

審議結果報告書

令和 4 年 3 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 カログラ錠120mg
〔一 般 名〕 カロテグラストメチル
〔申 請 者 名〕 EAファーマ株式会社
〔申請年月日〕 令和3年5月27日

〔審 議 結 果〕

令和4年2月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔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。

審査報告書

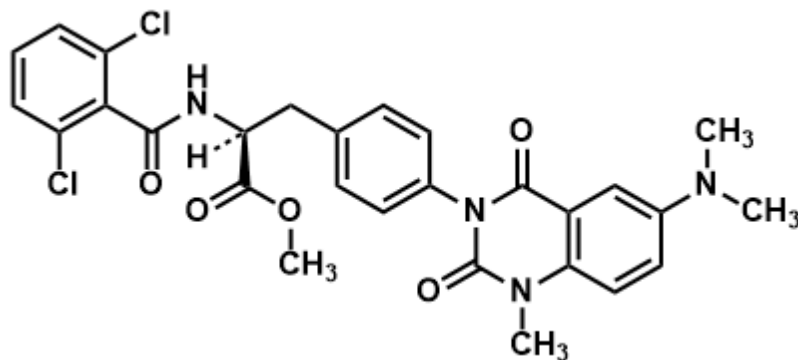
令和4年2月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] カログラ錠 120 mg
[一 般 名] カロテグラストメチル
[申 請 者] EA ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月27日
[剤形・含量] 1錠中にカロテグラストメチル 120 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_5$

分子量: 569.44

化学名:

(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

(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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分な中等症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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）

[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。

[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。

審査報告 (1)

令和4年1月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] カログラ錠 120 mg
[一 般 名] カロテグラストメチル
[申 請 者] EA ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月27日
[剤形・含量] 1錠中にカロテグラストメチル 120 mg を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

中等症の活動期潰瘍性大腸炎（5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分又は不耐の場合に限る）

[申請時の用法・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。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	36
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	57
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	58

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

潰瘍性大腸炎（UC）は、主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸の非特異性炎症であり、本邦において指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け 厚生労働省告示第 393 号 告示番号 97）に指定されている。臨床症状として、血便、下痢等を呈する活動期と、それらの症状及び病変が消失又は軽快している寛解期を長期にわたり繰り返す。

UC の薬物治療は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤が選択されており、一般に、中等症に対しては 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 製剤が用いられ、効果不十分な場合にはステロイド経口剤の併用が推奨されている。また、ステロイド抵抗例や依存例といった難治例に対しては、タクロリムス水和物、生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤等が用いられる (『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 2 年度 改訂版 (令和 3 年 3 月 31 日)』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)。

カロテグラストメチル（本薬）は、味の素製薬株式会社（現 EA ファーマ株式会社）により創製された $\alpha 4$ インテグリン阻害薬のプロドラッグである。本薬は、生体内で活性代謝物であるカロテグラストとなり、これが炎症性細胞表面に発現している $\alpha 4$ インテグリンと消化管粘膜等の血管内皮細胞に発現している接着分子との結合を阻害することによって、UC に対する効果を発揮することが期待され、開発に至った。

今般、申請者は、国内臨床試験等において本薬の UC に対する有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、2021 年 12 月現在、本薬が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原藥

2.1.1 特性

原薬は、淡黄緑色の結晶性の粉末又は塊であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数、分配係数及び旋光度について検討されている。原薬には、少なくとも4種類の結晶形（結晶形Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及びⅣ）が認められているが、実生産における製造方法では結晶形Ⅰが恒常的に生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、UV/VIS、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、旋光度及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 1 つの不斉炭素を有する *S* 体である。

2.1.2 製造方法

原薬は、[redacted]及び[redacted]を出発物質として合成される。

重要工程として、 及び が設定されている。また、重要中間体として、 が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/VIS、IR)、純度試験 (重金属、類縁物質 (HPLC)、鏡像異性体 (HPLC))、乾燥減量、強熱残分及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果はいずれの検討条件でも安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 6 ロット	25±2℃	60±5%RH	ポリエチレン袋 +ファイバードラム	36 カ月
加速試験	実生産 6 ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋及びファイバードラムに入れ、遮光して室温保存するとき、カ月と設定された。なお、長期保存試験はカ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 120 mg 含有するフィルムコーティング錠である。原薬はで
あることから、

された。製剤には、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、酸化チタン及びタルクが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、受入れ試験、造粒、整粒、混合、打錠、コーティング及び包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。なお、工程のいずれにも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

従来からの知見に基づくアプローチに加え、QbD の手法を用いて、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント等に基づく CPP 等の特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	規格及び試験方法
純度	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、工程がそれぞれ設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS）、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC））、製剤均一性（含量均一性試験（UV/VIS））、溶出性（UV/VIS）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表3 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25±2°C	60±5%RH	PTP包装 +アルミ袋	48カ月
加速試験	実生産 3ロット	40±2°C	75±5%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリプロピレンフィルム/アルミ箔）及びアルミ袋に包装し、遮光し室温保存するとき 12 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるメチルセルロースが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、メチルセルロースは日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性は問題ないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

メチルセルロースについて、提出された資料に基づき、機構は、今回の使用量における安全性上の問題は無いものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、 $\alpha 4$ インテグリンに対する親和性、 $\alpha 4$ インテグリンの生物活性に対する作用、腸炎モデルに対する作用等が検討された。副次的薬理試験として、細胞性免疫機能に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。非臨床薬理試験においては、本薬及びその活性代謝物であるカロテグラストが被験物質として用いられた。なお、特に記載がない限り、*in vivo* 試験では、本薬、メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを 1 : 1 : 1 の割合で混合したもの（プラセボは、本薬を含まず、メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを 1 : 1 の割合で混合したもの）が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 $\alpha 4$ インテグリンに対する親和性及び選択性

3.1.1.1 $\alpha 4$ インテグリンに対する親和性（CTD 4.2.1.1-1～3）

カロテグラストの ^3H 標識体を用いて、ヒト $\alpha 4\beta 1$ インテグリン発現細胞（ヒト急性 T 細胞性白血病細胞 Jurkat）、ヒト $\alpha 4\beta 7$ インテグリン発現細胞（ヒト B リンパ腫細胞 RPMI-8866）及びマウス $\alpha 4\beta 7$ イン

テグリン発現細胞（マウスリンパ腫細胞 TK-1）に対する親和性を検討した。その結果、解離定数（ K_D 値）はそれぞれ 0.32、0.46 及び 0.20 nmol/L であった。

3.1.1.2 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する影響（CTD 4.2.1.1-4～5）

25 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対するリガンド結合阻害活性、並びに 5 種類の酵素活性に対する本薬及びカロテグラストの作用を検討した。本薬（1,000 nmol/L）及びカロテグラスト（1,000 nmol/L）は、いずれの受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対しても明らかな阻害作用を示さなかった。

3.1.2 $\alpha 4$ インテグリンと接着分子との結合に対する阻害作用

3.1.2.1 $\alpha 4$ インテグリン発現細胞と接着分子との結合に対する阻害作用及び選択性（CTD 4.2.1.1-6～12）

各インテグリン発現細胞と対応する接着分子の Fc 融合タンパク質との固相結合アッセイにより、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 $\alpha 4\beta 1$ インテグリン発現細胞と VCAM-1/Fc との結合、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 との結合を濃度依存的に阻害した。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 54,000 nmol/L であった（表 4）。

