候・症状の発現に十分注意してください。

7) Bloomgren G, et al. : N Engl J Med. 2012;366:1870-80

8) Kornek B. : Patient Prefer Adherence. 2015;9:675-84

9) Ho PR, et al. : Lancet Neurol. 2017;16:925-33

10) Stüve O, et al. : Arch Neurol. 2006;63:1383-7

■ ご注意いただきたい併用薬・過去治療薬について

- 併用を避けていただきたい薬
 - ・ ナタリズマブ (遺伝子組換え)
 - ・ 他の免疫抑制剤
- 過去に投与歴があり、本剤投与時にご注意いただきたい薬
 - ・ ナタリズマブ (遺伝子組換え)

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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]

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ました。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ました。

- 併用時、ご注意いただきたい薬
 - ・ 併用薬の作用が強まる可能性のある薬
(ミダゾラム、アトルバスタチン等) 詳細は次頁に記載します。
 - ・ 本剤の作用が強まる可能性のある薬
(リファンピシン等) 詳細は次頁に記載します。

■ 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。

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。

日本人健康成人男性20例を対象に、併用薬に対する薬物動態の影響について検討した結果を以下に示します。

薬剤名	投与方法	結果
ミダゾラム ¹¹⁾	カロテグラストメチル960mgを1日3回14日間反復経口投与後、カロテグラストメチル960mgとCYP3A4の典型的な基質であるミダゾラム5mg(経口投与)又は0.017mg/kg(静脈内投与)を併用投与	ミダゾラムの経口投与時、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。 ミダゾラムの静脈内投与時、ミダゾラムの AUC_{0-t} は1.5倍に上昇した。
アトルバスタチン ¹¹⁾	カロテグラストメチル960mgを1日3回14日間反復経口投与後、CYP3A4の基質であるアトルバスタチン10mgを併用投与	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。
プレドニゾロン ¹¹⁾	カロテグラストメチル960mgを1日3回14日間反復経口投与後、カロテグラストメチル960mgとプレドニゾロン5mgを併用投与	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。
リファンピシン ¹²⁾	カロテグラストメチル960mgとOATP1B1及びOATP1B3の阻害薬であるリファンピシン600mgを併用投与	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。

11) 社内資料：薬物相互作用試験(1)結果(申請資料概要2.7.6.8)

12) 社内資料：薬物相互作用試験(2)結果(申請資料概要2.7.6.9)

臨床成績：国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT2試験)¹³⁾

試験概要

目的	<p>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カログラ®錠1回あたり960mgを1日3回8週間経口投与した際のカログラ®錠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。</p> <p>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。</p> <p>加えて、カログラ®錠投与期間中及び投与終了後2年間における進行性多巣性白質脳症(PML)発現状況を調査する。</p>
試験デザイン	<p>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</p>
対象	<p>活動期の潰瘍性大腸炎患者</p>
方法	<p><初回投与期> 1回あたりカログラ®錠960mg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、Partial 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)。</p> <p><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カログラ®錠960mg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。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <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 <p>安全性の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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
主な解析手法	<p>【主要評価項目】 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、カログラ®錠960mg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。</p>

13) 社内資料：第Ⅲ相試験結果(申請資料概要2.7.6.13)[承認時評価資料]

試験結果

有効性の概要

主要評価項目

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、カログラ®錠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ませんでした(Wald χ^2 検定でのp値は $p=0.1092$)。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)、カログラ®錠群61.3%(65/106例)で、カログラ®錠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、有意差は認められませんでした。

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、カログラ®錠群でそれぞれ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)でした。

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)でした。

(具体的な事象は次表参照)

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ませんでした。

重篤な副作用は、検証期に、カログラ®錠群で視神経脊髄炎スペクトラム障害が1例0.9%(1/106例)認められました。検証期以外においては重篤な副作用は認められませんでした。

投与中止に至った副作用は、検証期ではカログラ®錠群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)ではカログラ®錠群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)でした。

