

総合製品情報概要



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]



キッセイ薬品工業株式会社



EAファーマ株式会社

目次

■ 開発の経緯	3
■ 製品特性	4
■ Drug Information	5
■ 臨床成績	8
国内第Ⅲ相試験 (AJM300/CT3試験) (検証的試験)	8
国内第Ⅱ相試験 (AJM300/ET3試験) (用量設定試験)	23
■ 薬物動態	28
血中濃度	28
吸収	30
分布	31
代謝	31
排泄	32
特定の背景を有する患者	33
薬物相互作用	34
■ 薬効薬理	35
作用機序	35
α4インテグリンに対する親和性 (<i>in vitro</i>)	36
α4インテグリンと接着分子との結合阻害作用 (<i>in vitro</i>)	36
末梢血中リンパ球数に対する作用 (マウス、ラット)	37
実験的腸炎に対する作用 (マウス)	38
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	40
安全性薬理試験	40
毒性試験	41
■ 有効成分に関する理化学的知見	44
■ 製剤学的事項	44
製剤の安定性	44
■ 取扱い上の注意	45
■ 包装	45
■ 関連情報	45
■ 主要文献	46
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	47
■ 投薬期間管理に関して	47

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す。

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、そ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ます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ます^{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ます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ます。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ますが、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ます。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ます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ました。

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、実施しました。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960mg/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ました。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月に承認を取得しました。

5-ASA：5-アミノサリチル酸
SASP：サラゾスルファピリジン

各薬剤の使用にあたっては、電子添文をご確認ください。

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び 毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見 製剤学的事項
包装／ 取り扱い上の注意 ／ 関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 ／ 投薬期間管理に関して

開発の経緯	1	日本で開発されたα4インテグリン阻害作用を有する世界初の経口投与可能な低分子医薬品です。
製品特性	2	α4β1インテグリンとVCAM-1の結合、及びα4β7インテグリンとMAdCAM-1の結合を阻害(<i>in vitro</i>)することにより、マウス腸炎モデルにおいて抗炎症作用を発揮しました。 [P.35、36、38、39参照]
Drug Information	3	5-ASA製剤で効果不十分な中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(CT3)において、カログラ®錠のプラセボに対する優越性(主要評価項目：8週時のMayoスコアによる改善率①) ^{※1} が検証されました。(カログラ®錠群45.1%、プラセボ群20.8%[p=0.0003、Wald χ^2 検定、検証的解析結果]) [P.12参照]
臨床成績	4	国内第Ⅲ相試験(CT3)において、初回投与時の累積改善率(部分的Mayoスコア ^{※2})は71.1%、寛解後再燃時に再投与した場合の累積改善率は73.1%でした ^{※3} 。[P.18参照]
薬物動態	5	重大な副作用として進行性多巣性白質脳症(PML) [頻度不明]が報告されています。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(各1～5%未満)が報告されています。 電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。
薬効薬理		
安全性薬理試験及び毒性試験		<p>※1：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</p> <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>※2：部分的Mayoスコア：Mayoスコアの内、粘膜所見サブスコアを除いたもの。改善率は以下の2つの条件を満たす被験者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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点以下 <p>※3：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、カログラ®錠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。</p>
有効成分に関する理化学的知見		
包装／関連情報		
主要文献		
製造販売業者の氏名又は名称及び住所／投薬期間管理に関して		

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

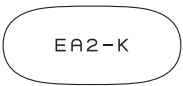
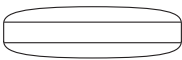
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.3 重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類C)を有する患者[9.3.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カログラ®錠120mg
有効成分	1錠中カロテグラストメチル120mg
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、クロスポリビドン、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

3.2 製剤の性状

販売名	カログラ®錠120mg		
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17.0mm 短径 約7.5mm 厚さ 約5.9mm		
重量	537.86mg		
識別コード	EA2-K		

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]

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。

開発の経緯	
製品特性	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>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。</p> <p>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]</p>
Drug Information	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤はα4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。</p> <p>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]</p>
臨床成績	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>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]</p> <p>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]</p>
薬物動態	
薬効薬理	
安全性薬理試験及び毒性試験	<p>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]</p> <p>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⁷⁾。[2.2、9.4参照]</p> <p>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⁸⁾。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
有効成分に関する理化学的知見	
包装／関連情報	
主要文献	
製造販売業者の氏名又は名称及び住所／投薬期間管理に関して	

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。

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。

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]

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

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。

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
／
製剤学的事項

包装
／
取扱い上の注意
／
関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
／
投薬期間管理に関して

「禁忌を含む注意事項等情報」等は、5～7ページをご参照ください。

国内第Ⅲ相試験 (AJM300/CT3試験) (検証的試験)⁹⁻¹¹⁾

9) 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) [承認時評価資料]

10) 社内資料：第Ⅲ相試験結果(2022年3月28日承認、申請資料5.3.5.1.4) [承認時評価資料]

11) Matsuoka K, et al. : Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(7):648-657

利益相反：本研究はEAファーマとキッセイ薬品の支援を受けた。著者にEAファーマの社員が含まれる。

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。
 - ③ 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。
 - ④ 治験薬の投与終了時点にて改善がみられた被験者に対し、再度カログラ®錠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。
 - ⑤ カログラ®錠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。

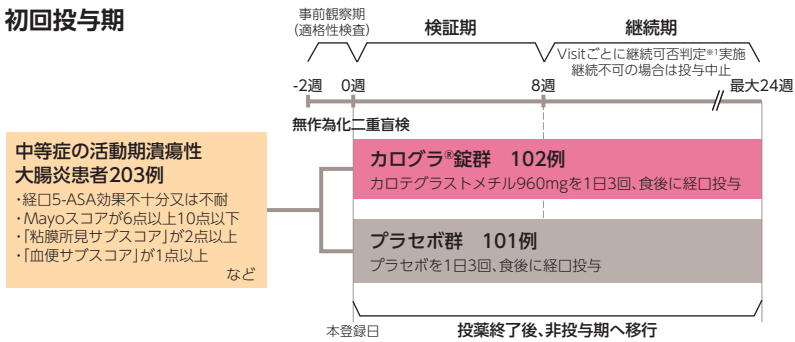
試験デザイン 初回投与期：プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験(プラセボを対照とした有効性の検証試験)

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。
再投与期：カログラ®錠120mg錠を1回8錠、1日3回食後に経口投与した。

初回投与期



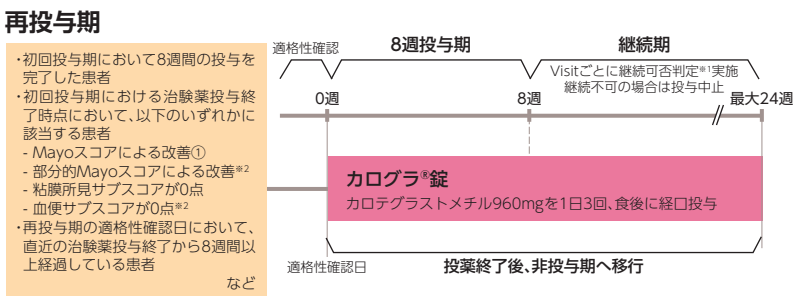
継続投与の基準

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。

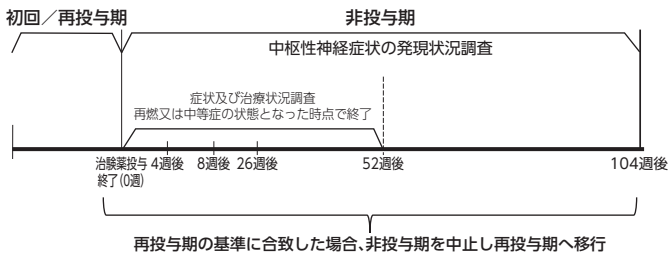
- ※1：継続可否判定
12週以降は規定のvisitごとに継続投与可否判定を実施し、以下のいずれかに該当した時点で投与中止とした。
- ・[粘膜所見サブスコア]が0点に達した時点(大腸内視鏡検査を実施した場合)^{注)}
 - ・[血便サブスコア]が0点に達した時点
 - ・部分的Mayoスコアによる改善の基準から逸脱した時点
- 注) 初回投与期のみ

※2：継続期移行例の場合のみ

再投与期



非投与期



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か月までとし、6か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]

評価項目

主要評価項目(検証的解析項目)：

- 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：以下の3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
 - ・粘膜所見サブスコアが1点以下

副次評価項目：

初回投与期検証期(8週)

- Mayoスコアによる改善率：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
- Mayoスコアによる寛解率：以下の2つの条件を満たす被験者の割合
 - ・Mayoスコアが2点以下
 - ・全てのサブスコアが1点以下
- 粘膜寛解率：Mayoスコアの粘膜所見サブスコアが1点以下の被験者の割合
- 粘膜治癒率：Mayoスコアの粘膜所見サブスコアが0点の被験者の割合 など

初回投与期継続期(0～24週)

- 24週時におけるMayoスコアによる累積改善率①*1：上記参照
- 部分的Mayoスコアによる累積改善率*2：以下の2つの条件を満たす被験者の割合
 - ・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点以下
- 部分的Mayoスコアによる累積寛解率*2：以下の2つの条件を満たす被験者の割合
 - ・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 など

非投与期

- 部分的Mayoスコアによる再燃*3までの期間*2[副次評価項目のサブグループ解析]：部分的Mayoスコアによる再燃は、以下の3つの条件を満たす状態
 - ・部分的Mayoスコアが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(上記2条件を満たした時点以降の追加・変更とする)
- 非投与期潰瘍性大腸炎の治療状況[副次評価項目のサブグループ解析] など

再投与期(0～24週)

- 部分的Mayoスコアによる累積改善率*2：上記参照
 - 部分的Mayoスコアによる累積寛解率*2：上記参照 など
- *1：審査過程において追加された評価項目
 *2：カログラ®錠投与期の回数ごとの解析を含む
 *3：部分的Mayoスコアによる再燃：以下の3つの条件を満たす状態
- ・部分的Mayoスコアが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(上記2条件を満たした時点以降の追加・変更とする)

投与期の回数ごとの解析対象

カログラ®錠投与期の回数	解析対象
0回	初回投与期プラセボ群に割付けられた被験者の初回投与期
1回	初回投与期プラセボ群に割付けられた被験者の再投与期1回目 初回投与期カログラ®錠群に割付けられた被験者の初回投与期
2回	初回投与期プラセボ群に割付けられた被験者の再投与期2回目 初回投与期カログラ®錠群に割付けられた被験者の再投与期1回目

投与期の回数：初回投与期及び再投与期で、カログラ®錠が投与された期の数をカログラ®錠投与期の回数と定義した。

安全性の評価項目：

- 副作用

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

包装／
取り扱い上の注意
／
関連情報

主要文献

製造販売者の氏名又は
名称及び住所
／
投薬期間管理に関して

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 製剤学的知見 ／ 製剤学的事項
取扱い上の注意 ／ 包装／関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 ／ 投薬期間等に関する事項

解析計画【主要評価項目(主解析)】(検証的解析項目)

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、カログラ®錠の有効性が検証されたと判断した。

割付因子は以下のとおりであった。

- ・本登録時におけるMayoスコア
- ・今回の活動期における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
- ・今回の活動期における寛解導入療法開始日から本登録日までの期間

【主要評価項目(副解析)】

PPSを解析対象集団とし、主解析と同様の解析を行った。また、割付因子で調整しない各群の初回投与期(8週)のMayoスコアによる改善率①を計算し、 χ^2 検定を行った。

【副次評価項目】

初回投与期の副次評価項目は、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。プラセボ群とカログラ®錠群との群間差及び差の両側95%信頼区間を算出し、 χ^2 検定を行った。

再投与時の副次評価項目の解析については、各被験者での初回投与期及び再投与期のうち、カログラ®錠が投与された期の数をカログラ®錠投与期の回数と定義し、評価時点、カログラ®錠投与期の回数ごとに解析項目の要約統計量及びその両側95%信頼区間を算出した。

非投与期の部分的Mayoスコアによる再燃までの期間は、直近の治験薬投与終了時の状態別(粘膜治癒又は血便サブスコア0点)にKaplan-Meier法にてサブグループ解析した。非投与期潰瘍性大腸炎の治療状況は、直近の治験薬投与終了時の状態別(粘膜治癒又は血便サブスコア0点)に例数を集計し、割合を計算した。非投与期潰瘍性大腸炎の治療状況は、直近の治験薬投与終了時の状態別(粘膜治癒又は血便サブスコア0点)に例数を集計し、割合を計算した。

【安全性の評価項目】

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。

【欠測値の補完】

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Last observation carried forward(LOCF)により補完した。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。非単調な欠測は補完しなかった。

※：検証的な解析以外で得られたp値を名目上のp値とした。

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か月までとし、6か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]

本試験における各種定義

効果不十分又は不耐の定義

	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4週間以上、用量の変更なく継続服用しても効果不十分である患者。以下に示す薬剤の後発医薬品についても同様とする。 ・ペンタサ®錠、顆粒：4.0g以上/日 ・アサコール®錠：3.6g以上/日 ・リアルダ®錠：4.8g以上/日 ・SASP製剤：4.0g以上/日
不耐	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) を服薬できない患者。

評価指標 (Mayoスコア)

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

部分的Mayoスコア：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。

※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、もっとも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。治験薬投与後に潰瘍性大腸炎の悪化により大腸内視鏡検査を実施できなかった場合は、スコアを3とした。治験薬投与前及び投与後の大腸内視鏡検査は可能な限り同一医師が実施することとした。

※4：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。

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
製剤学的知見

取扱い上の注意
包装／関連情報

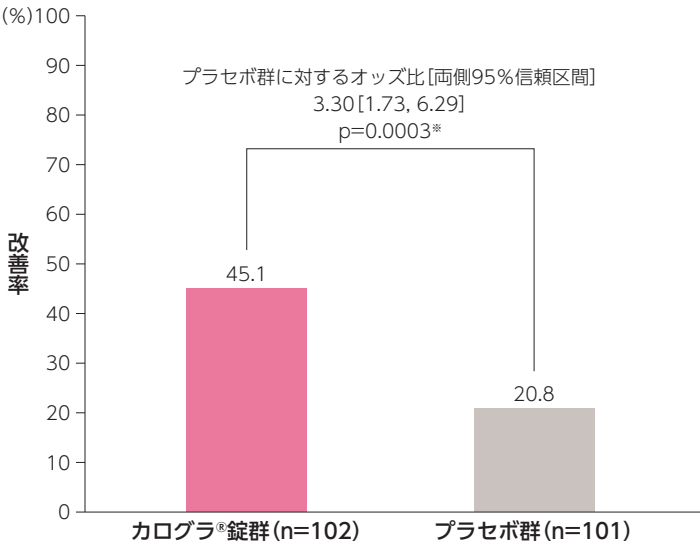
主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
投薬期間等について

初回投与期検証期(8週)の有効性

Mayoスコアによる改善率①[主要評価項目](検証的解析結果)

Mayoスコアによる改善率①は、8週でカログラ®錠群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(p=0.0003、Wald χ^2 検定、検証的解析結果)、カログラ®錠の有効性が検証された。