表 4 $\alpha 4$ 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

細胞	リガンド	IC_{50} 値 (nmol/L)
ヒト $\alpha 4\beta 1$ インテグリン発現細胞（ヒト急性 T 細胞性白血病細胞 Jurkat）	VCAM-1/Fc	5.8
ラット $\alpha 4\beta 1$ インテグリン発現細胞（ラット好塩基球性白血病細胞 RBL-2H3）	VCAM-1/Fc	8.5
マウス $\alpha 4\beta 1$ インテグリン発現細胞（マウスリンパ腫細胞 L1-2）	VCAM-1/Fc	0.94
ヒト $\alpha 4\beta 7$ インテグリン発現細胞（ヒト B リンパ腫細胞 RPMI-8866）	MAdCAM-1/Fc	1.4
ラット $\alpha 4\beta 7$ インテグリン発現細胞（ラット白血病細胞 RBL-1）	MAdCAM-1/Fc	4.1
マウス $\alpha 4\beta 7$ インテグリン発現細胞（マウスリンパ腫細胞 TK-1）	MAdCAM-1/Fc	26
ヒト $\alpha L\beta 2$ インテグリン発現細胞（ヒト急性 T 細胞性白血病細胞 Jurkat）	ICAM-1/Fc	54,000

3.1.2.2 代謝物の $\alpha 4$ インテグリン発現細胞と接着分子との結合に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-22）

ヒト $\alpha 4\beta 1$ インテグリン発現細胞（ヒト急性 T 細胞性白血病細胞 Jurkat）と VCAM-1/Fc との固相結合アッセイにより、本薬、カロテグラスト、本薬の *N*-脱メチル体（M1）及び M1 のエステル加水分解体（M2）の阻害活性を検討した。ヒト $\alpha 4\beta 1$ インテグリン発現細胞と VCAM-1/Fc との結合に対する本薬、カロテグラスト、M1 及び M2 の IC_{50} 値はそれぞれ 470、6.4、560 及び 5.0 nmol/L であった。

3.1.2.3 $\alpha 4$ インテグリン阻害作用に及ぼす血清の影響（CTD 4.2.1.1-13）

ヒト $\alpha 4\beta 1$ インテグリン発現細胞（ヒト急性 T 細胞性白血病細胞 Jurkat）と VCAM-1/Fc との固相結合アッセイを用いて、ヒト血清が 50%存在する条件におけるカロテグラストの阻害活性を測定した。カロテグラストの阻害活性は、血清非存在下での IC_{50} 値が 6.7 nmol/L であったのに対し、血清存在下では 310 nmol/L であり、約 50 倍の低下が認められた。

3.1.2.4 その他細胞機能に対する作用（CTD 4.2.1.1-5）

ヒト末梢血由来単核細胞からのインターフェロン- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6 及び IL-8 の放出、並びに分化した HL-60 細胞（ヒト急性前骨髄性白血病細胞由来）からの炎症性メディエーターの指標として O_2 及び H_2O_2 の放出に対する本薬及びカロテグラストの作用を検討した。本薬

(1,000 nmol/L) 及びカロテグラスト (1,000 nmol/L) は、いずれのサイトカイン及び炎症性メディエーターの放出に対しても明らかな阻害作用を示さなかった。

3.1.3 $\alpha 4$ インテグリンの生物活性に対する作用

3.1.3.1 マウスにおけるリンパ球のホーミングに対する作用 (CTD 4.2.1.1-14)

マウス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) のホーミングに対する本薬の阻害作用を検討した。蛍光色素で標識した腸間膜リンパ節細胞をマウス (各群雌 4 例) に静脈内投与し、その 1 時間後に小腸パイエル板の生細胞における蛍光標識細胞の割合を測定した。本薬 0 (溶媒¹⁾)、0.3、1.1、3、10 及び 30 mg/kg を腸間膜リンパ節細胞投与の 0.5 時間前に経口投与した。

本薬 3、10 及び 30 mg/kg は、小腸パイエル板へホーミングする蛍光標識細胞数の割合を用量依存的に低下させた。リンパ球ホーミング阻害活性²⁾ は、0.3、1.1、3、10 及び 30 mg/kg でそれぞれ -20.6%、19.1%、60.7%、100.9% 及び 119.7% であり、ED₅₀ 値は 2.5 mg/kg であった。

3.1.3.2 ラットにおけるリンパ球のホーミングに対する作用 (CTD 4.2.1.1-15~16)

ラット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) のホーミングに対する本薬の阻害作用を検討した。蛍光色素で標識した腸間膜リンパ節細胞をラット (各群雄 4~5 例) に静脈内投与し、その 1 時間後に小腸パイエル板の生細胞における蛍光標識細胞の割合を測定した。本薬を腸間膜リンパ節細胞投与の 0.5 時間前に経口投与した。検討用量の異なる 2 つの試験が実施された。

本薬 0 (溶媒¹⁾)、0.3、3 及び 30 mg/kg について検討した試験では、本薬 3 及び 30 mg/kg は小腸パイエル板へホーミングする蛍光標識細胞数の割合を用量依存的に低下させた。リンパ球ホーミング阻害活性²⁾ は、0.3、3 及び 30 mg/kg でそれぞれ -4.7%、69.2% 及び 108.6% であった。

また、本薬 0 (溶媒¹⁾)、1、3 及び 10 mg/kg について検討した試験では、本薬 3 及び 10 mg/kg は小腸パイエル板へホーミングする蛍光標識細胞数の割合を用量依存的に低下させた。リンパ球ホーミング阻害活性²⁾ は、1、3 及び 10 mg/kg でそれぞれ 26.1%、56.7% 及び 71.8% であり、ED₅₀ 値は 2.6 mg/kg であった。

3.1.3.3 マウスにおける末梢血中リンパ球数に対する作用 (CTD 4.2.1.1-17)

マウス (各群雌 8 例) に本薬 0 (プラセボ)、0.3、3、30 及び 300 mg/kg を経口投与し、1.5 時間後に末梢血中のリンパ球数を測定した。本薬は用量依存的に末梢血中のリンパ球数を増加させた。

3.1.3.4 ラットにおける末梢血中リンパ球数に対する作用 (CTD 4.2.1.1-18)

ラット (各群雄 11~12 例) に本薬 0 (溶媒¹⁾)、1、3、10、100 及び 300 mg/kg を経口投与し、1、2、4 及び 8 時間後に末梢血中のリンパ球数を測定した。各測定時点において、本薬は用量依存的に末梢血中のリンパ球数を増加させ、リンパ球数の増加持続時間を延長させた。また、増加のピークは投与 2 時間後であることが示唆された。

3.1.4 マウス腸炎モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1-19)

¹⁾ 注射用水

²⁾ 溶媒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で前処理した腸間膜リンパ節細胞を投与し、溶媒 (注射用水) を投与した群のホーミング阻害活性を 100% として算出

腸炎を発症した 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 マウスに移入した腸炎モデルを用いて、本薬の腸炎に対する作用を検討した。

本薬を 0%（プラセボ）、0.03%、0.1%、0.3%及び 1%含有する飼料を用いて、免疫不全 SCID マウス（各群雌 8 例）に CD4⁺ T 細胞移入の前日から本薬を摂餌投与した。CD4⁺ T 細胞移入の 5 日後から 15 日後まで、便性状スコア（0；正常、1；軟便、2；下痢）を評価した。CD4⁺ T 細胞移入の 15 日後に剖検し、腸管重量及び腸管組織への T 細胞浸潤面積を測定した。プラセボ群では、CD4⁺ T 細胞移入により腸管重量増加、便性状スコアの上昇、腸管組織への T 細胞浸潤面積増加が惹起されたのに対して、本薬 0.03% 以上の投与群では便性状スコアの改善、0.1%以上の投与群では腸管重量増加の改善、1%群では腸管組織への T 細胞浸潤面積増加の改善がそれぞれ認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ナチュラルキラー細胞媒介性細胞傷害活性に対する作用（CTD 4.2.1.2-1）

ヒト末梢血由来単核細胞のナチュラルキラー細胞媒介性細胞傷害活性（NK 活性）に対するカロテグラスト（0.1、1 及び 10 µmol/L）の作用を検討した結果、阻害作用は認められなかった。

3.2.2 ヒト末梢血由来単核細胞の増殖能に対する作用（CTD 4.2.1.2-2）

フィトヘマグルチニン-L 刺激によるヒト末梢血由来単核細胞の増殖能に対するカロテグラスト（0.1、1 及び 10 µmol/L）の作用を検討した結果、阻害作用は認められなかった。