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ました。

本治験で認められた重要な有害事象は、カログラ®錠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した。

各投与期後の非投与期を含めて、本治験でPMLは認められていません。

投与期間

①初回投与期

投与期間は検証期でカログラ®錠群 53.9 ± 8.6 [2, 63]日(平均値 \pm 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カログラ®錠群 103.7 ± 30.6 [71, 168]日、プラセボ群 114.5 ± 42.3 [62, 173]日でした。

②再投与期

各再投与期の全期間(8週投与期と継続期)でのカログラ®錠の投与期間は、再投与期1回目が 74.2 ± 39.3 [24, 174]日(平均値 \pm 標準偏差[最小値、最大値]、以下同様)、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)でした。

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ました。初回投与期及び再投与期を通したカログラ®錠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%)でした。

AJM300/CT2試験 初回投与期(検証期、継続期、全期間)の副作用一覧

投与期		検証期		継続期		全期間	
投与群		プラセボ群	カログラ [®] 錠群	プラセボ群	カログラ [®] 錠群	プラセボ群	カログラ [®] 錠群
解析対象症例数		59	106	17	31	59	106
全発現例数(%)		9(15.3)	20(18.9)	2(11.8)	5(16.1)	9(15.3)	25(23.6)
感染症および寄生虫症		4(6.8)	4(3.8)	1(5.9)	2(6.5)	4(6.8)	6(5.7)
	インフルエンザ	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	咽頭炎	0	0	0	1(3.2)	0	1(0.9)
	歯周炎	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	歯肉炎	1(1.7)	0	1(5.9)	0	1(1.7)	0
	上咽頭炎	2(3.4)	3(2.8)	0	1(3.2)	2(3.4)	4(3.8)
	蓄膿	1(1.7)	0	0	0	1(1.7)	0
代謝および栄養障害		1(1.7)	1(0.9)	0	0	1(1.7)	1(0.9)
	高アマラーゼ血症	1(1.7)	0	0	0	1(1.7)	0
	食欲減退	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
神経系障害		2(3.4)	4(3.8)	0	1(3.2)	2(3.4)	5(4.7)
	ジスキネジア	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	頭痛	2(3.4)	1(0.9)	0	0	2(3.4)	1(0.9)
	感覚鈍麻	0	0	0	1(3.2)	0	1(0.9)
	片頭痛	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	末梢性ニューロパチー	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	1(0.9)	0	1(3.2)	0	2(1.9)
	鼻出血	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	上気道の炎症	0	1(0.9)	0	1(3.2)	0	2(1.9)
胃腸障害		1(1.7)	5(4.7)	1(5.9)	0	2(3.4)	5(4.7)
	口角口唇炎	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	潰瘍性大腸炎	0	0	1(5.9)	0	1(1.7)	0
	排便回数増加	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	悪心	1(1.7)	3(2.8)	0	0	1(1.7)	3(2.8)
肝胆道系障害		0	0	0	1(3.2)	0	1(0.9)
	肝機能異常	0	0	0	1(3.2)	0	1(0.9)
皮膚および皮下組織障害		1(1.7)	0	0	0	1(1.7)	0
	発疹	1(1.7)	0	0	0	1(1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		0	1(0.9)	0	1(3.2)	0	2(1.9)
	関節痛	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	腱痛	0	0	0	1(3.2)	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)	0	0	1(1.7)	3(2.8)
	異常感	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	倦怠感	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	浮腫	1(1.7)	0	0	0	1(1.7)	0
	発熱	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	腋窩痛	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
臨床検査		0	6(5.7)	0	0	0	6(5.7)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.9)	0	0	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)	0	0	0	1(0.9)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	C-反応性蛋白増加	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)
	白血球数増加	0	3(2.8)	0	0	0	3(2.8)
	尿中蛋白陽性	0	2(1.9)	0	0	0	2(1.9)
	JCポリオーマウイルス検査陽性	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.9)

例数(%)