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

- ・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

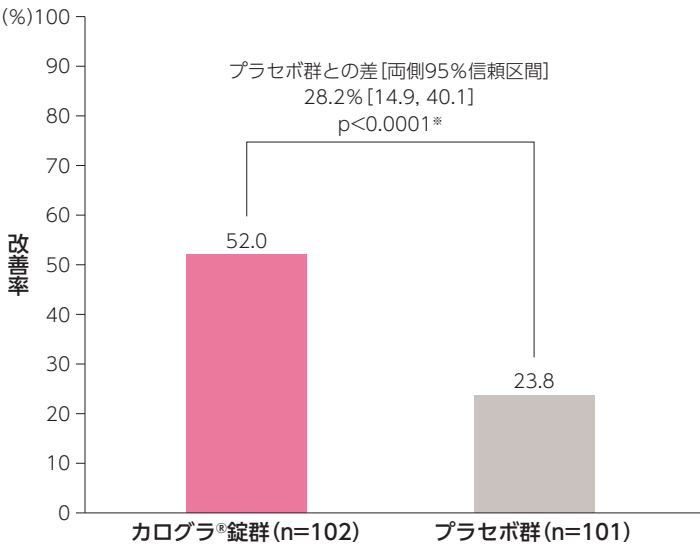
	カログラ®錠群	プラセボ群
Mayoスコアによる改善率①	45.1% (46/102例)	20.8% (21/101例)
プラセボ群に対するオッズ比 [両側95%信頼区間] ^{a)}	3.30 [1.73, 6.29]	
p値 ^{a)} *	0.0003	

a) 投与群、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

※：Wald χ^2 検定
欠測値(単純な欠測)はLOCFにより補完した。

Mayoスコアによる改善率[副次評価項目]

8週時のMayoスコアによる改善率は、プラセボ群が23.8%(24/101例)であったのに対し、カログラ®錠群では52.0%(53/102例)と有意に高値であった(p<0.0001、 χ^2 検定、名目上のp値)。



Mayoスコアによる改善率：以下の2つの条件を満たす被験者の割合

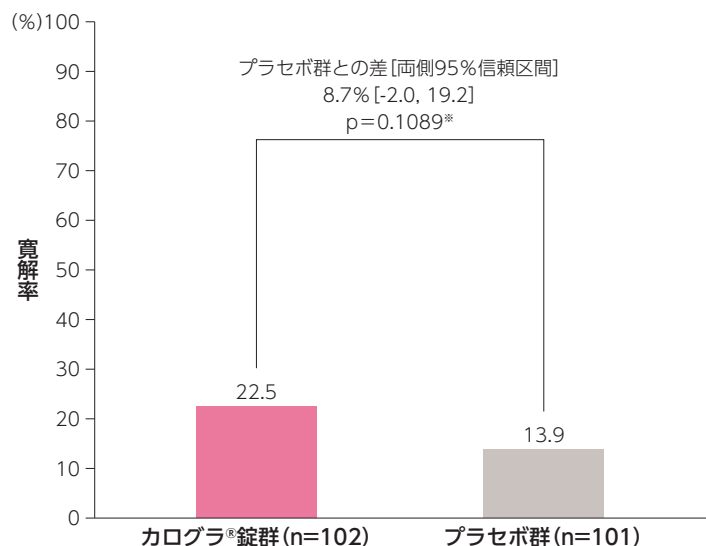
- ・0週のMayoスコアと比較して30%以上減少かつ3点以上減少
- ・血便サブスコアが0週と比較して1点以上減少又は1点以下

	カログラ®錠群	プラセボ群
Mayoスコアによる改善率	52.0% (53/102例)	23.8% (24/101例)
プラセボ群との差 [両側95%信頼区間]	28.2% [14.9, 40.1] p<0.0001*	

※： χ^2 検定 名目上のp値
欠測値(単純な欠測)はLOCFにより補完した。

Mayoスコアによる寛解率[副次評価項目]

8週時のMayoスコアによる寛解率は、プラセボ群が13.9% (14/101例) であったのに対し、カログラ®錠群では22.5% (23/102例) であり、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.1089$, χ^2 検定、名目上のp値)。



Mayoスコアによる寛解率：以下の2つの条件を満たす被験者の割合

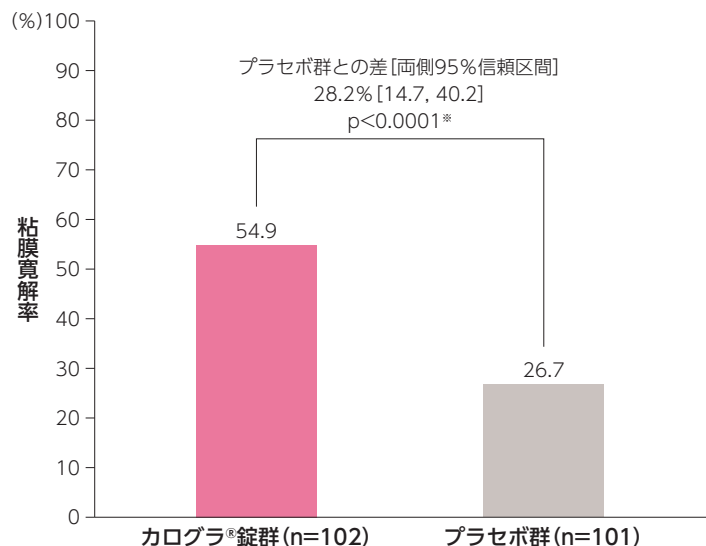
- ・ Mayoスコアが2点以下
- ・ 全てのサブスコアが1点以下

	カログラ®錠群	プラセボ群
Mayoスコアによる寛解率	22.5% (23/102例)	13.9% (14/101例)
プラセボ群との差 [両側95%信頼区間]	8.7% [-2.0, 19.2] $p=0.1089^*$	

※： χ^2 検定 名目上のp値
欠測値(単純な欠測)はLOCFにより補完した。

粘膜寛解率[副次評価項目]

8週時の粘膜寛解率は、プラセボ群が26.7% (27/101例) であったのに対し、カログラ®錠群では54.9% (56/102例) と有意に高値であった ($p<0.0001$, χ^2 検定、名目上のp値)。



粘膜寛解率：Mayoスコアの粘膜所見サブスコアが1点以下の被験者の割合

	カログラ®錠群	プラセボ群
粘膜寛解率	54.9% (56/102例)	26.7% (27/101例)
プラセボ群との差 [両側95%信頼区間]	28.2% [14.7, 40.2] $p<0.0001^*$	

※： χ^2 検定 名目上のp値
欠測値(単純な欠測)はLOCFにより補完した。

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
製剤学的知見

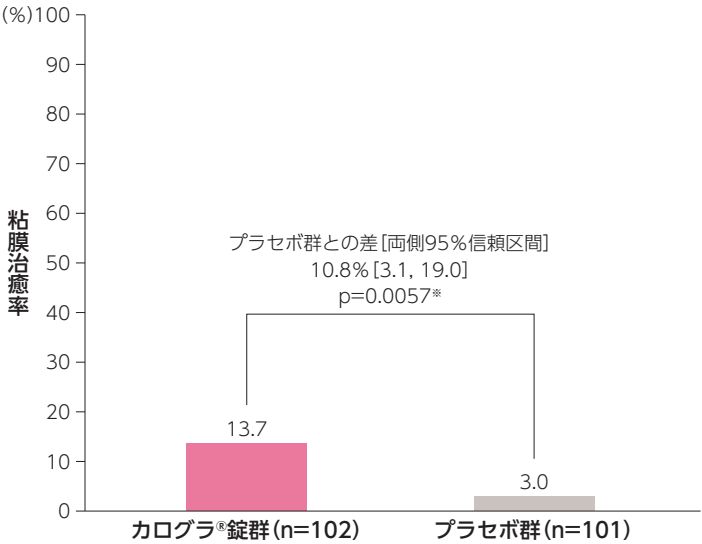
取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
投薬期間等に関する

粘膜治癒率[副次評価項目]

8週時の粘膜治癒率は、プラセボ群が3.0% (3/101例) であったのに対し、カログラ®錠群では13.7% (14/102例) と有意に高値であった (p=0.0057、 χ^2 検定、名目上のp値)。



粘膜治癒率：Mayoスコアの粘膜所見サブスコアが0点の被験者の割合

	カログラ®錠群	プラセボ群
粘膜治癒率	13.7% (14/102例)	3.0% (3/101例)
プラセボ群との差 [両側95%信頼区間]	10.8% [3.1, 19.0] p=0.0057*	

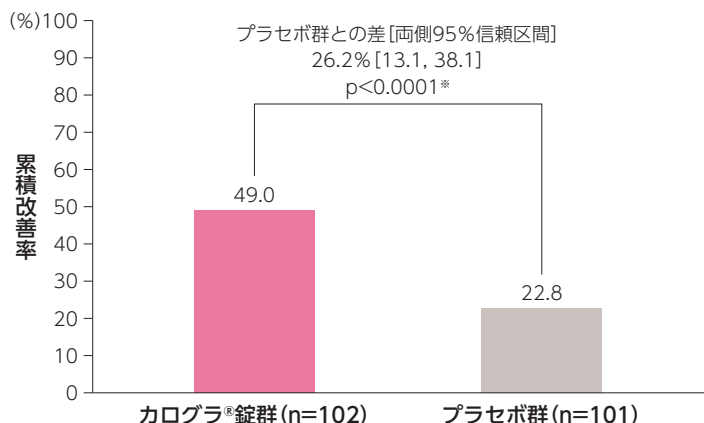
※： χ^2 検定 名目上のp値
欠測値 (単純な欠測) はLOCFにより補完した。

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]

初回投与期継続期(0～24週)における有効性

24週時におけるMayoスコアによる累積改善率①[副次評価項目]

24週時におけるMayoスコアによる累積改善率①は、プラセボ群が22.8% (23/101例)であったのに対し、カログラ®錠群では49.0% (50/102例)と有意に高値であった($p<0.0001$ 、 χ^2 検定、名目上のp値)。



	カログラ®錠群	プラセボ群
Mayoスコアによる累積改善率①	49.0% (50/102例)	22.8% (23/101例)
プラセボ群との差 [両側95%信頼区間]	26.2% [13.1, 38.1] $p<0.0001^*$	

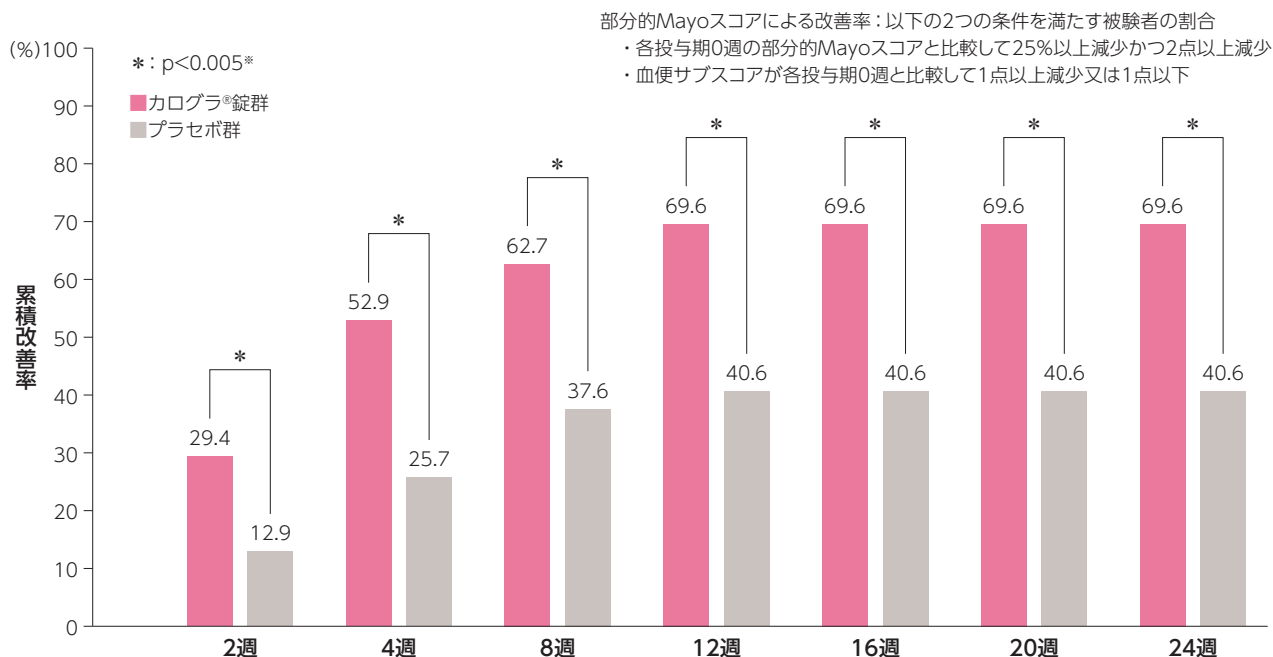
※： χ^2 検定 名目上のp値
欠測値(単純な欠測)はLOCFにより補完した。

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
- ・粘膜所見サブスコアが1点以下

部分的Mayoスコアによる累積改善率[副次評価項目]

部分的Mayoスコアによる累積改善率は、いずれの評価時点でも両群間に有意差が認められた($p<0.005$ 、 χ^2 検定、名目上のp値)。



	2週		4週		8週		12週		16週		20週		24週	
	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	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	プラセボ群	カログラ®錠群	プラセボ群
解析対象例数	102	101	102	101	102	101	102	101	102	101	102	101	102	101
累積改善例数	30	13	54	26	64	38	71	41	71	41	71	41	71	41
累積改善率	29.4	12.9	52.9	25.7	62.7	37.6	69.6	40.6	69.6	40.6	69.6	40.6	69.6	40.6
p値*	0.0039		<0.0001		0.0003		<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
8週以降の各評価時点における投与例数					91	85	52	50	4	10	3	3	2	3

※： χ^2 検定(いずれも名目上のp値)

欠測値(単純な欠測)はLOCFにより補完した。

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
製剤学的知見

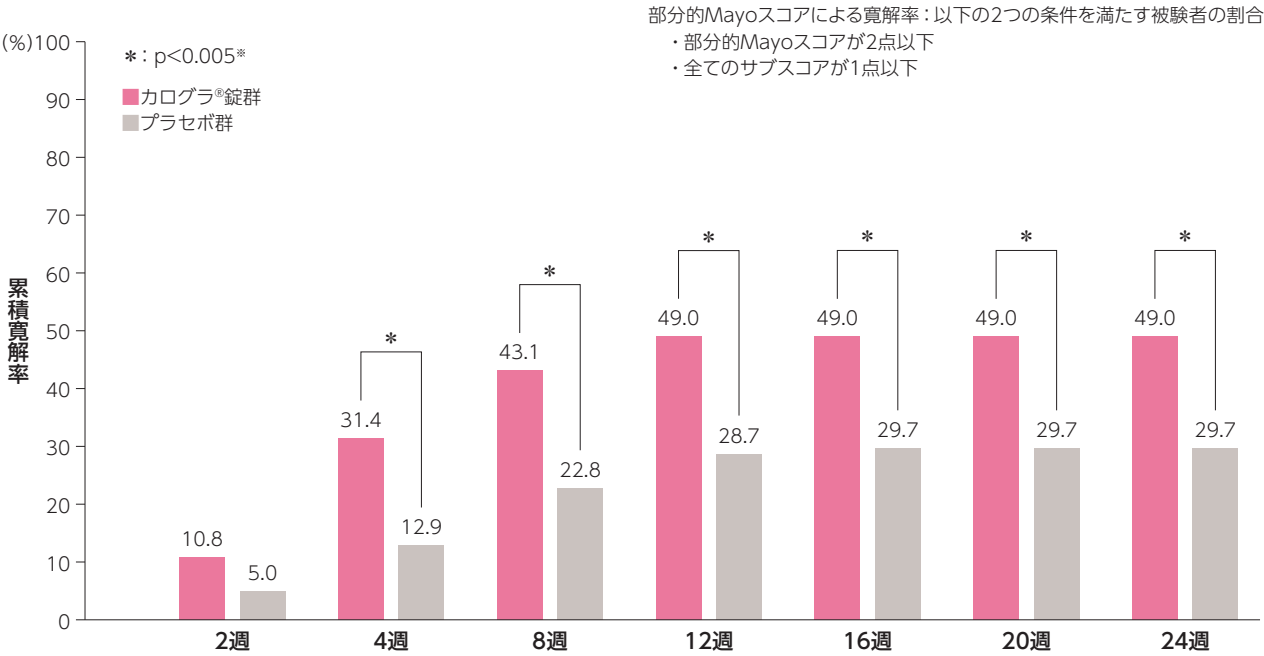
取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所／
投薬期間等に関する