3.2.3 ラット遅延型過敏反応に対する作用（CTD 4.2.1.2-3）

ラット（各群雄 8 例）に本薬 0（プラセボ）、10、30、100 及び 300 mg/kg を 1 日 2 回 8 日間経口投与した。初回投与終了後に、Keyhole limpet hemocyanin（KLH）エマルジョンを皮下投与し、その 7 日後に足蹠皮下に 0.5% Heat-aggregated KLH 懸濁液を投与し、遅延型過敏反応を惹起した。

遅延型過敏反応の指標である足蹠膨化は、本薬 0（プラセボ）、10、30、100 及び 300 mg/kg でそれぞれ 1.00、1.02、1.05、0.97 及び 0.88 mm であり、本薬による明らかな影響は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 5 に示す。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	ラット (各群雄 6 例)	Irwin 法	本薬：30、100、300、1,000 mg/kg ^{a)}	単回経口	300 mg/kg 以上：縮瞳	4.2.1.3-1
心血管系	イヌ (各群雄 4 例)	血圧、心拍数、心電図	本薬：30、100、300、1,000 mg/kg	単回経口	影響なし	4.2.1.3-2
	HEK293 細胞 (各群 5 標本)	hERG 電流	本薬：0.1、1、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	10 µmol/L：32.4%抑制	4.2.1.3-3
	HEK293 細胞 (各群 5 標本)	hERG 電流	カロテグラスト：0.1、1、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-6
	モルモット摘出乳頭筋 (各群 6 標本)	静止膜電位、活動電位振幅、活動電位持続時間、最大立ち上がり速度	本薬：0.1、1、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-4
	モルモット摘出乳頭筋 (各群 6 標本)	静止膜電位、活動電位振幅、活動電位持続時間、最大立ち上がり速度	カロテグラスト：0.1、1、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-7
呼吸系	ラット (各群雄 6 例)	1 分間の呼吸回数、1 回及び 1 分間の換気量	本薬：30、100、300、1,000 mg/kg ^{a)}	単回経口	影響なし	4.2.1.3-5

a) ポリエチレングリコール 400 とプロピレングリコールの等容量混合液に、本薬 1 mol/L に対して 2.5 mol/L となるように塩酸を添加した溶液（PEG/PG 塩酸液）を溶媒として使用

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

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おり、炎症部位では $\alpha 4$ 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（J Clin Invest 1993; 92: 372-80、Gastroenterology 1996; 111: 1373-80 等）。

本薬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や、炎症部位への浸潤を阻害して抗炎症作用を発揮すると考えられる。本薬は UC 患者において抗炎症作用を発揮し、その症状を緩和させることが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績から、UC に対する本薬の効果は期待できると考える。

3.R.2 副次的薬理試験について

申請者は、本薬の副次的薬理試験について、以下のように説明している。

本薬と同様に $\alpha 4$ インテグリンに対する阻害作用を有する、抗ヒト $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体であるナタリズマブは、JC ウイルスによる中枢神経系の致死的な日和見感染症である進行性多巣性白質脳症（PML）のリスクを伴うことが課題となっている（タイサブリ点滴静注 300 mg 審査報告書〈平成 26 年 2 月 4 日〉）。PML の発症には、JC ウイルスに対する細胞性免疫機能の低下が関連していると考えられていること（J Neurovirology 2002; 8: 59-65）から、副次的薬理試験として細胞性免疫機能に対する作用を検討した。

本薬は、ヒト末梢血由来単核細胞の NK 活性及び増殖能に影響を及ぼさず、ラット遅延型過敏反応に対しても影響を及ぼさなかったこと（3.2 参照）から、細胞性免疫機能に及ぼす影響は小さいと考えられた。

機構は、細胞性免疫機能に及ぼす本薬の影響は小さいとの申請者の考察は理解できると考える。臨床使用時における本薬の PML 発症リスクについては、7.R.2.4 項で検討する。

3.R.3 安全性薬理試験について

申請者は、本薬の安全性薬理試験について、以下のように説明している。

呼吸系について、ラットを用いた安全性薬理試験において問題となる所見は認められなかった。

中枢神経系について、ラットにおいて本薬 300 及び 1,000 mg/kg 投与時に軽度の縮瞳が認められた。縮瞳は、副交感神経作動により起こることが知られているが、それ以外に、副交感神経作動で特徴的な流涎、頻尿等の症状は認められなかった。以上より、縮瞳の原因は明らかではないが、本薬が用量依存的に縮瞳の程度を増強する傾向は認められず、作用は極めて弱いものと考えられた。なお、本薬の臨床試験において、縮瞳が疑われる症例は認められていない。また、健康成人を対象とした第 I 相試験（AJM300/CP3 試験、AJM300/CP4 試験）で実施した縮瞳・対光反応検査においても異常は認められなかった。

心血管系について、本薬は hERG 電流を抑制したが（10 μ mol/L で 32.4%抑制）、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対して影響を及ぼさなかった。一方、カロテグラスト（10 μ mol/L）は hERG 電流及びモルモット摘出乳頭筋の活動電位に対して影響を及ぼさなかった。また、イヌを用いた安全性薬理試験において、本薬（1,000 mg/kg）は心血管系に対して影響を及ぼさなかった。なお、本薬が hERG 電流を抑制した濃度である 10 μ mol/L（5694.4 ng/mL）は、本薬の臨床推奨用量を投与したときの定常状態における C_{max} （841.4 ng/mL）と本薬のヒト血漿タンパク結合率（99.2～99.3%）から算出した遊離型最高血漿中遊離体濃度の 800 倍以上に相当する。

以上より、臨床使用時に本薬が呼吸系、中枢神経系及び心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌに本薬又は本薬の [14 C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の本薬未変化体、本薬の活性代謝物（カロテグラスト〈エステル加水分解体〉）、本薬の代謝物（M1〈N-脱メチル体〉）及び M1 の代謝物（M2〈エステル加水分解体〉）濃度の測定には液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法が用いられた。本薬未変化体及びカロテグラストの血漿中濃度の定量下限値はいずれも 2.0 又は 3.0 ng/mL であった。本薬の [14 C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法及び放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー（HPLC-RAD）が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-2 及び 4 並びに 4.2.2.4-2）

雄性ラットに、本薬又はカロテグラストを単回経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。本薬経口投与時の血漿中には主にカロテグラストが認められた。本薬経口投与時の未変化体及びカロテグラストの t_{max} はいずれも 0.3 時間であったことから、本薬は速やかにカロテグラストに代謝されることが示唆された。本薬経口投与時の未変化体及びカロテグラストの $AUC_{0-\infty}$ は概ね用量に比例して増加する傾向が認められた。

表6 ラットに本薬又はカロテグラストを単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与物質	投与方法	投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
本薬	経口	3	未変化体	125±52	0.3±0.0	—	—	—
			カロテグラスト	1,960±870	0.3±0.0	1,930±1,020	1.7±0.3 ^{b)}	20.1
		10	未変化体	324±145	0.3±0.0	—	—	—
			カロテグラスト	2,640±300	0.3±0.0	4,660±1,440	4.7±4.2 ^{b)}	14.5
		30	未変化体	492±304	0.3±0.0	—	—	—
			カロテグラスト	4,650±3,090	0.3±0.0	11,300±4,100	6.0±4.1 ^{c)}	11.7
カロテグラスト	静脈内	0.3	カロテグラスト	—	—	986±163	0.9±0.1 ^{d)}	—

3 例の平均値±標準偏差、—：算出せず

a) (本薬未変化体の経口投与時のカロテグラストの AUC_{0-∞}/経口投与量) / (カロテグラストの静脈内投与時のカロテグラストの AUC_{0-∞} / (静脈内投与量×未変化体/カロテグラスト分子量比)) ×100

b) 投与後 2～8 又は 24 時間の血漿中濃度から算出された

c) 投与後 8 及び 24 時間の血漿中濃度から算出された

d) 投与後 1～4 時間の血漿中濃度から算出された

雄性イヌに、本薬の [¹⁴C] 標識体又はカロテグラストを単回経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。本薬経口投与時の未変化体及びカロテグラストの t_{max} はそれぞれ 0.5 時間及び 1 時間であったことから、本薬は速やかにカロテグラストに代謝されることが示唆された。本薬投与時の未変化体及びカロテグラストの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は概ね用量に比例して増加する傾向が認められた。