MedDRA/J ver.23.1に基づく

AJM300/CT2試験 再投与期1回目の副作用一覧

投与期	8週投与期	継続期	全期間
解析対象症例数	50	13	50
全発現例数 (%)	13 (26.0)	3 (23.1)	15 (30.0)
感染症および寄生虫症	6 (12.0)	3 (23.1)	8 (16.0)
胃腸炎	0	1 (7.7)	1 (2.0)
带状疱疹	1 (2.0)	0	1 (2.0)
上咽頭炎	3 (6.0)	2 (15.4)	4 (8.0)
鼻炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)
副鼻腔炎	0	1 (7.7)	1 (2.0)
扁桃炎	0	1 (7.7)	1 (2.0)
上気道感染	0	1 (7.7)	1 (2.0)
マイコプラズマ感染	1 (2.0)	0	1 (2.0)
神経系障害	1 (2.0)	0	1 (2.0)
頭痛	1 (2.0)	0	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.7)	1 (2.0)
上気道の炎症	0	1 (7.7)	1 (2.0)
胃腸障害	5 (10.0)	0	5 (10.0)
胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	0	1 (2.0)
悪心	3 (6.0)	0	3 (6.0)
嘔吐	2 (4.0)	0	2 (4.0)
肝胆道系障害	0	1 (7.7)	1 (2.0)
肝機能異常	0	1 (7.7)	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	0	1 (2.0)
関節痛	1 (2.0)	0	1 (2.0)
筋肉痛	1 (2.0)	0	1 (2.0)
臨床検査	1 (2.0)	0	1 (2.0)
白血球数増加	1 (2.0)	0	1 (2.0)

例数 (%)

MedDRA/J ver.23.1に基づく

AJM300/CT2試験 再投与期2回目の副作用一覧

投与期	8週投与期	継続期	全期間
解析対象症例数	20	5	20
全発現例数 (%)	3 (15.0)	1 (20.0)	3 (15.0)
耳および迷路障害	0	1 (20.0)	1 (5.0)
耳異常感覚	0	1 (20.0)	1 (5.0)
胃腸障害	3 (15.0)	1 (20.0)	3 (15.0)
腹部不快感	1 (5.0)	0	1 (5.0)
消化不良	1 (5.0)	0	1 (5.0)
口内炎	1 (5.0)	1 (20.0)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	1 (20.0)	1 (5.0)
胸痛	0	1 (20.0)	1 (5.0)
発熱	1 (5.0)	0	1 (5.0)
末梢腫脹	1 (5.0)	1 (20.0)	1 (5.0)
臨床検査	0	1 (20.0)	1 (5.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (20.0)	1 (5.0)
フィブリンDダイマー増加	0	1 (20.0)	1 (5.0)

例数 (%)