部分的Mayoスコアによる累積寛解率[副次評価項目]

部分的Mayoスコアによる累積寛解率は、4週以降の評価時点で両群間に有意差が認められた ($p<0.005$ 、 χ^2 検定、名目上のp値)。



	2週		4週		8週		12週		16週		20週		24週	
	カルログラ®錠群	プラセボ群	カルログラ®錠群	プラセボ群	カルログラ®錠群	プラセボ群	カルログラ®錠群	プラセボ群	カルログラ®錠群	プラセボ群	カルログラ®錠群	プラセボ群	カルログラ®錠群	プラセボ群
解析対象例数	102	101	102	101	102	101	102	101	102	101	102	101	102	101
累積寛解例数	11	5	32	13	44	23	50	29	50	30	50	30	50	30
累積寛解率	10.8	5.0	31.4	12.9	43.1	22.8	49.0	28.7	49.0	29.7	49.0	29.7	49.0	29.7
p値*	0.1230		0.0015		0.0020		0.0030		0.0049		0.0049		0.0049	
8週以降の名評価時点における投与例数					91	85	52	50	4	10	3	3	2	3

※ : χ^2 検定 (いずれも名目上のp値)

欠測値 (単純な欠測) はLOCFにより補完した。

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。

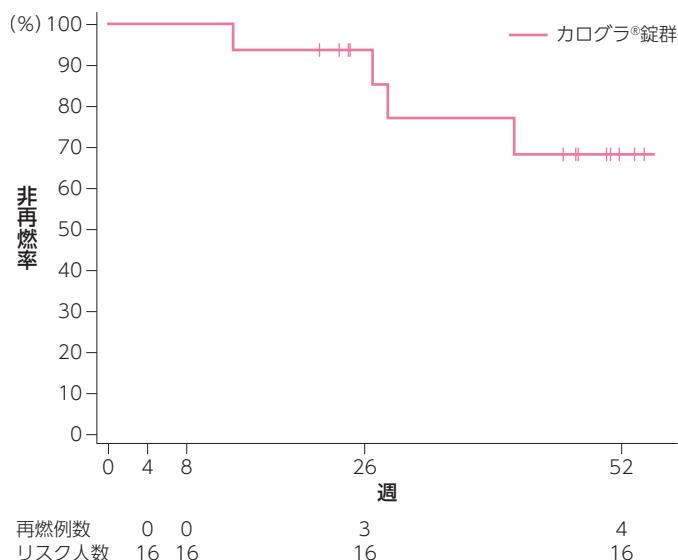
7.2 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブ (遺伝子組換え) においてPMLの発現が報告されている。本剤のPML発現リスクを低減するため、投与期間は6か月までとし、6か月以内に寛解に至った場合はその時点で投与を終了すること。また、本剤による治療を再度行う場合には、投与終了から8週間以上あけること。[5.2、8.2、9.1.1、11.1.1参照]

非投与期の有効性

部分的Mayoスコアによる再燃までの期間、非投与期潰瘍性大腸炎の治療状況[副次評価項目のサブグループ解析]

直近の治験薬投与終了時の状態が粘膜治癒又は血便サブスコアが0点の患者における部分的Mayoスコアによる再燃までの期間及び潰瘍性大腸炎の治療状況は、以下のとおりであった。再燃までの期間中央値は、粘膜治癒の患者で推定不能、血便サブスコアが0点の患者で290日であった。

直近の治験薬投与終了時の状態： 粘膜治癒の患者

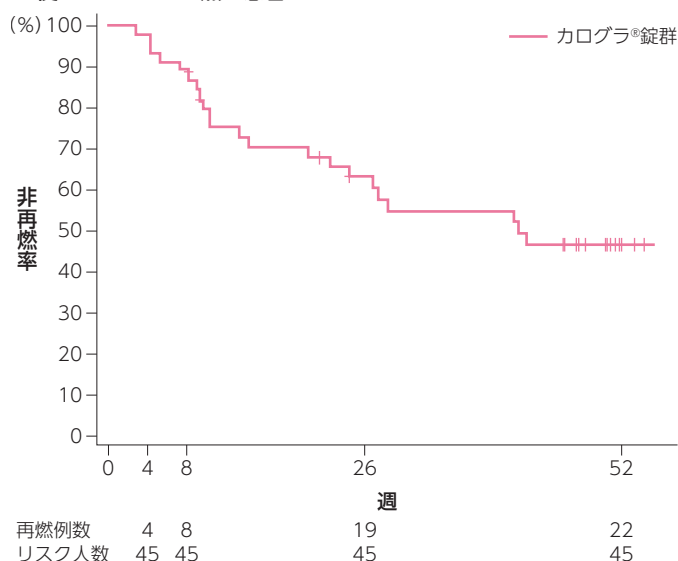


カログラ®錠群 解析対象症例数：16例	治験薬 投与終了 4週後	治験薬 投与終了 8週後	治験薬 投与終了 26週後	治験薬 投与終了 52週後
評価例数	16	16	15	8
5-ASA製剤 (SASP製剤を含む) (経口)	16 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	8 (100.0)
5-ASA製剤 (SASP製剤を含む) (局所)	0	0	0	1 (12.5)
副腎皮質ホルモン製剤 (経口)	0	0	0	0
副腎皮質ホルモン製剤 (静注)	0	0	0	0
副腎皮質ホルモン製剤 (局所)	0	0	0	0
アザチオプリン/ 6-メルカプトプリン	0	0	0	0
タクロリムス/ シクロスポリン	0	0	0	0
抗TNF-α抗体製剤	0	0	0	0
整腸剤	9 (56.3)	9 (56.3)	8 (53.3)	5 (62.5)
外科的治療	0	0	0	0
その他	0	0	1 (6.7)	0

例数 (%)

治験薬投与終了から部分的Mayoスコアによる再燃又は中等症の状態となるまでの期間、潰瘍性大腸炎の治療のために用いた薬剤 (治療)

直近の治験薬投与終了時の状態： 血便サブスコアが0点の患者



カログラ®錠群 解析対象症例数：45例	治験薬 投与終了 4週後	治験薬 投与終了 8週後	治験薬 投与終了 26週後	治験薬 投与終了 52週後
評価例数	44	41	30	17
5-ASA製剤 (SASP製剤を含む) (経口)	43 (97.7)	40 (97.6)	29 (96.7)	16 (94.1)
5-ASA製剤 (SASP製剤を含む) (局所)	1 (2.3)	3 (7.3)	1 (3.3)	1 (5.9)
副腎皮質ホルモン製剤 (経口)	0	0	0	0
副腎皮質ホルモン製剤 (静注)	0	0	0	0
副腎皮質ホルモン製剤 (局所)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.3)	0
アザチオプリン/ 6-メルカプトプリン	0	0	0	0
タクロリムス/ シクロスポリン	0	0	0	0
抗TNF-α抗体製剤	0	0	0	0
整腸剤	22 (50.0)	20 (48.8)	17 (56.7)	10 (58.8)
外科的治療	0	0	0	0
その他	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (6.7)	1 (5.9)

例数 (%)

治験薬投与終了から部分的Mayoスコアによる再燃又は中等症の状態となるまでの期間、潰瘍性大腸炎の治療のために用いた薬剤 (治療)

部分的Mayoスコアによる再燃：以下の3つの条件を満たす状態

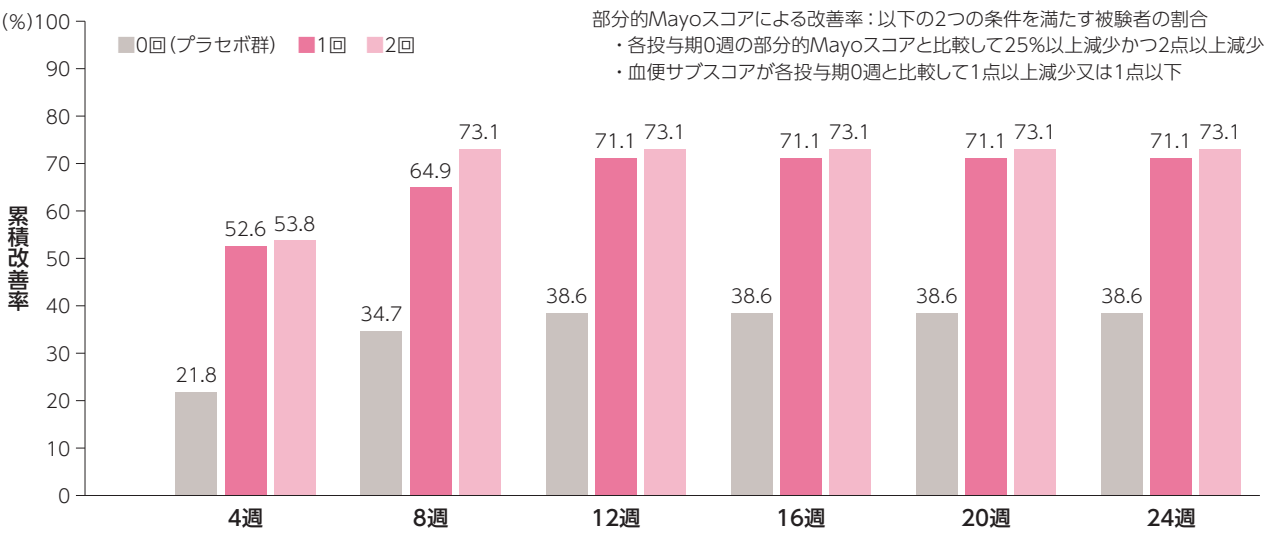
- ・部分的Mayoスコアが治験薬投与終了時から3点以上上昇
- ・血便サブスコアが1点以上
- ・担当医師による潰瘍性大腸炎のための治療の追加又は変更 (上記2条件を満たした時点以降の追加・変更とする)

各薬剤の使用にあたっては、電子添文をご確認ください。

投与期の回数ごとの有効性(初回投与期、再投与期)

部分的Mayoスコアによる累積改善率[副次評価項目]

投与期の回数ごとの部分的Mayoスコアによる累積改善率は、以下のとおりであった。

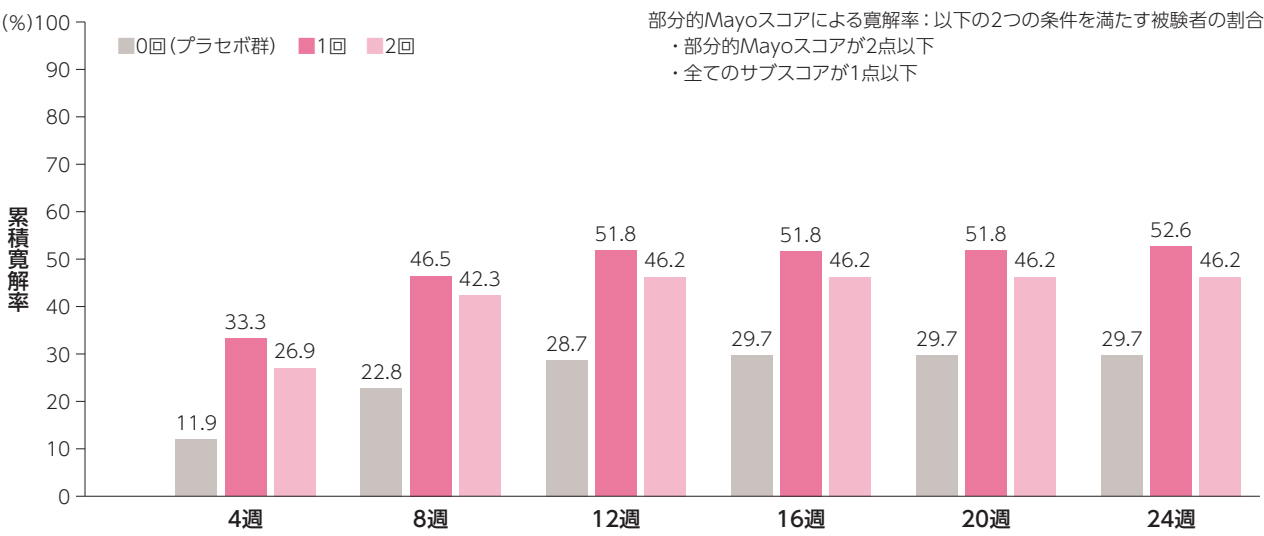


	4週			8週			12週			16週			20週			24週		
	0回	1回	2回	0回	1回	2回	0回	1回	2回	0回	1回	2回	0回	1回	2回	0回	1回	2回
解析対象例数	101	114	26	101	114	26	101	114	26	101	114	26	101	114	26	101	114	26
累積改善例数	22	60	14	35	74	19	39	81	19	39	81	19	39	81	19	39	81	19
累積改善率	21.8	52.6	53.8	34.7	64.9	73.1	38.6	71.1	73.1	38.6	71.1	73.1	38.6	71.1	73.1	38.6	71.1	73.1
8週以降の各評価時点における投与例数				85	102	23	50	54	6	10	6	4	3	5	3	3	4	2

欠測値(単純な欠測)はLOCFにより補完した。

部分的Mayoスコアによる累積寛解率[副次評価項目]

投与期の回数ごとの部分的Mayoスコアによる累積寛解率は、以下のとおりであった。



	4週			8週			12週			16週			20週			24週		
	0回	1回	2回	0回	1回	2回	0回	1回	2回	0回	1回	2回	0回	1回	2回	0回	1回	2回
解析対象例数	101	114	26	101	114	26	101	114	26	101	114	26	101	114	26	101	114	26
累積寛解例数	12	38	7	23	53	11	29	59	12	30	59	12	30	59	12	30	60	12
累積寛解率	11.9	33.3	26.9	22.8	46.5	42.3	28.7	51.8	46.2	29.7	51.8	46.2	29.7	51.8	46.2	29.7	52.6	46.2
8週以降の各評価時点における投与例数				85	102	23	50	54	6	10	6	4	3	5	3	3	4	2

欠測値(単純な欠測)はLOCFにより補完した。

安全性

初回投与期の安全性の概要

初回投与期の検証期及び全期間(検証期と継続期)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)及び17.6%(18/102例)、プラセボ群でそれぞれ13.9%(14/101例)及び17.8%(18/101例)であった。

投与群	初回投与期検証期		初回投与期全期間(検証期と継続期)	
	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	102	101	102	101
治験薬と因果関係ありの有害事象(副作用)	17(16.7)	14(13.9)	18(17.6)	18(17.8)
死亡に至った副作用	0	0	0	0
重篤な副作用	0	1	0	1
投与中止に至った副作用	1	1	1	1

例数(%)

検証期における主な副作用は、カログラ®錠群では上咽頭炎2.0%(2/102例)、悪心2.0%(2/102例)、肝機能異常2.0%(2/102例)であった。プラセボ群では上咽頭炎3.0%(3/101例)、発疹2.0%(2/101例)であった。