表7 イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体又はカロテグラストを単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与	投与方法	投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (ng eq./mL 又は ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng eq.・h/mL 又は ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 (%)
本薬の [¹⁴ C] 標識体	経口	0.3	未変化体	368±93	0.3±0.1	435±87	0.9±0.2 ^{a)}	37.8±7.6 ^{d)}
			カロテグラスト	183±42	1.0±0.0	654±151	2.3±1.1 ^{b)}	39.5±9.1 ^{c)}
		1	未変化体	970±226	0.4±0.1	1,349±385	0.6±0.2 ^{a)}	35.2±10.0 ^{d)}
			カロテグラスト	713±113	1.0±0.0	2,415±779	1.9±0.3 ^{b)}	43.8±14.1 ^{e)}
		3	未変化体	2,753±999	0.4±0.1	3,397±156	1.2±0.8 ^{a)}	29.5±1.4 ^{d)}
			カロテグラスト	1,684±416	1.3±0.6	5,427±315	2.6±0.6 ^{b)}	32.8±1.9 ^{c)}
	静脈内	0.3	未変化体	—	—	1,150±460	0.6±0.2 ^{c)}	—
			カロテグラスト	427±66	0.7±0.3	1,245±559	1.7±0.3 ^{b)}	—
カロテグラスト	静脈内	0.3	カロテグラスト	—	—	1,697±96	2.1±0.6 ^{b)}	—

3 例の平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 投与後 1～2、4 又は 8 時間の血漿中濃度から算出された

b) 投与後 2～4、6 又は 8 時間の血漿中濃度から算出された

c) 投与後 0.5～2 又は 4 時間の血漿中濃度から算出された

d) (本薬経口投与時の未変化体の AUC_{0-∞}/経口投与量) / (本薬静脈内投与時の未変化体の AUC_{0-∞}/静脈内投与量) ×100

e) (本薬経口投与時のカロテグラストの AUC_{0-∞}/経口投与量) / (カロテグラスト静脈内投与時のカロテグラストの AUC_{0-∞} / (静脈内投与量×未変化体/カロテグラスト分子量比)) ×100

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-3 及び 6)

雌雄ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。個体間変動が大きいものの、未変化体及びカロテグラストの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は概ね用量に比例して増加した。雌雄でカロテグラストの C_{max} 及び AUC_{0-24h} に大きな違いは認められなかったものの、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、いずれの投与量においても雄に比べて雌で高い傾向が認められた。また、投与 1 日目に比較して投与 13 週目又は 26 週目で、未変化体及びカロテグラストの C_{max} 及び AUC_{0-24h} が高い傾向であった。

表8 ラットに本薬を26週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	測定対象	雄			雌		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} ^{a)} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} ^{a)} (ng·h/mL)
30	1日目	未変化体	53	0.5	174	101	0.5	269
		カロテグラスト	1,779	0.5	8,707	1,841	0.5	5,467
	13週目	未変化体	59	0.6	226	272	0.5	664
		カロテグラスト	2,304	0.5	9,260	3,065	0.5	9,185
	26週目	未変化体	82	0.5	308	166	0.6	453
		カロテグラスト	2,765	0.5	12,824	2,241	0.5	8,485
100	1日目	未変化体	186	0.5	930	318	0.6	1,136
		カロテグラスト	2,633	0.6	19,189	1,617	0.6	9,481
	13週目	未変化体	238	0.6	965	822	0.5	2,397
		カロテグラスト	3,072	0.5	20,119	3,684	0.5	16,277
	26週目	未変化体	347	0.6	793	1,159	0.5	2,978
		カロテグラスト	6,069	1.4	19,622	5,252	0.5	20,001
300	1日目	未変化体	294	0.5	1,489	948	0.5	3,476
		カロテグラスト	3,825	0.8	31,590	3,652	0.6	17,480
	13週目	未変化体	633	0.5	2,142	2,324	0.5	7,432
		カロテグラスト	5,223	0.5	39,041	6,200	0.5	28,289
	26週目	未変化体	489	0.5	1,954	3,982	0.5	8,398
		カロテグラスト	7,504	0.6	41,389	11,230	0.5	35,170
600 ^{b)}	1日目	未変化体	562	4.5	2,735	1,041	2.6	5,175
		カロテグラスト	5,416	6.3	37,884	7,164	4.5	43,544
	13週目	未変化体	621	3.5	2,562	1,702	1.5	6,399
		カロテグラスト	5,858	3.5	39,779	8,354	1.5	48,782
	26週目	未変化体	1,155	2.8	5,120	2,030	1.6	10,112
		カロテグラスト	8,550	2.6	51,368	11,587	4.4	71,680

各時点4例の平均値

a) 600 mg/kg 群のみ AUC_{0-28h}

b) 1日2回300 mg/kg 投与

雌雄イヌに本薬を39週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中薬物動態パラメータは表9のとおりであった。個体間変動が大きいものの、未変化体及びカロテグラストのC_{max}及びAUC_{0-24h}は概ね用量に比例して増加した。本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。また、反復投与により曝露量が増加する傾向は認められなかった。

表9 イヌに本薬を39週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	測定対象	雄			雌		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
30	1日目	未変化体	2,422±1,208	2.0±0.0	5,972±2,527	2,145±1,360	2.0±0.0	5,852±3,578
		カロテグラスト	2,262±1,692	2.0±0.0	6,321±3,727	1,416±591	2.0±0.0	4,157±1,904
	13週目	未変化体	3,117±1,309	2.0±0.0	7,127±3,085	1,668±882	2.5±1.0	6,232±5,472
		カロテグラスト	2,261±1,736	2.0±0.0	5,949±3,510	1,337±820	2.5±1.0	5,999±6,137
	26週目	未変化体	4,672±3,238	2.0±0.0	10,927±7,747	2,181±1,003	2.0±0.0	5,580±3,061
		カロテグラスト	2,446±1,005	2.0±0.0	6,551±2,926	1,007±517	2.0±0.0	3,466±1,832
100	1日目	未変化体	4,068±3,230	2.0±0.0	12,952±9,426	4,176±1,745	2.0±0.0	11,806±4,978
		カロテグラスト	1,824±1,285	3.0±1.2	6,777±4,696	1,620±556	2.0±0.0	6,803±2,573
	13週目	未変化体	6,405±4,117	2.0±0.0	17,920±11,833	4,019±2,016	2.0±0.0	11,364±6,898
		カロテグラスト	4,403±4,081	2.0±0.0	11,881±8,062	2,731±999	2.0±0.0	7,368±3,588
	26週目	未変化体	2,988±692	3.0±2.0	9,655±4,320	3,359±1,571	2.0±0.0	9,012±4,304
		カロテグラスト	2,109±1,105	2.5±1.0	7,289±3,283	2,408±911	2.0±0.0	7,769±3,740
300	1日目	未変化体	8,200±7,906	2.0±0.0	18,315±16,766	4,607±274	2.0±0.0	13,817±5,223
		カロテグラスト	4,388±3,580	2.0±0.0	11,280±8,366	2,602±570	2.0±0.0	8,977±2,492
	13週目	未変化体	3,396±2,885	3.0±2.0	13,669±5,708	4,123±1,118	3.0±2.0	16,552±7,913
		カロテグラスト	2,701±2,493	2.0±0.0	11,798±5,601	1,953±464	3.0±2.0	9,914±2,817
	26週目	未変化体	6,897±2,480	3.0±2.0	45,091±23,166	6,857±1,956	2.0±0.0	19,898±1,400
		カロテグラスト	4,013±2,441	3.0±2.0	26,076±15,490	4,340±1,733	2.0±0.0	12,881±1,680
1,000	1日目	未変化体	7,942±3,059	2.0±0.0	28,520±10,133	7,438±3,423	2.0±0.0	33,223±20,620
		カロテグラスト	7,611±3,796	2.0±0.0	24,120±6,319	4,474±2,776	2.0±0.0	15,695±5,950
	13週目	未変化体	8,141±2,781	3.5±3.0	46,453±31,855	8,202±2,664	2.5±1.0	43,809±21,059
		カロテグラスト	3,106±1,124	2.5±1.0	19,369±6,721	3,837±2,108	2.5±1.0	18,968±7,081
	26週目	未変化体	7,737±6,857	3.0±2.0	35,867±16,340	7,991±2,652	2.0±0.0	36,117±17,943
		カロテグラスト	4,221±3,549	2.5±1.0	22,829±13,023	3,590±1,981	2.0±0.0	17,483±10,008
1,000	1日目	未変化体	9,689±3,225	3.0±2.0	87,550±33,103	8,428±968	3.0±1.2	70,274±30,942
		カロテグラスト	5,930±1,937	2.0±0.0	45,868±21,338	3,910±255	2.5±1.0	36,882±19,475
	13週目	未変化体	18,150±12,773	2.0±0.0	89,721±16,203	7,317±2,526	2.5±1.0	78,520±28,015
		カロテグラスト	10,229±7,971	2.0±0.0	46,407±18,366	2,780±631	2.5±1.0	31,114±11,910
	26週目	未変化体	15,220±6,628	3.0±2.0	93,081±19,977	10,304±3,612	2.0±0.0	69,966±15,930
		カロテグラスト	8,623±4,462	2.0±0.0	46,782±16,535	3,854±631	2.5±1.0	35,270±12,344
1,000	39週目	未変化体	8,282±3,342	2.0±0.0	77,236±17,438	6,552±1,678	3.0±2.0	56,408±18,300
		カロテグラスト	3,473±641	2.0±0.0	35,726±6,781	2,579±1,046	2.0±0.0	27,039±8,883