MedDRA/J ver.23.1に基づく

臨床成績：国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT3試験)(検証的試験)¹⁴⁾

試験概要

目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、以下を検討する。 ①プラセボを対照とした二重盲検比較試験により、カログラ®錠を1回あたり960mg、1日3回、8週間経口投与した際の、カログラ®錠の有効性について検証するとともに安全性を検討する。 ②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。 など
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(プラセボとの有効性の検証試験) 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)に対して効果不十分又は不耐の中等症の活動期にある日本人潰瘍性大腸炎患者203例
方法	初回投与期：カログラ®錠120mg錠又はプラセボ錠を1回8錠、1日3回食後に経口投与した。 <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;"> <p style="font-size: small;"> 事前観察期 (適格性検査) 検証期 継続期 -2週 0週 8週 最大24週 無作為化二重盲検 検証期 継続期 Visitごとに継続可否判定*実施 継続不可の場合は投与中止 本登録日 投薬終了後、非投与期へ移行 </p> </div> <div style="flex: 1; padding-left: 10px;"> <p>中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者203例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口5-ASA効果不十分又は不耐 ・Mayoスコアが6点以上10点以下 ・「粘膜所見サブスコア」が2点以上 ・「血便サブスコア」が1点以上など </div> <div style="flex: 1; padding-left: 10px;"> <p>継続投与の基準</p> <p>8週評価時にMayoスコアによる改善①はみられたが、粘膜所見サブスコアが0点に至らなかった患者。ただし8週投与によりMayoスコアによる改善①はみられないが継続投与を希望する被験者は治験責任医師や治験分担医師の判断により継続可とした。</p> <p>※：継続可否判定 12週以降は規定のvisit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とした。 ・「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)^{注)} ・「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 注)初回投与期のみ</p> </div> </div> <p>再投与期：治験薬投与終了後に疾患が再燃した場合、再投与を行うことが可能とされた。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した。再投与期において用いる治験薬はカログラ®錠960mg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した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ●初回投与期検証期(8週)におけるMayoスコアによる改善率①：以下の3つの条件を満たす被験者の割合 <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 <p>安全性の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ●有害事象の発現率：比較的よくみられる有害事象、程度別の有害事象、死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、中止に至った有害事象、重要な有害事象(本試験では「中枢性の神経症状」を重要な有害事象とする)など
主な解析手法	<p>【主要評価項目】</p> <p>FASを解析対象集団とし、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。また、プラセボ群に対するオッズ比及びその両側95%信頼区間を算出し、Wald χ^2検定を行った。プラセボ群と比較し、カログラ®錠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した。</p> <p>【安全性の評価項目】</p> <p>安全性は、初回投与期及びカログラ®錠投与期の回数ごとに評価した。有害事象は治験薬との因果関係別に発現例数と発現率を投与群別に算出した。</p>

14) 社内資料：第Ⅲ相試験結果(申請資料概要2.7.6.14) [承認時評価資料]

試験結果

有効性の概要

主要評価項目

初回投与期検証期(8週)における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)の結果、カログラ®錠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ました(Wald χ^2 検定でのp値はp=0.0003)。割付因子で調整しないMayoスコアによる改善率①は、プラセボ群20.8%(21/101例)、カログラ®錠群45.1%(46/102例)で、カログラ®錠群のプラセボ群に対する差(両側95%信頼区間)は24.3%(11.4%~36.1%)であり、有意差が認められました。

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、カログラ®錠群でそれぞれ16.7%(17/102例)、5.8%(3/52例)及び17.6%(18/102例)、プラセボ群でそれぞれ13.9%(14/101例)、12.0%(6/50例)及び17.8%(18/101例)でした。

1回目の再投与期における副作用の発現率は8.1%(3/37例)でした。

(具体的な事象は次表参照)

死亡に至った副作用は、両群ともに認められませんでした。

重篤な副作用は、検証期では、プラセボ群の1例に頭痛及び発熱が各1.0%(1/101例)認められました。検証期以外においては重篤な副作用は認められませんでした。

投与中止に至った副作用は、検証期ではカログラ®錠群の薬物過敏症1.0%(1/102例)、プラセボ群の嘔吐1.0%(1/101例)でした。継続期、再投与期において投与中止に至った副作用は認められませんでした。

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ました。

投与期(初回投与期及び再投与期)では、重要な有害事象は認められませんでした。

非投与期においては、失神及びジスキネジアが各1例に認められました。ジスキネジアを発現した症例はカログラ®錠群でしたが、治験薬との因果関係なしと判断され、PMLは否定されました。

投与期間

①初回投与期

投与期間は検証期でカログラ®錠群 51.7 ± 12.2 [4, 64]日(平均値 \pm 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カログラ®錠群 87.9 ± 19.2 [70, 175]日、プラセボ群 93.4 ± 21.7 [77, 168]日でした。

②再投与期

各再投与期の全期間(8週投与期と継続期)でのカログラ®錠の投与期間は、再投与期1回目が 72.0 ± 40.9 [3, 175]日(平均値 \pm 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]日でした。