全期間(検証期と継続期)における主な副作用は、カログラ®錠群では上咽頭炎2.9%(3/102例)、頭痛2.0%(2/102例)、悪心2.0%(2/102例)、肝機能異常2.0%(2/102例)であった。プラセボ群では上咽頭炎4.0%(4/101例)、インフルエンザ2.0%(2/101例)、上腹部痛2.0%(2/101例)、発疹2.0%(2/101例)であった。

本試験において死亡に至った副作用は、両群ともに認められなかった。

重篤な副作用は、検証期において、プラセボ群の1例に頭痛及び発熱が認められた。

投与中止に至った副作用は、検証期においてカログラ®錠群で薬物過敏症1例、プラセボ群で嘔吐1例が認められた。

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]

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装
／
関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
／
投薬期間管理に関する

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 製剤学的見解
取扱い上の注意 包装／関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 投薬期間等について

初回投与期の副作用一覧

本試験の検証期及び全期間(検証期と継続期)における副作用は、以下のとおりであった。

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

例数(%)
MedDRA/J Ver.21.0に基づく

投与期の回数ごとの安全性の概要(初回投与期、再投与期)

治験薬との因果関係ありの有害事象(副作用)の発現率は、1回で15.8%(18/114例)、2回で11.5%(3/26例)であった。

投与群	1回	2回
解析対象症例数	114	26
治験薬と因果関係ありの有害事象(副作用)	18(15.8)	3(11.5)
死亡に至った副作用	0	0
重篤な副作用	0	0
投与中止に至った副作用	1	0

例数(%)

1回における主な副作用は、上咽頭炎2.6%(3/114例)、頭痛、悪心、肝機能異常各1.8%(2/114例)であった。2回における副作用は上咽頭炎、感覚鈍麻、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性各3.8%(1/26例)であった。

本試験において死亡を含む重篤な副作用は、いずれの投与期の回数でも認められなかった。

投与期の回数ごとの投与中止に至った副作用は、1回で薬物過敏症1例が認められた。

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
／
製剤学的事項

取扱い上の注意
／
包装／関連情報

主要文献

製造販売者の氏名又は
名称及び住所
／
投薬期間管理に関して

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見 製剤学的事項
取扱い上の注意 包装／関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 投薬期間管理に関して

投与期の回数ごとの副作用一覧(初回投与期、再投与期)

本試験における投与期の回数ごとの副作用は、以下のとおりであった。

投与期の回数		1回	2回
解析対象症例数		114	26
全発現例数(%)		18(15.8)	3(11.5)
感染症および寄生虫症		4(3.5)	1(3.8)
	上咽頭炎	3(2.6)	1(3.8)
	胃腸炎	1(0.9)	0
血液およびリンパ系障害		1(0.9)	0
	貧血	1(0.9)	0
	免疫系障害	1(0.9)	0
	薬物過敏症	1(0.9)	0
神経系障害		2(1.8)	1(3.8)
	頭痛	2(1.8)	0
	感覚鈍麻	0	1(3.8)
耳および迷路障害		1(0.9)	0
	耳痛	1(0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2(1.8)	0
	鼻出血	1(0.9)	0
	口腔咽頭痛	1(0.9)	0
胃腸障害		4(3.5)	0
	悪心	2(1.8)	0
	腹部不快感	1(0.9)	0
	口内炎	1(0.9)	0
肝胆道系障害		2(1.8)	0
	肝機能異常	2(1.8)	0
皮膚および皮下組織障害		2(1.8)	0
	壊疽性膿皮症	1(0.9)	0
	発疹	1(0.9)	0
	蕁麻疹	1(0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		1(0.9)	0
	発熱	1(0.9)	0
臨床検査		2(1.8)	1(3.8)
	血小板数増加	1(0.9)	0
	肝酵素異常	1(0.9)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(3.8)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(3.8)
	尿中蛋白陽性	0	1(3.8)

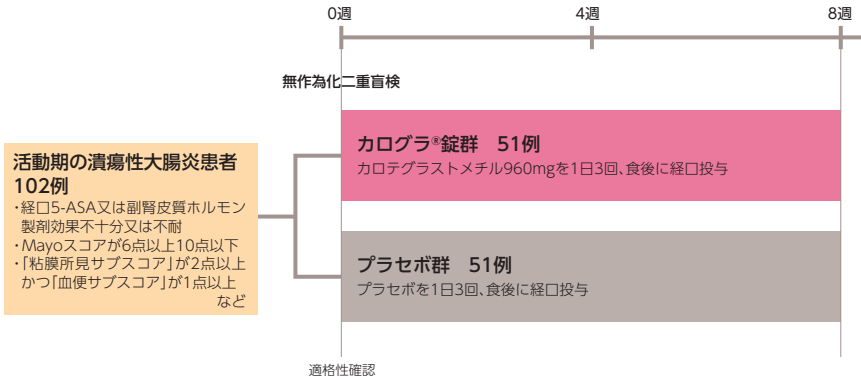
例数(%)
MedDRA/J Ver.21.0に基づく

一部承認外(効能又は効果、用法及び用量)の成績が含まれるデータですが、承認時評価資料のため、紹介します。

国内第Ⅱ相試験(AJM300/ET3試験)(用量設定試験)^{12,13)}

12)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) [承認時評価資料]
13)Yoshimura N, et al. : Gastroenterology. 2015;149(7):1775-1783
利益相反：本試験は、味の素製薬株式会社(現、EAファーマ株式会社)の支援により実施された。
本試験の著者に同社を含む企業からの資金提供を受けているものが含まれる。

試験概要	
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、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®錠の有効性及び安全性について探索的に検討する。
試験デザイン	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	経口の5-ASA製剤(SASP製剤を含む)又は経口の副腎皮質ホルモン製剤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102例
方法	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。投与期間は8週間とした。



評価項目	主要評価項目：
	●8週時におけるMayoスコアによる改善率：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
	副次評価項目：
	●8週時におけるMayoスコアによる寛解率：Mayoスコアが2点以下かつ全てのサブスコアが1点以下の被験者の割合 ●8週時における粘膜寛解率：Mayoスコアの粘膜所見サブスコアが1点以下の被験者の割合 ●Rileyスコア(病理組織評価)の推移(0週時、8週時) など
安全性の評価項目：	
●副作用	

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り)

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び 毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見 製剤学的事項
包装／取り扱い上の注意 ／ 関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 ／ 投薬期間管理に関すること

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見
取扱い上の注意 ／ 包装／関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所／ 投薬期間管理に関して

解析計画【主要評価項目(主解析)】

主解析の解析対象集団をFASとして、改善率(改善例の割合)【8週】についてカログラ®錠群とプラセボ群の対比を、下記の割付因子を共変量としたロジスティック回帰モデルで設定し、優越性の検定を行った。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。また、プラセボ群との差及びその両側95%信頼区間を算出し、Wald χ^2 検定を行った。なお、決定した主効果モデルの確認のため交互作用効果モデル(投与群と割付因子のうち適格性確認日のMayoスコアのための2因子交互作用項を含む)での解析も実施した。

割付因子

- ・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・不耐の別
- ・適格性確認日のMayoスコア(6点以上7点以下、8点以上10点以下)

ただし、主効果モデルの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・不耐の別は4区分ではなく、5-ASA製剤(SASP製剤を含む)の効果不十分・不耐と副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の2区分とし、「5-ASA製剤(SASP製剤を含む)効果不十分・不耐」を基準の制約条件とした。

【副次評価項目】

Mayoスコアによる寛解率及び粘膜寛解率については、投与群及び割付因子(適格性確認日のMayoスコアのみ)を説明変数としたロジスティック回帰モデルで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。また、プラセボ群との差及びその両側95%信頼区間を算出した。Rileyスコアについては投与群及び割付因子(適格性確認日のMayoスコア及び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・不耐の別)並びに0週のRileyスコアを説明変数とした共分散分析を行った。また、8週における両群の平均値の差及びその両側95%信頼区間を算出した。

【安全性の評価項目】

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。

【欠測値の補完】

治験薬投与開始後の欠測値は、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。

※：本試験は検証的試験ではないため、p値はすべて名目上のp値とした。

本試験における各種定義

効果不十分又は不耐の定義

	5-ASA製剤(SASP製剤を含む)	副腎皮質ホルモン製剤
効果不十分	経口の5-ASA製剤を下記用量で4週間以上用法・用量の変更なく継続服用しても効果不十分で、かつ今回の活動期において経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない患者。 ・メサラジン製剤(アサコール®錠を除く)：4.0g/日 ・アサコール®錠：3.6g/日 ・SASP製剤：4.0g/日以上	経口の副腎皮質ホルモン製剤30～40mg/日(プレドニゾロン換算量)を2週間以上(経口の5-ASA製剤を併用している場合は4週間以上)用法・用量の変更なく継続服用しても効果不十分な患者。
不耐	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、かつ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患者。	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(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患者。

評価指標(Mayoスコア)

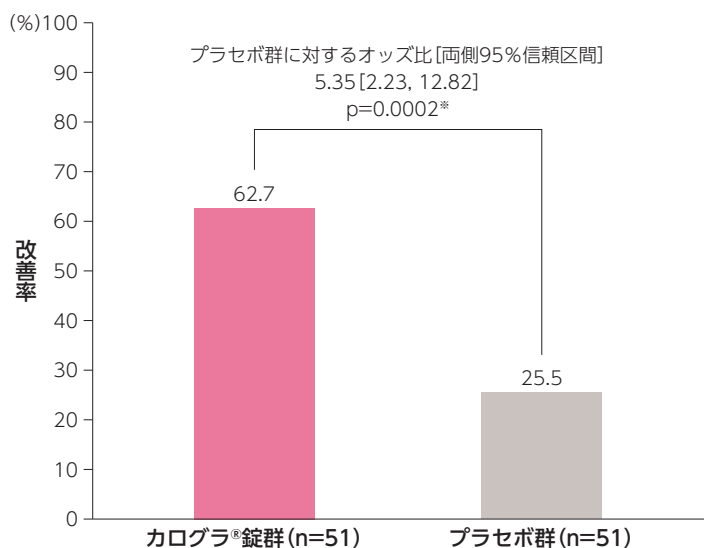
国内第Ⅲ相試験(AJM300/CT3試験)の項(P.11)参照

各薬剤の使用にあたっては、電子添文をご確認ください。

有効性

8週時におけるMayoスコアによる改善率[主要評価項目]

Mayoスコアによる改善率は、8週でカログラ®錠群62.7% (32/51例)、プラセボ群25.5% (13/51例)であった。Mayoスコアによる8週時の改善率を目的変数とし、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5.35 [2.23, 12.82]であり、両群間に有意差が認められた($p=0.0002$ 、Wald χ^2 検定、名目上の p 値)。



Mayoスコアによる改善率：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

	カログラ®錠群	プラセボ群
Mayoスコアによる改善率	62.7% (32/51例)	25.5% (13/51例)
プラセボ群に対するオッズ比 [両側95%信頼区間] ^{a)}	5.35 [2.23, 12.82]	
p 値 ^{a)} *	0.0002	

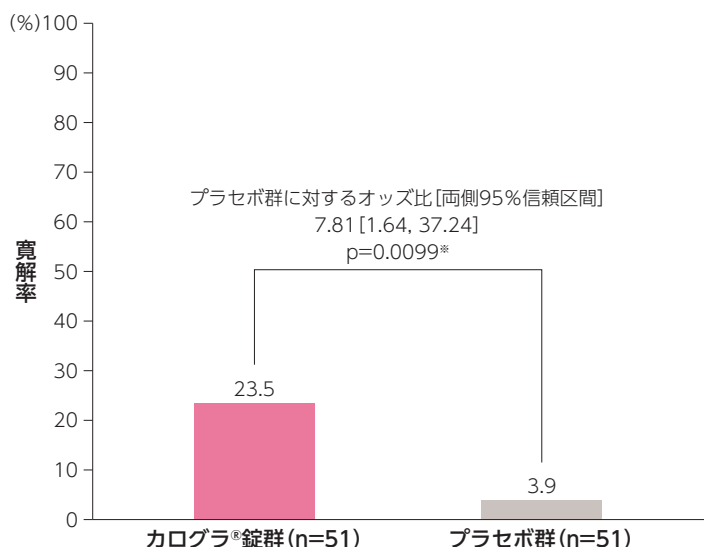
a) 投与群、ベースラインにおけるMayoスコア (6点以上7点以下、8点以上10点以下) 及び5-ASA製剤 (SASP製剤を含む) 又は副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の別 (5-ASA製剤効果不十分・不耐、副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐) を説明変数としたロジスティック回帰分析

※：Wald χ^2 検定 名目上の p 値

欠測値(単純な欠測)はLOCFにより補完した。

8週時におけるMayoスコアによる寛解率[副次評価項目]

8週時のMayoスコアによる寛解率は、プラセボ群が3.9% (2/51例)であったのに対し、カログラ®錠群では23.5% (12/51例)と有意に高値であった($p=0.0099$ 、Wald χ^2 検定、名目上の p 値)。



Mayoスコアによる寛解率：Mayoスコアが2点以下かつ全てのサブスコアが1点以下の被験者の割合

	カログラ®錠群	プラセボ群
Mayoスコアによる寛解率	23.5% (12/51例)	3.9% (2/51例)
プラセボ群に対するオッズ比 [両側95%信頼区間] ^{a)}	7.81 [1.64, 37.24]	
p 値 ^{a)} *	0.0099	

a) 投与群、割付因子(適格性確認日のMayoスコアのみ)を説明変数としたロジスティック回帰分析

※：Wald χ^2 検定 名目上の p 値

欠測値(単純な欠測)はLOCFにより補完した。

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に関する
理化学的知見

包装／関連情報
取り扱い上の注意

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
投薬期間管理に関する

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
製剤学的知見

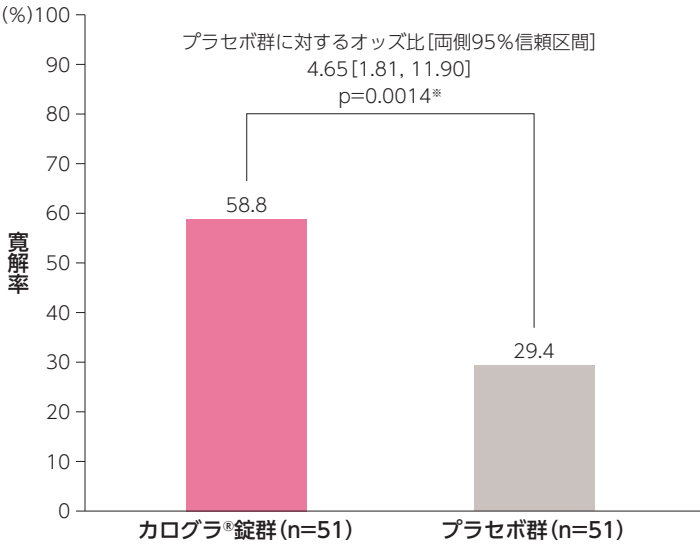
取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
／
投薬期間管理について

8週時における粘膜寛解率[副次評価項目]

8週時の粘膜寛解率は、プラセボ群が29.4% (15/51例)であったのに対し、カログラ®錠群では58.8% (30/51例)と有意に高値であった (p=0.0014、Wald χ^2 検定、名目上のp値)。