各時点4例の平均値±標準偏差

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-1~3)

雄性アルビノラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4、24 及び 72 時間後における各組織中³⁾ の放射能濃度が検討された。放射能濃度は概ねすべての組織において投与 1 時間後に最高値を示し、その後経時的に減少した。投与 1 時間後に血漿よりも放射能濃度が高く認められた組織は、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節、膀胱及び精囊であり、それぞれ血漿の 19.3、4.9、11.0、11.7、2.4、4.2、3.1、4.7、6.7、1.7 及び 1.4 倍であった。

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、24 及び 168 時間後における各組織中⁴⁾ の放射能濃度が検討された。放射能濃度は概ねすべての組織において投与 30 分後又は 24 時間後に最高値を示し、その後経時的に減少した。投与 30 分後に血漿よりも放射能濃度が高く認められた組織は、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、胆嚢、肝臓及び腎臓であり、それぞれ血漿の 12.7、1.1、1.7、1.5、2.1、1.1、10.5、4.6 及び 1.6 倍であった。投与 24 時間後に血漿よりも放射能濃度が高く認められた組織は、十二指腸、空腸、盲腸、結腸、胆嚢、肝臓及び脾臓であり、それぞれ血漿の 1.2、2.4、14.5、

³⁾ 血漿、血液、脳、下垂体、眼球、ハーダー氏腺、甲状腺、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、脂肪、骨格筋、皮膚、骨髄、大動脈、腸管膜リンパ節、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱

⁴⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、眼球、甲状腺、顎下腺、顎下リンパ節、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、脂肪、骨格筋、骨髄、腸管膜リンパ節、大静脈、大動脈、皮膚、精巣、精巣上体、前立腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、胆嚢

7.2、174.0、2.2 及び 6.6 倍であった。

雄性有色ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4、24、72、168 及び 336 時間後における各組織中⁵⁾ の放射能がオートラジオグラムにより検討された。投与後、放射能は全身に分布した。各組織における放射能は、投与 1 時間以降に経時的に減少し、24 時間後にはすべての組織で定量下限未満であった。また、色素含有組織（ぶどう膜及び有色皮膚）に蓄積する傾向は認められなかった。

4.2.2 タンパク結合（CTD 4.2.2.3-4）

マウス、ラット及びイヌの血漿を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体（0.9～9 $\mu\text{mol/L}$ ）及びカロテグラストの [^{14}C] 標識体（3～30 $\mu\text{mol/L}$ ）のタンパク結合が検討された。タンパク結合率はそれぞれ本薬では 99.3～99.4%、99.5～99.6% 及び 99.5～99.6%、カロテグラストでは 99.8～99.9%、99.6～99.9% 及び 98.6～98.7% であった。検討した濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

4.2.3 血球移行性（CTD 4.2.2.3-1 及び 4.2.2.2-3）

雄性ラット及びイヌに本薬の [^{14}C] 標識体をそれぞれ 3 mg/kg 及び 1 mg/kg 単回経口投与したときの、血球移行性を検討した。血球移行率の平均値は、ラットで投与 24 時間後に 12.8%、イヌで投与 8 時間後に 0% であった。

4.2.4 ラットにおける胎盤通過（CTD 4.2.2.3-5）

妊娠ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 3 mg/kg を妊娠 18 日目に単回経口投与したときの、投与 24 時間後までの母体及び胎児の組織中⁶⁾ 放射能濃度が測定された。放射能濃度が測定された母体及び胎児のすべての組織において、放射能が検出された。投与 24 時間後までの胎児の各組織／母体血漿中濃度比は、最大 14.3 倍であった。以上より、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討（CTD 4.2.2.4-5）

マウス、ラット及びイヌの肝ミクロソームを用いて本薬からカロテグラストへの加水分解が検討された。本薬の [^{14}C] 標識体（0.01 mmol/L）を各種エステラーゼ阻害剤（ジクロロボス⁷⁾、ビス-*p*-ニトロフェニルリン酸⁸⁾、フッ化ナトリウム⁹⁾、エゼリン¹⁰⁾ 及び 5,5'-ジチオビス-（2-ニトロ安息香酸）¹¹⁾）存在下又は非存在下でインキュベートした結果、ジクロロボス、ビス-*p*-ニトロフェニルリン酸及びフッ化ナトリウム存在下では、本薬からカロテグラストへの加水分解活性は大きく低下した。一方、エゼリン及び 5,5'-ジチオビス-（2-ニトロ安息香酸）存在下では、本薬からカロテグラストへの加水分解活性は大きな低下は認められなかった。

以上より、本薬はエステラーゼ、特にカルボキシルエステラーゼ（CES）による加水分解を受けるこ

⁵⁾ 血液、眼球、ぶどう膜、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、骨格筋、有色皮膚、精巢

⁶⁾ 母体では血漿、血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、腸間膜リンパ節、子宮、卵巣、乳腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、胎盤、羊膜及び羊水、胎児では、血液、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓

⁷⁾ 非特異的エステラーゼ阻害剤

⁸⁾ カルボキシルエステラーゼ阻害剤

⁹⁾ コリンエステラーゼ及びカルボキシルエステラーゼ阻害剤

¹⁰⁾ コリンエステラーゼ阻害剤

¹¹⁾ アリルエステラーゼ阻害剤

とが示唆された。

なお、ラット及びイヌの肝ミクロソームにおける本薬からカロテグラストの生成速度は、それぞれ 4,568 及び 41 pmol/min/mg protein であったことから、ラット及びイヌを用いた単回及び反復投与試験において血漿中の未変化体及びカロテグラストの割合に種差が認められた (4.1.1 及び 4.1.2 参照)。申請者は、*in vivo* 試験 (4.1.1 項) における本薬の変換率 (本薬未変化体とカロテグラストの AUC の合計に対するカロテグラストの AUC の割合から算出) は、ラットで 90~96%であるのに対し、イヌでは 59~63%と低値であったことも踏まえると、イヌでは肝臓におけるカロテグラストへの加水分解活性がラットよりも低いことが一因と説明している。