③累積

初回投与期及び再投与期を通じたカログラ®錠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%)でした。

AJM300/CT3試験 初回投与期(検証期、継続期、全期間)の副作用一覧

投与期	検証期		継続期		全期間	
	投与群	プラセボ群	カログラ [®] 錠群	プラセボ群	カログラ [®] 錠群	プラセボ群
解析対象症例数	101	102	50	52	101	102
全発現例数(%)	14(13.9)	17(16.7)	6(12.0)	3(5.8)	18(17.8)	18(17.6)
感染症および寄生虫症	4(4.0)	2(2.0)	2(4.0)	2(3.8)	6(5.9)	4(3.9)
胃腸炎	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.0)
インフルエンザ	1(1.0)	0	1(2.0)	0	2(2.0)	0
上咽頭炎	3(3.0)	2(2.0)	1(2.0)	1(1.9)	4(4.0)	3(2.9)
血液およびリンパ系障害	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
貧血	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
免疫系障害	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
薬物過敏症	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
神経系障害	1(1.0)	1(1.0)	1(2.0)	1(1.9)	2(2.0)	2(2.0)
浮動性めまい	0	0	1(2.0)	0	1(1.0)	0
頭痛	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.9)	1(1.0)	2(2.0)
耳および迷路障害	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
耳痛	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(2.0)	1(1.0)	0	1(1.9)	2(2.0)	2(2.0)
鼻出血	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.0)
上気道の炎症	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)	0
咳喘息	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)	0
口腔咽頭痛	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
胃腸障害	3(3.0)	4(3.9)	2(4.0)	0	5(5.0)	4(3.9)
腹部不快感	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
上腹部痛	1(1.0)	0	1(2.0)	0	2(2.0)	0
歯肉痛	0	0	1(2.0)	0	1(1.0)	0
悪心	0	2(2.0)	0	0	0	2(2.0)
口内炎	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)
嘔吐	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)	0
肝胆道系障害	1(1.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	2(2.0)
肝機能異常	1(1.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	2(2.0)
皮膚および皮下組織障害	2(2.0)	2(2.0)	1(2.0)	0	3(3.0)	2(2.0)
そう痒症	0	0	1(2.0)	0	1(1.0)	0
壊疽性膿皮症	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
発疹	2(2.0)	1(1.0)	0	0	2(2.0)	1(1.0)
蕁麻疹	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)
発熱	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)
臨床検査	2(2.0)	2(2.0)	1(2.0)	0	3(3.0)	2(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)	0
白血球数増加	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)	0
血小板数増加	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1(2.0)	0	1(1.0)	0
肝酵素異常	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.0)

例数(%)

MedDRA/J ver.23.1に基づく

AJM300/CT3試験 再投与期1回目の副作用一覧

投与期	8週投与期	継続期	全期間
解析対象症例数	37	9	37
全発現例数(%)	3(8.1)	0	3(8.1)
感染症および寄生虫症	1(2.7)	0	1(2.7)
上咽頭炎	1(2.7)	0	1(2.7)
神経系障害	1(2.7)	0	1(2.7)
感覚麻痺	1(2.7)	0	1(2.7)
臨床検査	1(2.7)	0	1(2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.7)	0	1(2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2.7)	0	1(2.7)
尿中蛋白陽性	1(2.7)	0	1(2.7)

例数(%)

MedDRA/J ver.23.1に基づく

■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



販売元
 **キッセイ薬品工業株式会社**
松本市芳野19番48号

【文献請求先および問い合わせ先】
キッセイ薬品工業株式会社
<文献請求先> ぐすり相談センター 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル 0120-007-622
<販売情報提供活動問い合わせ先> 0120-115-737

製造販売元
 **EAファーマ株式会社**
東京都中央区入船二丁目1番1号

文献請求先及び問い合わせ先
販売情報提供活動に関するご意見および資料等につきましては下記にご連絡・ご請求ください。
EAファーマ株式会社 ぐすり相談室
〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-917-719

RMP-HP1-CRG-2301
CR005C
2023年2月作成