粘膜寛解率：Mayoスコアの粘膜所見サブスコアが1点以下の被験者の割合

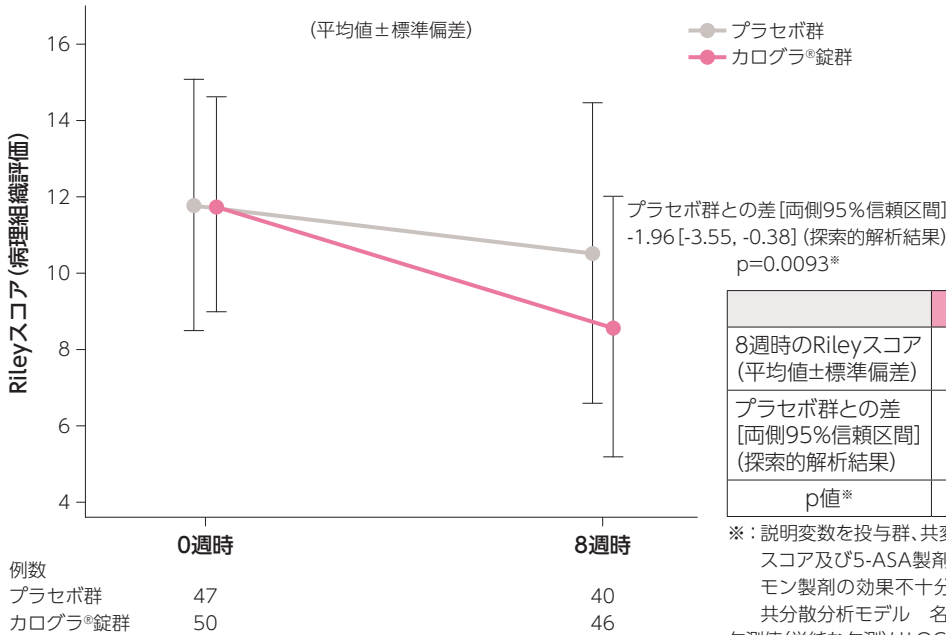
	カログラ®錠群	プラセボ群
粘膜寛解率	58.8% (30/51例)	29.4% (15/51例)
プラセボ群に対するオッズ比 [両側95%信頼区間] ^{a)}	4.65 [1.81, 11.90]	
p値 ^{a)} *	0.0014	

a) 投与群、割付因子 (適格性確認日のMayoスコアのみ) を説明変数としたロジスティック回帰分析

※：Wald χ^2 検定 名目上のp値
欠測値 (単純な欠測) はLOCFにより補完した。

Rileyスコア (病理組織評価) の推移 (0週時、8週時) [副次評価項目]

Rileyスコア (平均値±標準偏差、以下同様) は、プラセボ群0週時11.8±3.3、8週時10.6±4.0、カログラ®錠群0週時11.8±2.8、8週時8.6±3.4であり、共分散分析モデルの解析の結果、群間に有意差が認められた (p=0.0093、説明変数を投与群、共変量を割付因子、0週のRileyスコアとした共分散分析モデル、名目上のp値)。



	カログラ®錠群	プラセボ群
8週時のRileyスコア (平均値±標準偏差)	8.6±3.4	10.6±4.0
プラセボ群との差 [両側95%信頼区間] (探索的解析結果)	-1.96 [-3.55, -0.38]	
p値*	p=0.0093	

※：説明変数を投与群、共変量を割付因子 (適格性確認日のMayoスコア及び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・不耐の別)、0週のRileyスコアとした共分散分析モデル 名目上のp値
欠測値 (単純な欠測) はLOCFにより補完した。

安全性

安全性の概要

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21.6%(11/51例)、プラセボ群7.8%(4/51例)であった。投与中止に至った副作用は、プラセボ群1例に肝機能異常が認められた。

本試験において死亡を含む重篤な副作用は認められなかった。

投与群	カログラ®錠群	プラセボ群
解析対象症例数	51	51
治験薬と因果関係ありの有害事象(副作用)	11 (21.6)	4 (7.8)
死亡を含む重篤な副作用	0	0
投与中止に至った副作用	0	1

例数(%)

副作用

本試験における副作用は、以下のとおりであった。

投与群	カログラ®錠群	プラセボ群
解析対象症例数	51	51
全発現例数(%)	11 (21.6)	4 (7.8)
神経系障害	1 (2.0)	1 (2.0)
頭痛	1 (2.0)	1 (2.0)
胃腸障害	3 (5.9)	2 (3.9)
悪心	2 (3.9)	0
腹部不快感	1 (2.0)	0
腹部膨満	1 (2.0)	1 (2.0)
腹痛	1 (2.0)	0
嘔吐	0	1 (2.0)
肝胆道系障害	0	1 (2.0)
肝機能異常	0	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)	0
発疹	1 (2.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	0
関節痛	1 (2.0)	0
臨床検査	7 (13.7)	1 (2.0)
アミラーゼ増加	2 (3.9)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (3.9)	0
C-反応性蛋白増加	1 (2.0)	0
白血球数増加	1 (2.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0
肝機能検査異常	1 (2.0)	0
血圧上昇	0	1 (2.0)

例数(%)

MedDRA/J Ver.15.0に基づく

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献

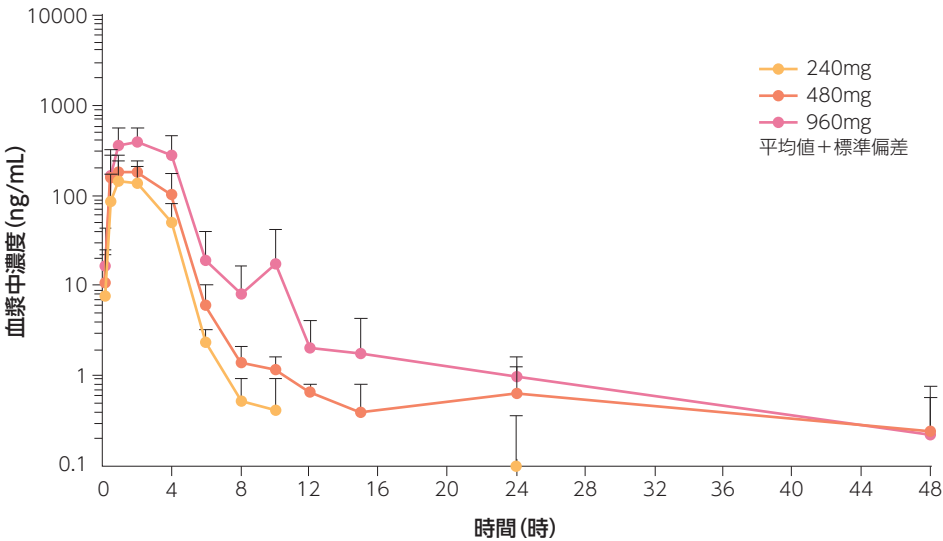
製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
投薬期間等に関して

血中濃度

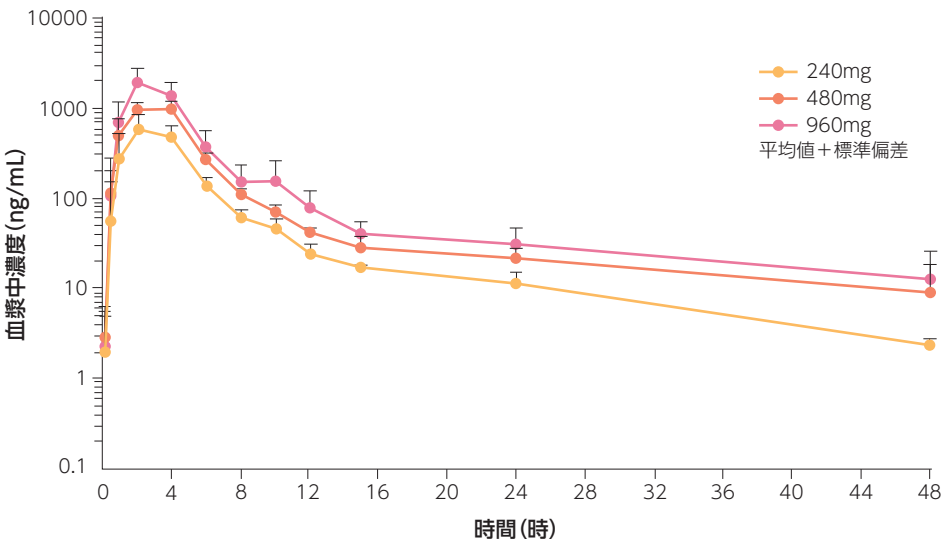
健康成人における単回投与時の血中濃度¹⁴⁾

日本人健康成人男性(18例)にカログラ®錠240、480、960mgを食後に単回経口投与したとき、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。

カロテグラストメチル



カロテグラスト



	カロテグラストメチル			カロテグラスト		
	240mg (n=6)	480mg (n=5) ^{※1}	960mg (n=6)	240mg (n=6)	480mg (n=5) ^{※1}	960mg (n=6)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	458 ^{※2}	684±70 ^{※3}	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 ^{※2}	13.0±17.5 ^{※3}	15.8±11.2	11.5±1.0	15.9±9.6	15.6±8.0

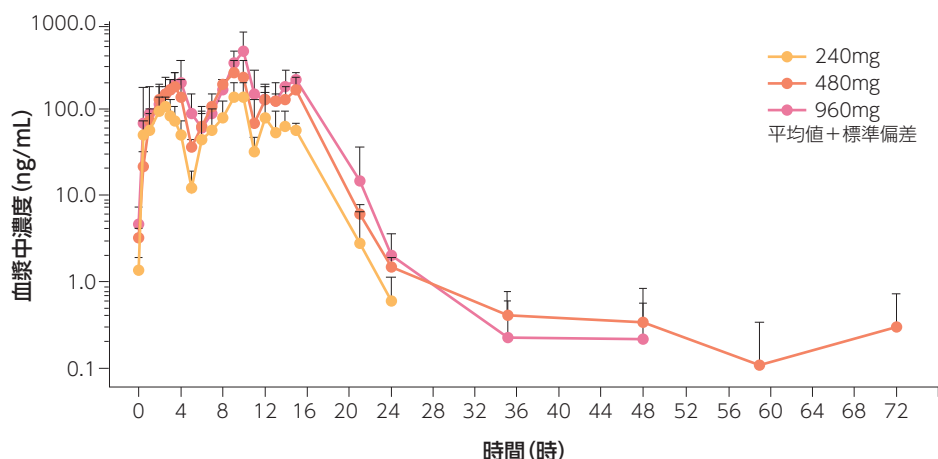
※1：投与前の臨床検査値逸脱のために1例脱落し、n=5
平均値±標準偏差、※2：n=2、※3：n=4

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。

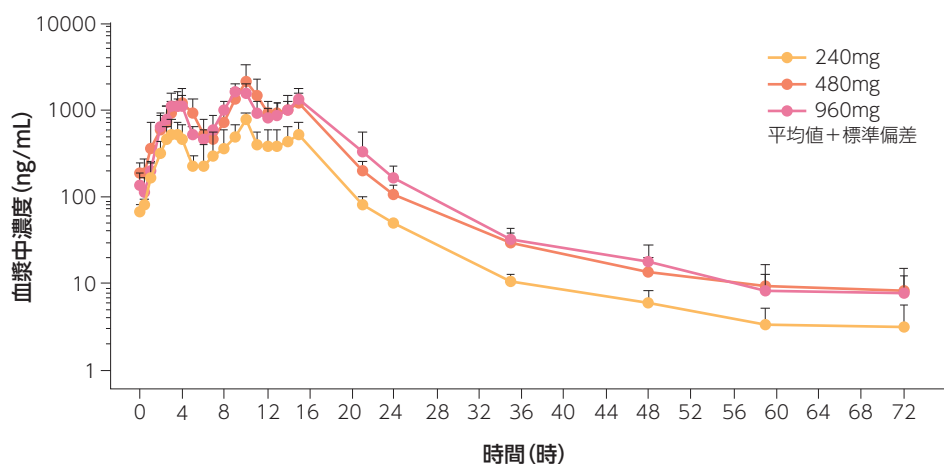
健康成人における反復投与時の血中濃度¹⁵⁾

日本人健康成人男性(18例)にカログラ®錠240、480、960mgを1日3回、食後に6日間反復経口投与したとき、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及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

カロテグラストメチル



カロテグラスト



カロテグラストメチル	1日目			最終投与日(反復投与6日目)		
	240mg (n=6)	480mg (n=5) ^{*1}	960mg (n=6)	240mg (n=6)	480mg (n=5) ^{*1}	960mg (n=6)
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 ^{*2}	6.0±6.6	4.0±5.9	1.4±0.1 ^{*3}	24.8±46.1	5.6±8.2

カロテグラスト	1日目			最終投与日(反復投与6日目)		
	240mg (n=6)	480mg (n=5) ^{*1}	960mg (n=6)	240mg (n=6)	480mg (n=5) ^{*1}	960mg (n=6)
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

投薬スケジュール：1日目 1日3回投与、2-4日目 休薬期間、5-10日目 1日3回投与

※1：投与前の臨床検査値逸脱のために1例脱落し、n=5

平均値±標準偏差、※2：n=3、※3：n=4

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

包装上の注意
／
取扱い上の注意
／
関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
／
投薬期間管理について

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
投薬期間等について

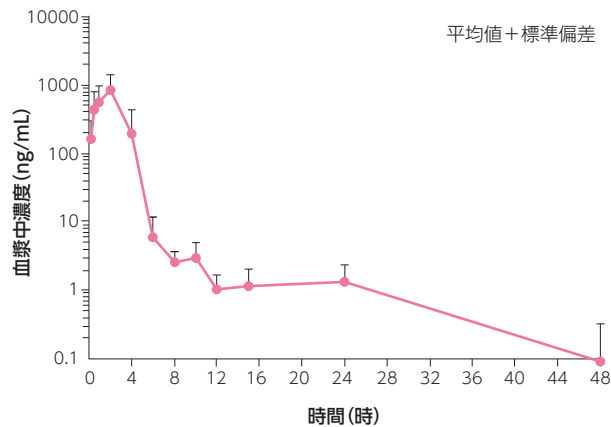
吸収

食事の影響¹⁴⁾

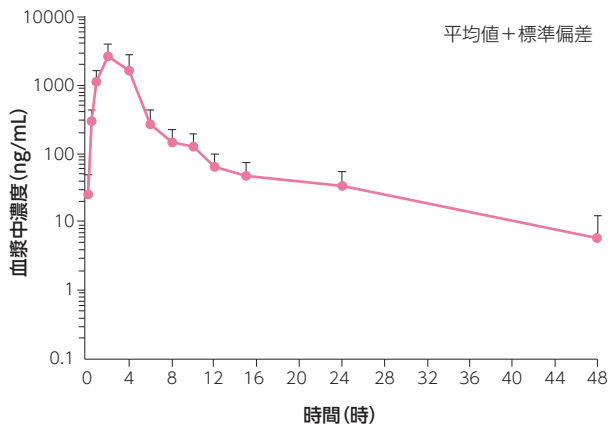
日本人健康成人男性(6例)にカログラ®錠960mgを空腹時並びに食後に単回経口投与したとき、カロテグラストメチルのC_{max}及びAUC_{0-∞}は食事によりそれぞれ33.8%、20.9%低下し、カロテグラストのC_{max}及びAUC_{0-∞}は食事によりそれぞれ18.5%、2.4%低下した。