4.3.2 血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.4-1~3、4.2.2.5-1 及び 4.2.2.5-3)

雄性ラットに本薬 300 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 24 時間後の血漿において、未変化体、カロテグラスト (本薬のエステル加水分解体)、代謝物 M1 (本薬の *N*-脱メチル体)、M2 (M1 のエステル加水分解体) 及びカロテグラスト-gluc (カロテグラストのグルクロン酸抱合体) の総曝露量に占める割合¹²⁾ は、それぞれ 3.5%、81.4%、0.7%、12.0%及び 2.3%であった。

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 72 時間後までの尿中には投与量の 6.8%が排泄され、主にカロテグラスト (投与量の 3.7%) が認められた。投与 72 時間後までの糞中には投与量の 81.5%が排泄され、未変化体、カロテグラスト、代謝物 M1 及び M2 は、それぞれ投与量の 1.3%、62.5%、1.3%及び 15.1%認められた。

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したときの尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 72 時間後までの尿中には投与量の 2.6%が排泄され、未変化体及び代謝物は検出されなかった。また、投与 72 時間後までの糞中には投与量の 93.9%が排泄され、主にカロテグラスト (投与量の 87.8%) が認められた。

胆管カニニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁中の未変化体及び代謝物の割合が検討され、投与 48 時間後までの胆汁中には投与量の 39.9%が排泄され、主にカロテグラスト (投与量の 23.5%)、代謝物 M2 (投与量の 5.6%) 及び未変化体 (投与量の 1.1%) が認められた。

雄性イヌに本薬 1,000 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与後 24 時間後の血漿において、未変化体、カロテグラスト、代謝物 M1 及び M2 の総曝露量に占める割合¹³⁾ は、それぞれ 45.4%、46.7%、2.4%及び 5.5%であった。

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 72 時間後までの尿中には投与量の 6.4%が排泄され、主にカロテグラスト (投与量の 3.5%) 及び代謝物 M2 (投与量の 2.3%) が認められた。投与 72 時間後までの糞中には投与量の 90.1%が排泄され、未変化体、カロテグラスト、代謝物 M1 及び M2 は、それぞれ投与量の 6.4%、59.6%、0.7%及び 21.2%認められた。

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したときの尿中及び糞中の未変化体及び

¹²⁾ 総 AUC_{0-24h} (本薬未変化体、カロテグラスト、M1、M2 及びカロテグラスト-gluc の合計 AUC_{0-24h}) に対する AUC_{0-24h} の比率

¹³⁾ 総 AUC_{0-24h} (本薬未変化体、カロテグラスト、M1 及び M2 の合計 AUC_{0-24h}) に対する AUC_{0-24h} の比率

代謝物の割合が検討された。投与 72 時間後までの尿中には投与量の 6.8%が排泄され、主にカロテグラスト（投与量の 4.7%）及び代謝物 M2（投与量の 1.8%）が認められた。また、投与 72 時間後までの糞中には投与量の 89.4%が排泄され、主にカロテグラスト（投与量の 72.3%）及び代謝物 M2（投与量の 15.4%）が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿、糞及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.5-1、3 及び 5）

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 8.3%及び 82.8%であった。また、雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 3.0%及び 94.5%であった。

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与 48 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 1.2%、35.7%及び 39.9%であった。また、胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 48 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 3.3%、2.7%及び 92.3%であった。静脈内投与では、消化管内容物及び糞中に排泄された放射エネルギーの合計は投与量の 3%未満であり、経口投与における消化管内容物及び糞中に排泄された放射エネルギーの合計（投与量の 51.5%）相当が吸収されずに排泄されたと考えられた。さらに、経口投与 8 時間後までに得られた胆汁を別の胆管カニューレ処置を施した雄性ラットの十二指腸内に 1 mL 投与したときの投与 48 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量¹⁴⁾の 6.2%、3.5%及び 77.5%であった。以上より、申請者は、ラットにおいて本薬は主に胆汁を介した糞中に排泄され、腸肝循環を介した再吸収は少ないと考える旨を説明している。

4.4.2 イヌにおける尿及び糞中排泄（CTD 4.2.2.2-3）

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 6.6%及び 90.4%であった。また、雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 7.0%及び 89.7%であった。

4.4.3 ラットにおける乳汁排泄（CTD 4.2.2.5-6）

分娩後 9 日目の雌性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.25、1、4、8、24 及び 48 時間後の乳汁中放射能濃度が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値（345 ng eq./mL）を示した後、投与 48 時間後は 9.4 ng eq./mL まで低下した。投与 1 及び 48 時間後での乳汁／血漿中放射能濃度比はそれぞれ約 2 及び 12 倍であり、ラットにおいて、本薬は経口投与後に乳汁中へ移行することが示された。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 ラットにおいて認められた性差について

¹⁴⁾ 別の胆管カニューレ処置を施した雄性ラットの十二指腸内に投与した総投与量

申請者は、ラット 26 週間反復投与試験において、雌性ラットでは雄性ラットよりも血漿中未変化体濃度が高い傾向が認められた（4.1.2 参照）理由について、以下のように説明している。

ラット 26 週間反復投与試験において、雌は雄よりも $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} が高い傾向であったものの、イヌ 39 週間反復投与試験においては明確な性差は認められなかった（4.1.2 参照）。本薬は主に CES1 によりカロテグラストに加水分解され（6.1.1.3 参照）、ラットにおいては雄よりも雌でヒト CES1 の基質の代謝活性が低いことが報告（Eur J Pharm Sci 2020; 142: 105143）されていることから、CES1 の活性差により本薬の薬物動態の性差が認められた可能性が考えられる。

ヒトにおける CES1 の性差について、ヒト肝 S9 における CES1 の発現量及び CES1 の基質であるオセルタミビルリン酸塩の活性は男性に比べて女性の方が高く（Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016; 119: 555-61）、オセルタミビルリン酸塩の曝露量は男性に比べての女性の方が低い（Chemother 2009; 53: 945-52）ことが報告されているものの、臨床的意義があるのかは明らかとなっておらず、本邦におけるオセルタミビルリン酸塩の用法・用量に性別で違いはない。本薬については、第 I 相試験（AJM300/CP6 試験）において、本薬 960 mg を空腹時単回経口投与したときの本薬未変化体の体重で補正した $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、男性で $30 \pm 22 \mu\text{g/mL} \cdot \text{kg}$ 及び $80 \pm 66 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL} \cdot \text{kg}$ （23 例の平均値 $\pm$ 標準偏差）、女性で $39 \pm 19 \mu\text{g/mL} \cdot \text{kg}$ 及び $108 \pm 60 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL} \cdot \text{kg}$ （22 例の平均値 $\pm$ 標準偏差）、またカロテグラストの体重で補正した $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、男性で $113 \pm 51 \mu\text{g/mL} \cdot \text{kg}$ 及び $454 \pm 178 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL} \cdot \text{kg}$ （23 例の平均値 $\pm$ 標準偏差）、女性で $133 \pm 58 \mu\text{g/mL} \cdot \text{kg}$ 及び $534 \pm 201 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL} \cdot \text{kg}$ （22 例の平均値 $\pm$ 標準偏差）であった。カロテグラストの曝露量は未変化体と同様の傾向を示したことから、ヒトでは本薬の薬物動態は CES1 の性差の影響を受けないと考えられた。第 I 相試験（AJM300/CP6 試験）における本薬 960 mg 投与期の有害事象の発現割合は、男性で 8.7%（2/23 例）、女性で 13.6%（3/22 例）、副作用の発現割合は、男性で 4.3%（1/23 例）、女性で 4.5%（1/22 例）であり、男女間で明らかな差異は認められなかった。また、第 II 相試験（AJM300/ET2 試験及び AJM300/ET3 試験）及び第 III 相試験（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）の併合解析により、本薬 960 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの有害事象の発現割合は、男性で 36.9%（59/160 例）、女性で 47.5%（47/99 例）、副作用の発現割合は、男性で 14.4%（23/160 例）、女性で 25.3%（25/99 例）であり、男女間で明らかな差異は認められなかった。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況についても、性差は認められなかった。