■ 空腹時投与

カロテグラストメチルの血漿中濃度

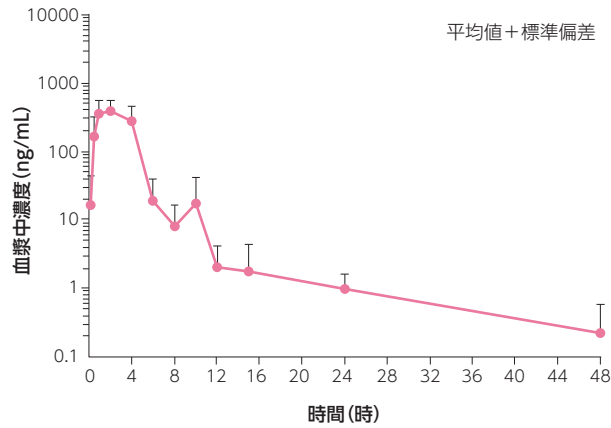


カロテグラストの血漿中濃度

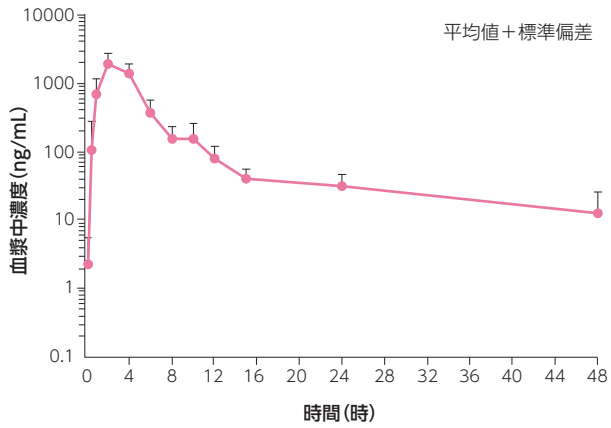


■ 食後投与

カロテグラストメチルの血漿中濃度



カロテグラストの血漿中濃度



C_{max}及びAUC_{0-∞}に対する食事の影響の検討

	パラメータ	比の平均	90%信頼区間
カロテグラストメチル	C _{max} (ng/mL)	0.662	0.320, 1.370
	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	0.791	0.401, 1.559
カロテグラスト	C _{max} (ng/mL)	0.815	0.409, 1.626
	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	0.976	0.594, 1.605

比：空腹投与時に対する食後投与時の比

バイオアベイラビリティ(ラット、イヌ)¹⁶⁾

カロテグラストのバイオアベイラビリティは、ラット(n=3)で11.7%~20.1%、イヌ(n=3)で32.8%~43.8%であった。

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。

分布

血漿蛋白結合率 (*in vitro*)^{17,18)}

¹⁴C標識したカロテグラストメチル及び¹⁴C標識したカロテグラストのヒトにおける*in vitro*血漿蛋白結合率を超遠心法により測定した。カロテグラストメチル(0.9~9 μ mol/L)及びカロテグラスト(3~30 μ mol/L)のヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ99.2%~99.3%及び99.6%~99.7%であった(*in vitro*)。

¹⁴C標識したカロテグラストメチル及び¹⁴C標識したカロテグラスト(それぞれ500ng/mL)のヒト血漿蛋白成分との結合率を超遠心法により測定した。カロテグラストメチルの結合率はヒト血清アルブミン(HSA)で91.84%、ヒト γ -グロブリン(IgG)で19.52%、ヒト α 1-酸性糖蛋白質(α 1-AGP)で90.80%であり、カロテグラストメチルの主な結合蛋白はアルブミン及び α 1-酸性糖蛋白質であった(*in vitro*)。カロテグラストの結合率はHSAで94.16%、IgGで22.63%、 α 1-AGPでは42.66%であり、カロテグラストの主な結合蛋白はアルブミンであった(*in vitro*)。

血球への移行(ラット、イヌ)¹⁷⁾

¹⁴C標識したカロテグラストメチルを絶食下の雄性ラット(n=3)に3mg/kg、及びイヌ(n=3)に1mg/kgの用量で単回経口投与したときの放射能の血球移行率を測定したところ、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。

組織中への移行(ラット)^{17,19)}

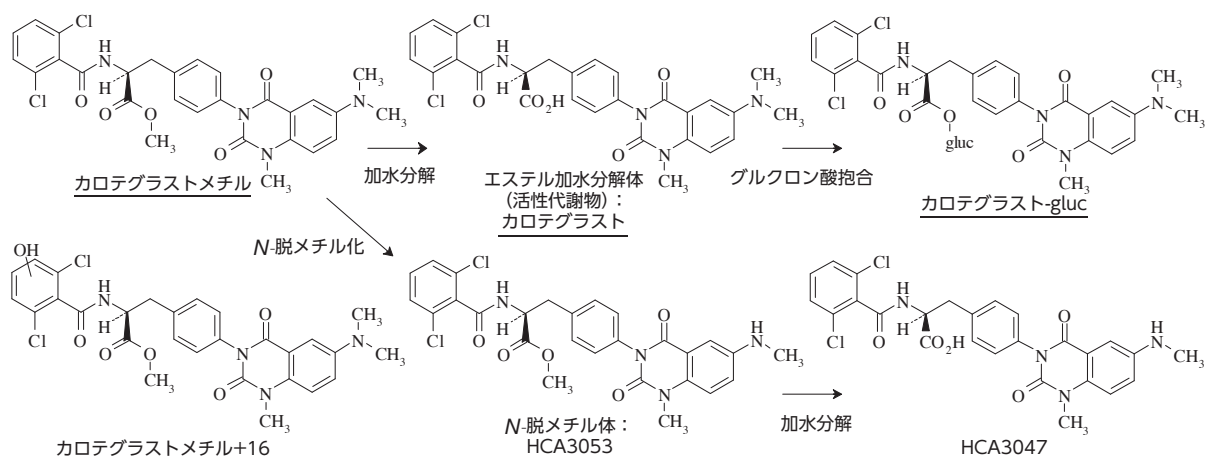
¹⁴C標識したカロテグラストメチルを絶食下の雄性ラット(n=3)に3mg/kgの用量で単回経口投与したときの大部分の組織中放射能濃度は、投与1時間後に最高濃度に到達し、血漿中放射能濃度の低下とともに速やかに低下した。

代謝

推定代謝経路 (*in vitro*)²⁰⁾

カロテグラストメチルは主にカルボキシルエステラーゼ1(CES1)及びCYP3A4による一次代謝によりカロテグラスト及びN-脱メチル体へと代謝され、さらにN-脱メチル体はエステル加水分解体へと代謝される(*in vitro*)。

カロテグラストの一部はUGT1A3によりグルクロン酸抱合体へと代謝される(*in vitro*)。



gluc : グルクロン酸

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
製剤学的見解

取扱い上の注意
包装・関連情報

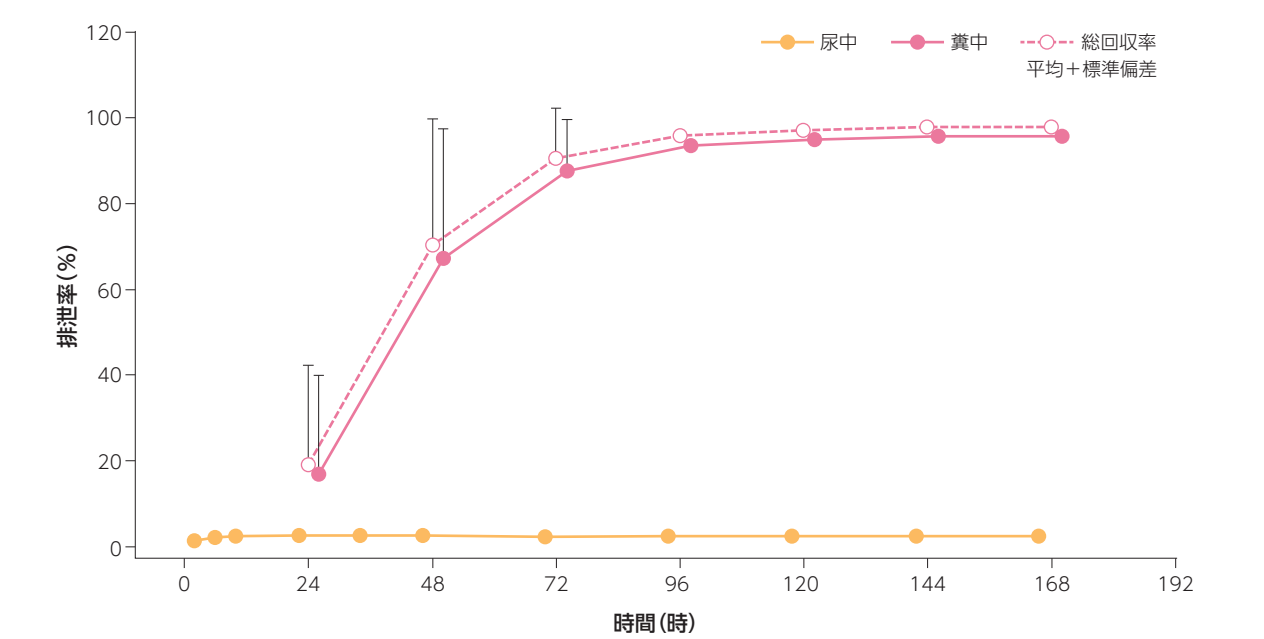
主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
投薬期間管理に関して

排泄

健康成人における排泄²¹⁾

日本人健康成人男性(6例)に¹⁴C標識したカロテグラストメチル70mgを単回経口投与したとき、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%であった。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は2.60%、累積糞中放射能排泄率は95.67%であった。



	平均値±標準偏差 (%)						
	0-24時間	0-48時間	0-72時間	0-96時間	0-120時間	0-144時間	0-168時間
累積尿中放射能排泄率	2.43±0.39 (n=6)	2.55±0.38 (n=6)	2.55±0.38 (n=6)	2.57±0.40 (n=6)	2.57±0.40 (n=6)	2.60±0.44 (n=5)	2.60±0.44 (n=5)
累積糞中放射能排泄率	16.62±22.95 (n=6)	67.40±30.53 (n=6)	87.87±12.52 (n=6)	93.42±1.71 (n=6)	95.03±1.39 (n=6)	96.03±0.90 (n=4)	95.67±1.41 (n=6)
累積総回収率	19.07±22.74 (n=6)	69.93±30.72 (n=6)	90.42±12.76 (n=6)	95.98±1.91 (n=6)	97.62±1.47 (n=6)	98.60±1.19 (n=4)	98.48±1.45 (n=5)

ラットにおける排泄(ラット)²²⁾

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標識したカロテグラストメチルを3mg/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、カロテグラストメチル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。胆汁排泄後の再吸収は9.7%であった。

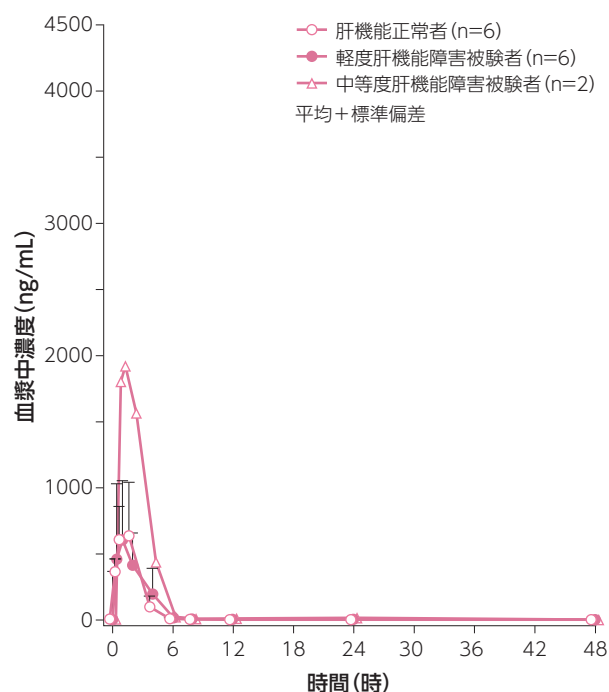
6. 用法及び用量
通常、成人にはカロテグラストメチルとして1回960mgを1日3回食後経口投与する。

特定の背景を有する患者

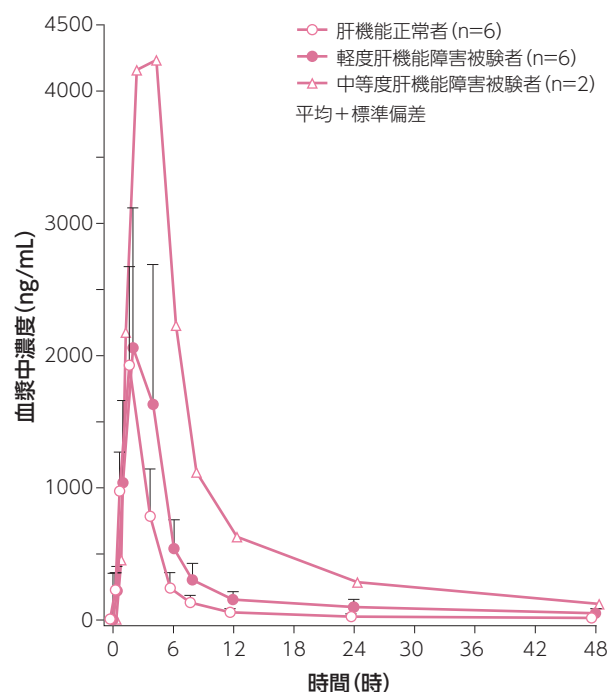
肝機能障害者における薬物動態²³⁾

日本人肝機能障害者を対象として、カログラ®錠を単回経口投与した際の薬物動態を日本人肝機能正常者と比較するため、肝機能正常者(6例)、軽度(Child-Pugh 分類A)の肝機能障害被験者(6例)及び中等度(Child-Pugh 分類B)の肝機能障害被験者(2例、うち胆道閉塞のある被験者1例を含む)にカログラ®錠960mgを単回経口投与した。軽度肝機能障害被験者では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} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.1倍及び1.5倍であった。中等度肝機能障害被験者では、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。

カロテグラストメチル



カロテグラスト



	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

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]

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 製剤学的知見
取扱い上の注意 包装／関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 投薬期間等について

薬物相互作用

ミダゾラム²⁴⁾

日本人健康成人男性(20例)にカログラ®錠960mgを1日3回14日間反復経口投与後、CYP3A4の基質であるミダゾラム(経口投与)5mgを併用投与したとき、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を併用投与したとき、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。

アトルバスタチン²⁴⁾

日本人健康成人男性(20例)にカログラ®錠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を併用投与したとき、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。

プレドニゾン²⁴⁾

日本人健康成人男性(20例)にカログラ®錠960mgを1日3回14日間反復経口投与後、プレドニゾン5mgを併用投与したとき、プレドニゾンの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²⁵⁾

日本人健康成人男性(20例)にカログラ®錠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。

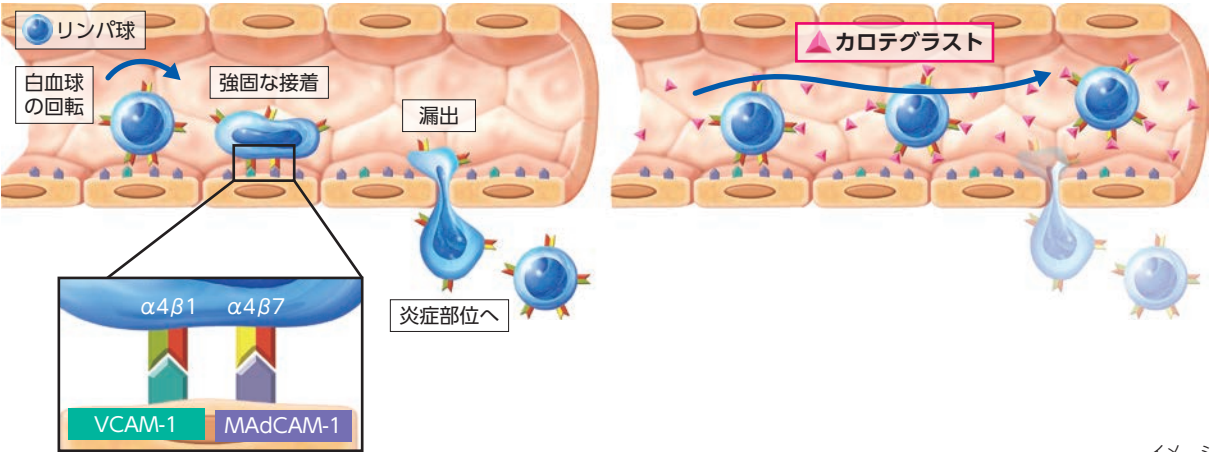
各薬剤の使用にあたっては、電子添文をご確認ください。

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。
10. 相互作用(抜粋)
10.2 併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等
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]
OATP1B1及びOATP1B3を阻害する薬剤：リファンピシン等[16.7.4参照]

作用機序

炎症反応では、リンパ球などの炎症性細胞が血液中から血管外遊走し、炎症部位に過剰に集積する。その一連の過程において、炎症性細胞と血管内皮細胞との接着反応が重要な役割を担っており、この細胞間接着にインテグリンと接着分子との結合が関与している。中でも、 $\alpha 4$ インテグリンは好中球を除く全ての白血球の表面に発現しており、 $\alpha 4\beta 1$ インテグリンと血管内皮細胞表面に発現している接着分子Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)との結合、そして $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと接着分子Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 (MAdCAM-1)との結合などが生体内の炎症反応に重要であることが知られている^{1~4)}。

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、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と考えられる⁵⁾。



イメージ図

1) Park SC, et al. : World J Gastroenterol. 2018;24(17):1868-1880
2) Briskin M, et al. : Am J Pathol. 1997;151(1):97-110
3) Koizumi M, et al. : Gastroenterology. 1992;103(3):840-847
4) Thomas S, et al. : Inflammopharmacology. 2012;20(1):1-18
5) Sugiura T, et al. : J Crohns Colitis. 2013;7(11):e533-42を参考に作図

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。

開発の経緯	製品特性	Drug Information	臨床成績	薬物動態	薬効薬理	安全性薬理試験及び毒性試験	有効成分に関する理化学的知見	取扱い上の注意／包装／関連情報	主要文献	製造販売者の氏名又は名称及び住所／投薬期間管理に関して
-------	------	------------------	------	------	------	---------------	----------------	-----------------	------	-----------------------------

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見
包装／ 取り扱い上の注意 ／ 関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 ／ 投薬期間管理に関して

α4インテグリンに対する親和性 (in vitro) ²⁶⁾

ヒトα4β1インテグリン発現細胞、ヒトα4β7インテグリン発現細胞及びマウスα4β7インテグリン発現細胞に対する³H-カロテグラストのK_D値(平均値±標準誤差)はそれぞれ0.32±0.01nmol/L、0.46±0.07nmol/L及び0.20±0.03nmol/Lであった。

³H-カロテグラストはヒトα4β1インテグリン、ヒトα4β7インテグリン及びマウスα4β7インテグリンに対して親和性を示した。

α4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	α4β1	Jurkat	0.32±0.01
	α4β7	RPMI-8866	0.46±0.07
マウス	α4β7	TK-1	0.20±0.03

各データは3回の実験の平均値±標準誤差で示した。

方法：ヒトα4β1インテグリン発現細胞(Jurkat)、ヒトα4β7インテグリン発現細胞(RPMI-8866)及びマウスα4β7インテグリン発現細胞(TK-1)を用いて³H-カロテグラストの受容体結合実験を行い、カロテグラストの親和性を検討した。本試験では2mmol/LのMn²⁺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)を求めた。

α4インテグリンと接着分子との結合阻害作用 (in vitro) ²⁷⁾

カロテグラストはヒト、ラット及びマウスのα4β1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(IC₅₀値、平均値±標準誤差)は、5.8±1.6nmol/L、8.5±1.8nmol/L及び0.94±0.33nmol/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α4β7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IC₅₀値は1.4±0.3nmol/L、4.1±1.2nmol/L及び26±1nmol/Lであった。一方、ヒトαLβ2インテグリン発現細胞とICAM-1/Fcとの結合に対するIC₅₀値は54000±11000nmol/Lであった。

α4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	α4β1 vs VCAM-1	Jurkat	5.8±1.6(3)
	α4β7 vs MAdCAM-1	RPMI-8866	1.4±0.3(3)
	αLβ2 vs ICAM-1	Jurkat	54000±11000(3)
ラット	α4β1 vs VCAM-1	RBL-2H3	8.5±1.8(3)
	α4β7 vs MAdCAM-1	RBL-1	4.1±1.2(4)
マウス	α4β1 vs VCAM-1	L1-2	0.94±0.33(3)
	α4β7 vs MAdCAM-1	TK-1	26±1(3)

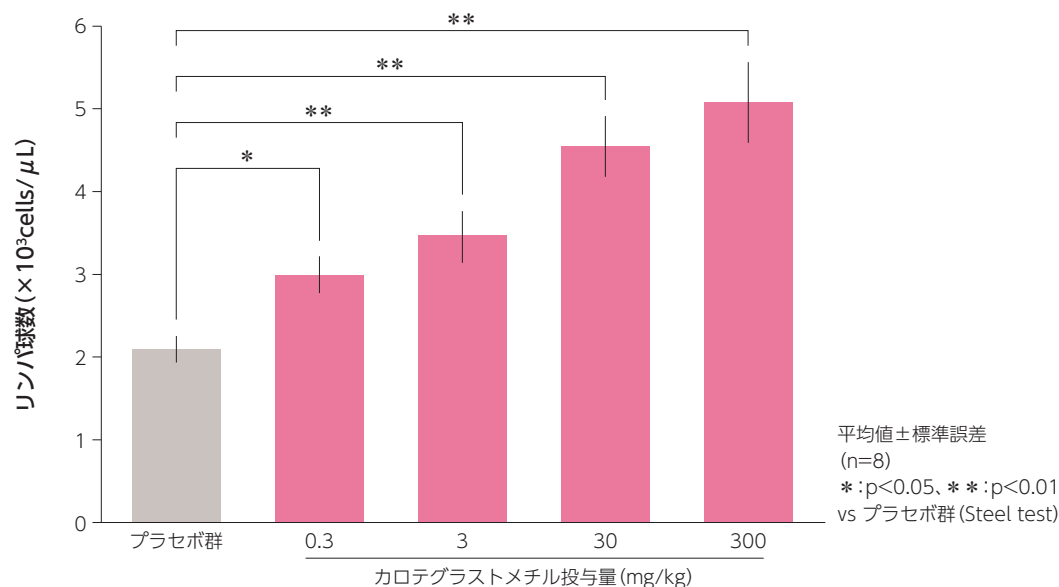
各データは平均値±標準誤差で示した(括弧内の数字は実験回数)。

方法：各インテグリン発現細胞と対応する接着分子のキメラたん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。

末梢血中リンパ球数に対する作用

末梢血中リンパ球数(マウス)²⁸⁾

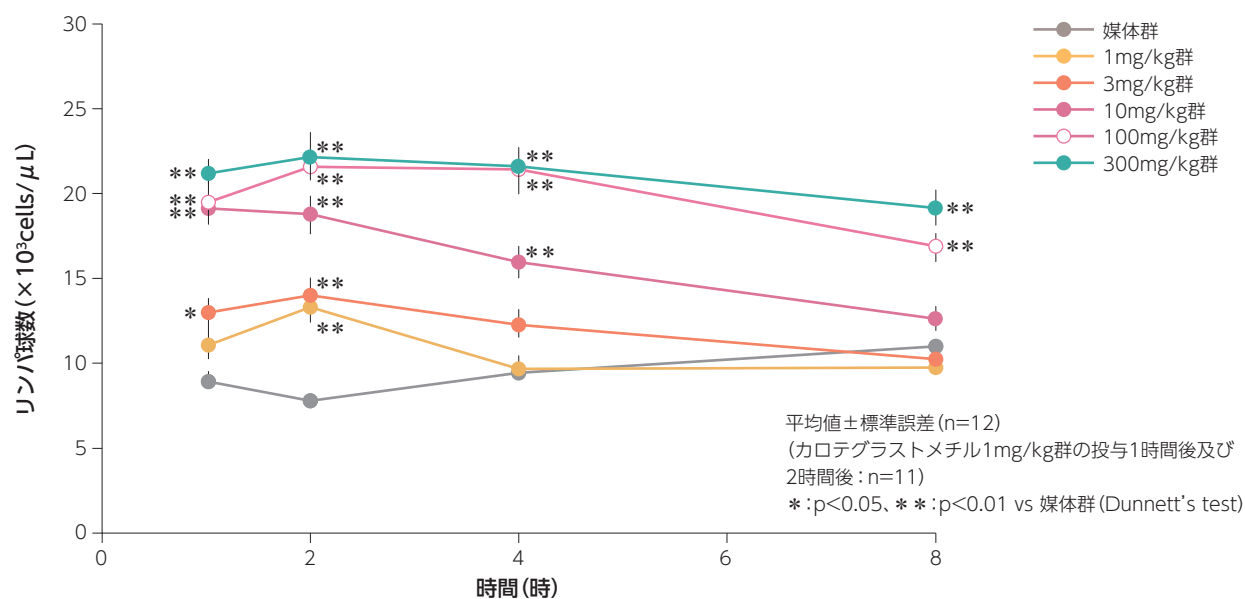
カロテグラストメチルをマウスに経口投与したときの末梢血中リンパ球数に対する作用を検討した。その結果、カロテグラストメチルの用量の増加に従って末梢血中のリンパ球数が増加し、いずれもプラセボ群に対して統計学的に有意なリンパ球数の増加が認められた。



方法：マウスにカロテグラストメチルを0.3～300mg/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。

末梢血中リンパ球数(ラット)²⁸⁾

カロテグラストメチルを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。その結果、カロテグラストメチルの投与1、2、4及び8時間後の各時点において用量増加に従って、末梢血中リンパ球数の増加が認められた。また、カロテグラストメチルの用量の増加に従って、リンパ球数増加の持続時間が延長した。



方法：ラットにカロテグラストメチルを1～300mg/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。

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献

製造販売者の氏名又は
名称及び住所
投薬期間管理について

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献

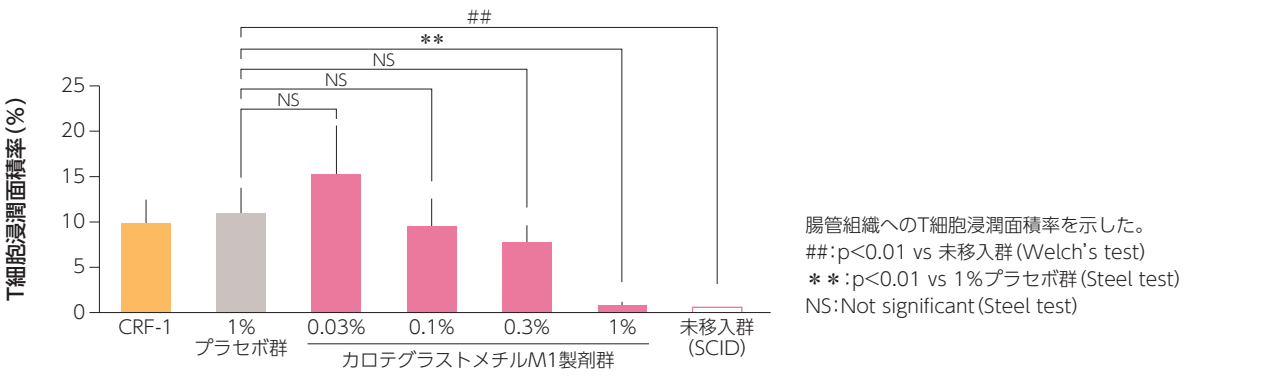
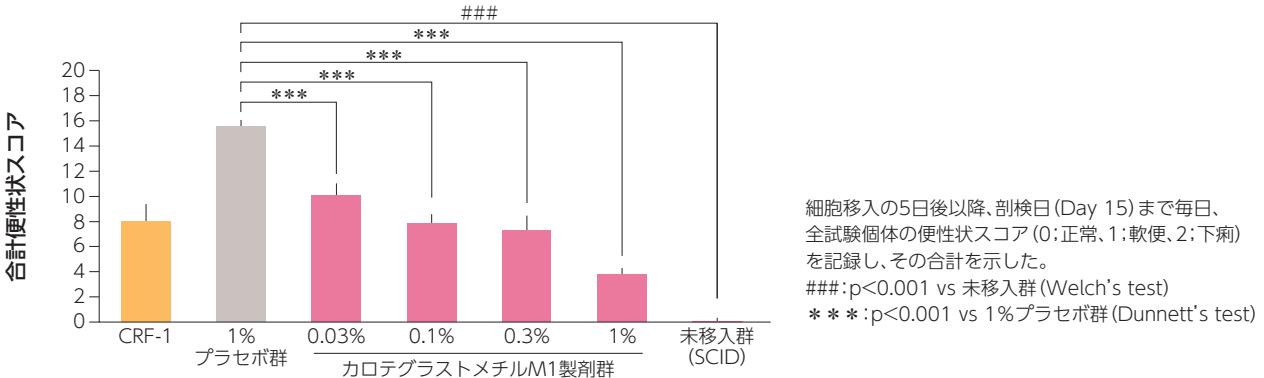
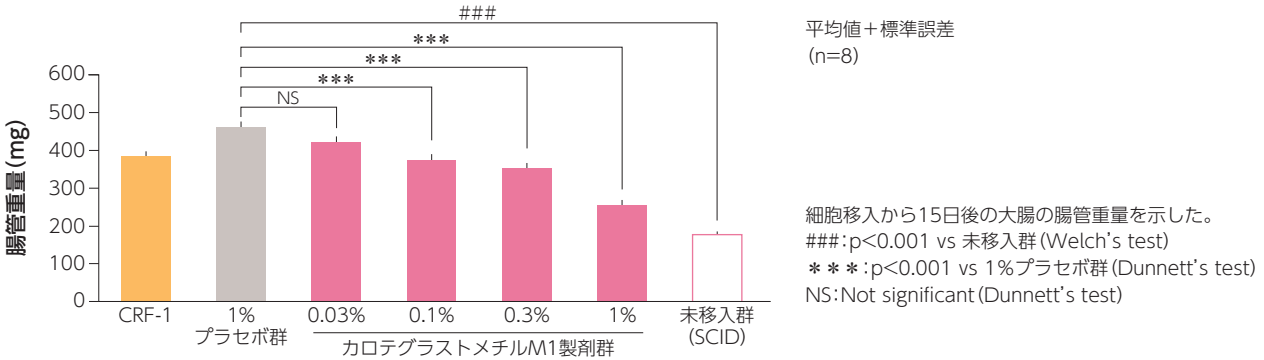
製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
投薬期間等について

実験的腸炎に対する作用

実験的腸炎に対するカロテグラストメチルの作用(マウス)^{5,29)}

5) 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。

病態コントロール群(1%プラセボ群)では未移入群に比べ、腸管重量の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による抑制が認められ、0.1%以上のカロテグラストメチルM1製剤群では1%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。また、便性状スコアに対するカロテグラストメチルによる抑制が認められ、0.03%以上のカロテグラストメチルM1製剤群では1%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。さらに、1%カロテグラストメチルM1製剤群では1%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。