以上より、本薬の薬物動態の性差が、臨床使用時の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 本薬の反復経口投与時の薬物動態について

申請者は、ラット 26 週間反復投与試験において、投与 1 日目に比較して投与 13 又は 26 週目で本薬未変化体及びカロテグラストの曝露量が高い傾向が認められたことから（4.1.2 参照）、本薬を反復経口投与したときの蓄積性について、以下のように説明している。

投与 1 日目と比較して投与 13 又は 26 週目で本薬未変化体及びカロテグラストの曝露量の平均値は高かったものの、個体間変動の程度が大きく、ほとんどの例で初回投与時のばらつきの範囲内と考えられた。未変化体及びカロテグラストの曝露量の推移にばらつきが生じた要因として、消化管内の pH 変動に伴う本薬溶解度の変化が影響した可能性が考えられる。

なお、第 I 相反復投与試験（AJM300/CP4 試験）において臨床用量である本薬 960 mg を 1 日 3 回 6 日間反復投与したとき、本薬未変化体及びカロテグラストの血漿中濃度は投与 1 日目と反復投与 6 日目で

同程度であり、反復投与 2 日目以降、本薬未変化体のトラフ濃度はすべての用量群でほぼ一定の値を推移したことから、反復投与による蓄積性は認められず（6.2.2 参照）、臨床使用時に本薬の反復投与による曝露量の蓄積が起こる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（免疫毒性試験、代謝物及び不純物の評価）が実施された。なお、特記しない限り、*in vivo* 試験において PEG/PG 塩酸液が溶媒として用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験により急性毒性が評価された（表 10）。本薬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、経口投与時にラットで 1,000 mg/kg 超、イヌで 800 mg/kg 超と判断されている。

表 10 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0、250、500、1,000	本薬投与の影響なし ^{a)}	1,000 超	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0、200、400、800	800：嘔吐、体重減少（雌）	800 超	4.2.3.1-2

a) 溶媒投与による影響として、便性状の変化、軟便が認められている。

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4 及び 26 週間）並びにイヌ（4、13 及び 39 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 11）。主な所見として、脾臓の辺縁帯における細胞数の減少（ラット）、血中リンパ球数の高値（ラット、イヌ）、白血球数・好中球数・好酸球数・好塩基球数等の高値（ラット）、肝臓で中心静脈周囲の細胞浸潤（イヌ）が認められている。脾臓の辺縁帯における細胞数の減少、血中白血球数・好中球数・リンパ球数・好酸球数・好塩基球数等の高値については、本薬の活性代謝物であるカロテグラストの薬理作用と関連した変化と考えられ、毒性とは判断されていない。なお、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量（600 mg/kg/日）における本薬及びカロテグラストの曝露量（本薬：5,120/10,112 ng・h/mL（雄/雌）、カロテグラスト：51,368/71,680 ng・h/mL（雄/雌））は、臨床推奨用量（1 回 960 mg を 1 日 3 回）投与時の曝露量（本薬：3,458.9 ng・h/mL、カロテグラスト：22,165.5 ng・h/mL）と比較して、本薬で 1.5/2.9 倍（雄/雌）、カロテグラストで 2.3/3.2 倍（雄/雌）であった。イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量（1,000 mg/kg/日）における本薬及びカロテグラストの曝露量（本薬：77,236/56,408 ng・h/mL（雄/雌）、カロテグラスト：35,726/27,039 ng・h/mL（雄/雌））は、臨床推奨用量投与時の曝露量と比較して、本薬で 22.3/16.3 倍（雄/雌）、カロテグラストで 1.6/1.2 倍（雄/雌）であった。

表 11 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 2 週	0、60、250、 1,000	0：死亡（雄 2/16 例、雌 1/16 例） ^{a)} ≥60：脾臓の濾胞辺縁帯の細胞数の減少 ≥250：リンパ球数・白血球数の高値 回復性：あり	1,000	4.2.3.2-1
雌雄 ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日)	0、15、30、60	≥15：脾臓の濾胞辺縁帯の細胞数の減少（雄） ≥30：脾臓の濾胞辺縁帯の細胞数の減少（雌） 60：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（雄）	— ^{b)}	4.2.3.2-2
雌雄 ラット (SD)	経口	26 週 (1 又は 2 回/ 日) + 休薬 5 週	0 ^{c)} 、0 ^{d)} 、30、100、 300、600 ^{e)}	≥30：脾臓の濾胞辺縁帯の細胞数の減少、白 脾髄（辺縁帯を除く）の細胞成分の増加（雄） ^{f)} ≥100：リンパ球比率・リンパ球数・白血球数 の高値、分葉核好中球比率の低値 600 ^{g)} ：尿の重量オスモル濃度の低値傾向・尿 中 Na の高値（雄）、白脾髄（辺縁帯を除く） の細胞成分の増加（雌） 回復性：あり	600	4.2.3.2-3
雌雄 イス (ビーグル)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 2 週	0、25、100、400	本薬投与の影響なし ^{h)}	400	4.2.3.2-4
雌雄 イス (ビーグル)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 13 週	0 ^{b)} 、0 ⁱ⁾ 、100、 300、1,000	≥300：肝臓の中心静脈周囲の細胞浸潤（雌） 1,000：肝臓の中心静脈周囲の細胞浸潤（雄）、 リンパ球比率・リンパ球数の高値（雌）、分 葉核好中球比率の低値（雌） ^{h)} 回復性：あり	1,000	4.2.3.2-5
雌雄 イス (ビーグル)	経口	39 週 (1 回/日)	0 ^{b)} 、0 ⁱ⁾ 、30、100、 300、1,000	≥30：肝臓の中心静脈周囲の細胞浸潤（雌） ≥100：肝臓の中心静脈周囲の細胞浸潤（雄）	1,000	4.2.3.2-6

a) 雄 1 例は投与過誤による死亡、雌雄各 1 例ではラッセル音、剖検時に肺の退縮不良が認められており、媒体の逆流による呼吸器系への影響による死亡と判断されている。

b) 無影響量を特定する目的で試験が実施されており、無影響量は 15 mg/kg/日未満と判断されている。

c) 溶媒：水

d) 溶媒：高用量群と同量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム懸濁液

e) 300 mg/kg を 1 日 2 回投与

f) いずれの所見も軽微であり、毒性学的意義はないと判断されている。

g) 溶媒投与による影響として、嘔吐、便性状の異常、流涎、尿潜血・ケトン体・ビリルビン陽性等が認められている。なお、これらの影響は 2 週間の休薬により回復性を示している。

h) ゼラチンカプセル

i) 媒体：ゼラチンカプセルに高用量群と同量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを充填

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの肺由来線維芽細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験が実施された（表 12）。いずれの試験でも陰性の結果を示し、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

表 12 遺伝毒性試験の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－	0 ^{a)} 、1.2、2.4、4.9、10、20、39、78 ^{b)} 、313 ^{b)} 、 625 ^{b)} 、1,250 ^{b)} 、2,500 ^{b)} 、5,000 ^{b)} (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0 ^{a)} 、1.2、4.9、10、20、39、78、156、313、 625、1,250 ^{b)} 、2,500 ^{b)} 、5,000 ^{b)} (µg/plate)		
	ほ乳類培養細胞 を用いた染色体 異常試験	チャイニーズハム スターの肺由来線 維芽細胞 (CHL/IU 細胞)	S9－ (6 時間)	0 ^{a)} 、20、40、60、80、100 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9＋ (6 時間)	0 ^{a)} 、75、150、300 ^{b)} 、450 ^{b)} 、600 ^{b)} (µg/mL)		
			S9－ (24 時間)	0 ^{a)} 、30、60、90、120 (µg/mL)		
			S9－ (48 時間)	0 ^{a)} 、20、40、60、80 (µg/mL)		
in vivo	ラットを用いた 小核試験	雄ラット (SD) 骨髄		0 ^{a)} 、75、150、300、500、1,000、2,000 (mg/kg/ 日) (経口、2 日間)	陰性	4.2.3.3.2- 1、2

a) 溶媒：ジメチルスルホキシド (DMSO)

b) 被験物質の沈殿あり

c) 溶媒：高用量群と同量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム懸濁液

5.4 がん原性試験

マウス及びラットがん原性試験が実施された (表 13)。本薬投与に起因した腫瘍発生は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断されている。