方法：成長する過程で腸炎を自然発症するIL-10ノックアウトマウスよりCD4⁺T細胞を単離・精製し、生来リンパ球を生体内に有していない免疫不全Severe combined immunodeficiency (SCID) マウスに移入して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。0.03%、0.1%、0.3%及び1% (カロテグラストメチルM1製剤としての重量パーセント濃度) のカロテグラストメチルM1製剤混合飼料を調製し、移入前日 (Day-1) から自由摂取によってマウスへの経口投与を開始した。病態コントロール群には1%カロテグラストメチルM1製剤と同等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、参考群としてプラセボ製剤を含まない実験動物用飼料 (チャールス・リバー フォーミュラ、CRF-1) を供与した病態群を設けた。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の作用について検討した。

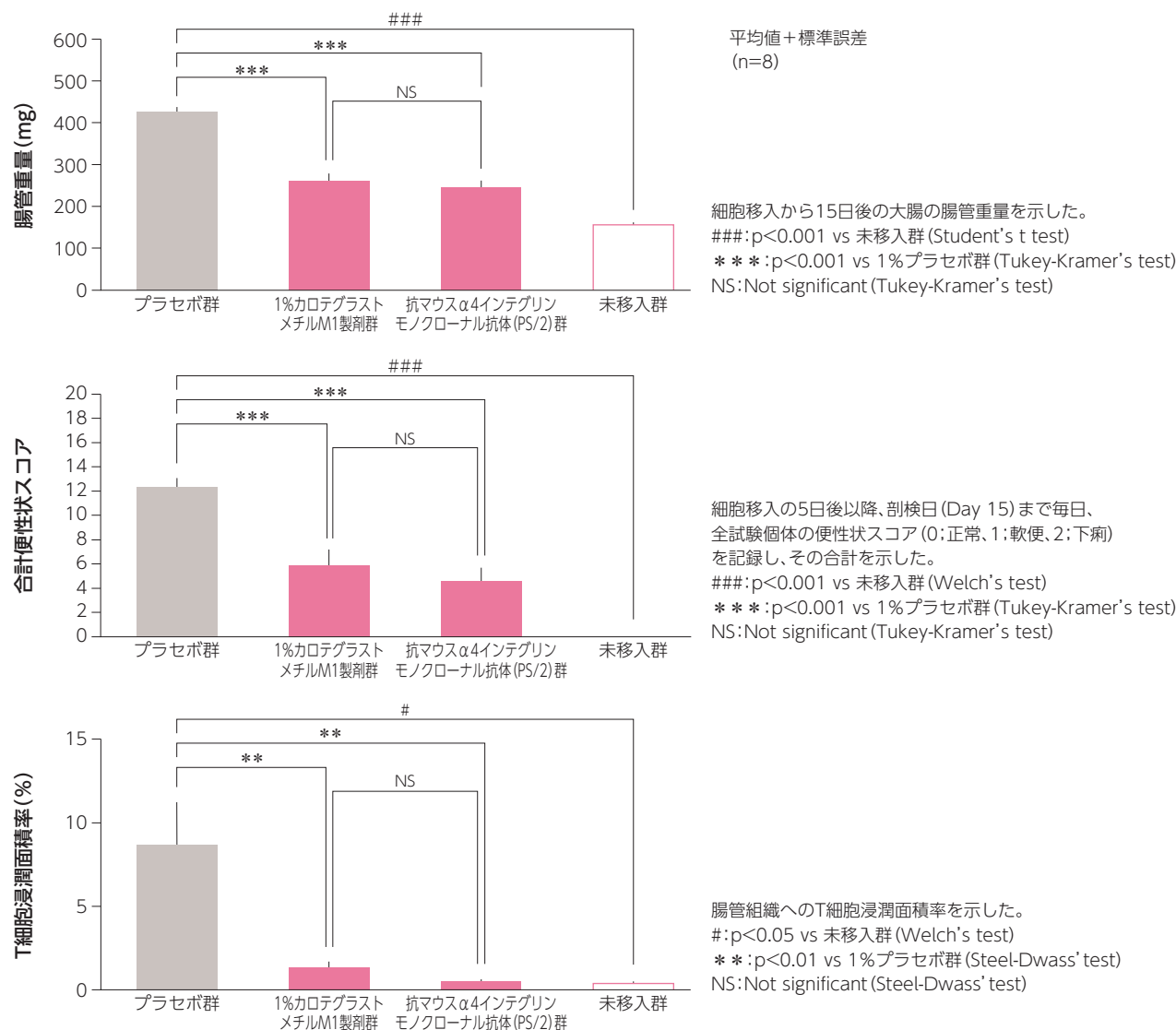
実験的腸炎に対するカロテグラストメチルと抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体の作用(マウス)^{5,29)}

5) 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。

腸管重量増加について、1%カロテグラストメチルM1製剤群及び抗マウス $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体(PS/2)群とプラセボ群間には、それぞれ統計学的に有意な抑制が認められ、1%カロテグラストメチルM1製剤群とPS/2群間には統計学的有意差が認められなかった。便性状スコア及び腸管組織へのT細胞浸潤面積率についても、1%カロテグラストメチルM1製剤群及びPS/2群とプラセボ群間には、それぞれ統計学的に有意な抑制が認められ、1%カロテグラストメチルM1製剤群とPS/2群間には統計学的有意差は認められなかった。



方法: 成長する過程で腸炎を自然発症するIL-10ノックアウトマウスよりCD4⁺T細胞を単離・精製し、生来リンパ球を生体内に有していない免疫不全Severe combined immunodeficiency (SCID) マウスに移入して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。1% (カロテグラストメチルM1製剤としての重量パーセント濃度) のカロテグラストメチルM1製剤混合飼料を調製し、移入前日 (Day-1) からカロテグラストメチルを自由摂取によってマウスへの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。PS/2は本用法用量で、 $\alpha 4$ 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。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PS/2の作用について検討した。

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
投薬期間管理に関する

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤に関する事項

取扱い上の注意／包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所／投薬期間管理について

安全性薬理試験³⁰⁾

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、1000mg/kg (経口投与)	・ 300mg/kg群：投与0.5～1時間後、軽度な縮腫(2例) ・ 1000mg/kg群：投与0.5～4時間後、軽度な縮腫(2例) ・ 30及び100mg/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、1000mg/kg (経口投与)	・ 1000mg/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、10μmol/L (<i>in vitro</i>)	・ 10μmol/L：hERG電流抑制(抑制率は32.4%) ・ 0.1及び1μmol/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、10μmol/L (<i>in vitro</i>)	・ 10μmol/Lまで、1Hz及び0.2Hz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 plethysmograph法)	雄性SDラット (各群：6例)	30、100、300、1000mg/kg (経口投与)	・ 1000mg/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。

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、10μmol/L (<i>in vitro</i>)	・ 10μmol/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、10μmol/L (<i>in vitro</i>)	・ 10μmol/Lまで、1Hz及び0.2Hz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。

その他の薬理試験³¹⁾

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

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、10μmol/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、10μmol/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、300mg/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)。

PBMC：末梢血由来単核球

毒性試験

単回投与毒性試験³²⁾

単回投与毒性試験では、カロテグラストメチル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。

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

反復投与毒性試験³³⁾

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機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、カロテグラストの薬理作用であるα4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、カロテグラストメチル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。

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	・無毒性量：>1000mg/kg/日 ・60mg/kg/日以上：辺縁帯細胞数減少(脾臓) ^{※1} ・250mg/kg/日以上：リンパ球数・白血球数の高値を伴う総白血球数の高値 ^{※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	・無影響量：<15mg/kg/日 ・15mg/kg/日以上(雄)、30mg/kg/日以上(雌)：辺縁帯細胞数減少(脾臓) ^{※1} ・60mg/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}	・無毒性量：>600mg/kg/日 ・30mg/kg/日以上：辺縁帯細胞数減少(脾臓) ^{※1} ・30mg/kg/日以上(雄)、600mg/kg/日(雌)：白脾髄(辺縁帯を除く)細胞成分の増加(脾臓) ^{※3} ・100mg/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	・無毒性量：>400mg/kg/日 ・回復性(2週間)：あり
ビーグル犬 (各群：雌雄各3例)	13週間	100, 300, 1000	・無毒性量：>1000mg/kg/日 ・1000mg/kg/日群(雄)、300mg/kg/日以上(雌)：中心静脈周囲の細胞浸潤(肝臓) ・1000mg/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	・無毒性量：>1000mg/kg/日 ・30mg/kg/日以上(雌)、100mg/kg/日以上(雄)：中心静脈周囲の細胞浸潤(肝臓)

※1：カロテグラストの薬理作用であるα4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。

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

包装・取り扱い上の注意
／
関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所
／
投薬期間管理に関する

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験及び毒性試験
有効成分に関する製剤学的事項
取扱い上の注意／包装／関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所／投薬期間管理に関して

遺伝毒性試験³⁴⁾

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。

がん原性試験³⁵⁾

マウス及びラットを用い、24ヵ月間経口投与(30、100及び300mg/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・組織にもカロテグラストメチル投与によって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。

生殖発生毒性試験⁷⁾

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、カロテグラストの薬理作用である α 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、カロテグラスト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。

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)	試験成績
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：>600mg/kg/日 ・生存胎児の外表検査、内臓検査、骨格検査及び骨化進行度にカロテグラストメチル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：>300mg/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100mg/kg/日以上で確認 ・100mg/kg/日以上：着床後死亡数及び着床後死亡率の高値 ^{※2} 、生存胎児数の低値 ^{※2} 、左心房小型 ・600mg/kg/日：雌胎児体重の低値 ^{※2}
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>600mg/kg/日、胚・胎児発生は60mg/kg/日 ・300mg/kg/日以上：左心房小型、胸骨分節糸状癒合 ・600mg/kg/日：着床後死亡数及び着床後死亡率の高値 ^{※2} 、生存胎児数の低値 ^{※2} 、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100mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生は>300mg/kg/日 ・300mg/kg/日：摂餌量の低値 ^{※2} 、排糞量の減少、流産（1例）、赤血球数の低値 ^{※2}
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：>300mg/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

※2：vs. プラセボ群

局所刺激性試験

該当資料なし

その他の特殊毒性³⁶⁾

ラット4週間経口投与（30、100及び300mg/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30mg/kg以上の群で辺縁帯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。

開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
／
製剤学的事項

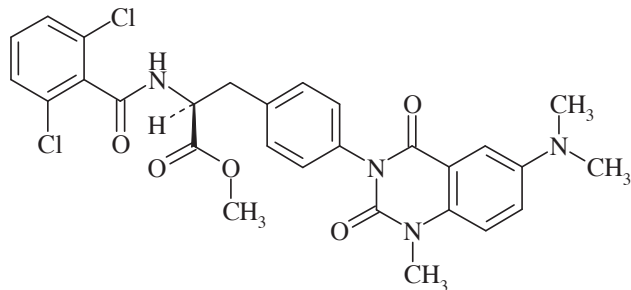
取扱い上の注意
／
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所／
投薬期間管理について

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び 毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見
取扱い上の注意 包装／関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 ／ 投薬期間管理に関して

一般的名称：カロテグラストメチル (Carotegrast Methyl) [JAN]
 化学名：Methyl (2S)-2-((2,6-dichlorobenzamido)-3-[4-[6-(dimethylamino)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]phenyl]propanoate
 分子式：C₂₈H₂₆Cl₂N₄O₅
 分子量：569.44
 化学構造式：



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。本品は、*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。

融点：268℃

分配係数：logP (フラスコ振とう法)：0.35 (pH 1.2)、2.10 (pH 3.0)、3.01 (pH 6.1)

製剤学的事項

製剤の安定性³⁷⁾

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℃/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℃/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℃	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℃/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℃/60%RH、 2500lx (D65ランプ)	12cmシャーレ (曝光)	120万lx・hr	類縁物質の増加 錠剤硬度の低下
		12cmシャーレ、アルミホイル (遮光)		規格に適合
	40℃/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

取扱い上の注意

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。

貯法

室温保存


有効期間

36ヵ月

包装

336錠 [8錠 (PTP) × 21シート × 2ピロー]

関連情報

承認番号：30400AMX00186000
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
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。
再審査期間：8年 (2022年3月28日～2030年3月27日)
国際誕生年月日：2022年3月28日「日本」
GS1コード： 
(01)14987051143135

開発の経緯
製品特性
Drug Information
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び 毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見 ／ 製剤学的事項
取扱い上の注意 ／ 包装／関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 ／ 投薬期間管理に関して

主要文献

開発の経緯	1)Park SC, et al. : World J Gastroenterol. 2018;24(17):1868-1880 2)Briskin M, et al. : Am J Pathol. 1997;151(1):97-110 3)Koizumi M, et al. : Gastroenterology. 1992;103(3):840-847 4)Thomas S, et al. : Inflammopharmacology. 2012;20(1):1-18 5)Sugiura T, et al. : J Crohns Colitis. 2013;7(11):e533-42
製品特性	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)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) 8)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) 9)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) [承認時評価資料]
Drug Information	10)社内資料: 第Ⅲ相試験結果(2022年3月28日承認、申請資料5.3.5.1.4) [承認時評価資料] 11)Matsuoka K, et al. : Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(7):648-657 12)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) [承認時評価資料] 13)Yoshimura N, et al. : Gastroenterology. 2015;149(7):1775-1783 14)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) 15)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)
臨床成績	16)社内資料: 吸収(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.3) 17)社内資料: 分布(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.4) 18)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) 19)社内資料: 非臨床試験の概括評価: 分布(2022年3月28日承認、申請資料概要2.4.3.2) 20)社内資料: 代謝(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.5)
薬物動態	21)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) 22)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) 23)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) 24)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) 25)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)
薬効薬理	26)社内資料: α4インテグリンに対する親和性及び選択性(2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.1) 27)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) 28)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) 29)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) 30)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)
安全性薬理試験 及び毒性試験	31)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) 32)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) 33)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) 34)社内資料: 遺伝毒性試験(2022年3月28日承認、申請資料概要2.4.4.3) 35)社内資料: がん原性試験(2022年3月28日承認、申請資料概要2.4.4.4)
有効成分に関する 製剤学的事項	36)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2.4.4.6) 37)社内資料: 製剤の安定性
取扱い上の注意 包装/関連情報	
主要文献	
製造販売業者の氏名又は 名称及び住所/ 投薬期間管理に関して	

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

販売元

キッセイ薬品工業株式会社
長野県松本市芳野19番48号

文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社
くすり相談室
〒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

キッセイ薬品工業株式会社
くすり相談センター
〒112-0002 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

投薬期間管理に関して

投与期間を守っていただくために

本剤と同様の機序を有する他剤において、進行性多巣性白質脳症(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、投薬期間(最大6ヵ月)の制限ならびに休薬期間(8週間)が設けられております。

● 進行性多巣性白質脳症(PML)とは

- ・ JCウイルスによる中枢神経感染症の一形態であり、主に細胞性免疫の低下(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。
- ・ 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。

本剤では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が、患者さんへカログラ®錠を安全に服薬いただけるよう、以下のように投薬期間制限への注意喚起や管理のご支援を行っています。

◆ 投与期間管理のための資料のご用意

投与期間管理にお役立ていただける各種資料をご用意しております。

◆ 個装箱への注意喚起文掲載

下図のように、投薬期間制限に関する注意喚起文を掲載しています。



開発の経緯

製品特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
／
包装／
関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は
名称及び住所／
投薬期間管理に関して