表 13 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な所見					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD		
雌雄 マウス (B6C3F ₁)	経口	104 週	主な病変		用量 (mg/kg/日)					300	4.2.3.4.1-2
					0 ^{a)}	0 ^{b)}	30	100	300		
				匹数	55	55	55	55	55		
			腫瘍性病変	雄雌	特記所見なし						
			非腫瘍性病変	雄雌	特記所見なし						
雌雄 ラット (SD)	経口	104 週 ^{c)}	主な病変		用量 (mg/kg/日)					300	4.2.3.4.1-4
					0 ^{a)}	0 ^{b)}	30	100	300		
				匹数	60	60	60	60	60		
			生存率	雄	43.3	51.7	56.7	46.7	38.3		
				雌	43.3	40.0	28.3	25.0	38.3		
			腫瘍性病変	雄雌	特記所見なし						
			非腫瘍性病変	雄雌	脾臓辺縁帯の細胞数の減少、白脾髄（辺縁帯を除く）の細胞成分の増加						

a) 溶媒：水

b) 溶媒：高用量群と同量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム懸濁液

c) 雌低用量群で生存率が低下したことから、雌は 102 週で終了

5.5 生殖発生毒性試験

マウス及びラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施された (表 14)。マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験において、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、胸骨分節糸状癒合、腸短小、胸骨分節配列異常等の催奇形性を示すことが確認されており、本薬の活性代謝物である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より、細胞間接着の阻害に伴い、胎盤、心臓及び骨格の異常が生じるとともに、着床後死亡数の高値、生存胎児数の低値を示したと考察されている。マウスを用いた胚・胎児毒性試験の胚・胎児発生に対する無毒性量 (60 mg/kg/日) における本薬及びカロテグラストの曝露量 (本薬：612 ng・h/mL、カロテグラスト：14,135 ng・h/mL) は、臨床推奨用量 (1 回 960 mg を 1 日 3 回) 投与

時の曝露量（本薬：3,458.9 ng・h/mL、カロテグラスト：22,165.5 ng・h/mL）と比較して、本薬で 0.2 倍、カロテグラストで 0.6 倍であった。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において、出生児に毒性影響は認められていない。

申請者は、マウスにおいて胚・胎児死亡や催奇形性所見が臨床推奨用量投与時の曝露量とほぼ同等の曝露量より認められていることを踏まえ、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対しては禁忌、妊娠可能な女性に対して、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ことを指導することを添付文書において注意喚起することを予定している。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄マウス (ICR)	経口	雄：交配前 4 週～交配期間 (1 又は 2 回/日) ^{b)}	0 ^{a)} 、30、100、300、600	600：体重・体重増加量の低値、精巢上体の重量低値 ^{c)} 生殖能への影響なし	親動物（一般毒性）：600 親動物（生殖能）：600	4.2.3.5.1-1
			雌：交配前 2 週～妊娠 6 日 (1 又は 2 回/日) ^{b)}	0 ^{a)} 、30、100、300、600	600：体重の低値 ^{c)} 生殖能への影響なし	親動物（一般毒性）：600 親動物（生殖能）：600	
	雄ラット (SD)	経口	雄：交配前 2 週～交配期間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、30、100、300	特記所見なし 生殖能への影響なし	親動物（一般毒性）：300 親動物（生殖能）：300	4.2.3.5.2-4
胚・胎児発生に関する試験	雌マウス (ICR)	経口	妊娠 6 日～15 日 (1 又は 2 回/日) ^{b)}	0 ^{a)} 、12、60、300、600	親動物： 影響なし 胎児： ≥300：左心房小型、胸骨分節糸状癒合 600：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、胸骨分節配列異常	親動物（一般毒性）：600 胚・胎児発生：60	4.2.3.5.2-2
	雌ラット (SD)	経口	交配前 2 週～妊娠 17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、30、100、300	親動物： 影響なし 胎児： 影響なし	親動物（一般毒性）：300 胚・胎児発生：300	4.2.3.5.2-4
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～18 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、30、100、300	親動物： ≥100：白血球数の高値 300：摂餌量の低値、排糞量の減少、流産（1 例）、赤血球数の低値、リンパ球比率の高値、偽好酸球比率の低値 胎児： 影響なし	親動物（一般毒性）：100 胚・胎児発生：300	4.2.3.5.2-6
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、30、100、300	親動物： 影響なし F1 出生児： ≥100：交尾率及び受胎率の低値 ^{d)}	親動物（一般毒性）：300 F1 出生児の発生：300	4.2.3.5.3-1

a) 溶媒：メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム懸濁液

b) 600 mg/kg 日群は 1 回 300 mg/kg を 1 日 2 回投与

c) いずれの所見も軽微又は一過性の変化であり、本薬投与による影響ではないと判断されている。

d) 用量との関連に乏しく、試験実施施設の背景値をわずかに下回る程度の変化であること、雌雄の生殖器の病理組織学的検査に関連する所見は認められていないこと等から偶発的な変化と判断されている。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 免疫毒性試験

免疫毒性試験として、ラットを用いたヒツジ赤血球に対する特異抗体産生能を評価する試験が実施され（表 15）、本薬はヒツジ赤血球に対する特異抗体産生能に影響を与えないと判断されている。

表 15 免疫毒性試験の概略

試験系	方法	結果	添付資料 CTD
ラット (SD)	本薬（30、100、300 mg/kg/日）を 4 週間経口投与中に、ヒツジ赤血球を静脈内投与し（最終投与の 5 日前）、本薬最終投与翌日にヒツジ赤血球の特異抗体価を測定	30 mg/kg 以上の群で脾臓辺縁帯の細胞数の減少が認められたが、ヒツジ赤血球に対する特異抗体産生能への影響は認められなかった。	4.2.3.7.2-1

5.6.2 代謝物の安全性評価

ヒト主要代謝物であるカロテグラスト、M1、M2 及びカロテグラストのグルクロン酸抱合体（カロテグラスト-gluc）の一般毒性、がん原性及び生殖発生毒性は、マウス及びラットを用いた毒性試験（5.2、5.4 及び 5.5）において、それぞれの代謝物の曝露量がヒトでの曝露量と同等以上の曝露量となることが確認されたことから、これらの代謝物の安全性は評価可能とされ、新たな試験は実施されていない。

5.6.3 不純物の毒性評価

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（ICH-Q3A）」及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（ICH-Q3B）」で規定されている安全性確認の閾値を超えて規格値が設定されている原薬及び製剤中の不純物は、カロテグラスト、M1 及び 類縁物質C※ であった。カロテグラスト及び M1 は、本薬の代謝物としてヒト、ラット及びイヌで認められており、ラット及びイヌを用いた毒性試験（5.2 及び 5.3）において、 類縁物質C※ は、 類縁物質C※ を含む被験物質を用いた実施済みの毒性試験（5.2、5.3、5.4 及び 5.5）において、それぞれ安全性が評価されており、新たな試験は実施されていない。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の毒性評価に特段の問題はないと判断した。

5.R.1 脾臓の辺縁帯の細胞数減少について

機構は、ラット 4 及び 26 週間反復経口投与毒性試験において認められた脾臓の辺縁帯の細胞数減少の発現機序、性差及びヒトへの外挿性等について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ラットにおいて白脾髄のリンパ濾胞及び動脈周囲リンパ鞘を取り囲むように位置する辺縁帯に存在する細胞の減少が認められた。マウスにおいて $\alpha 4$ インテグリン抗体の投与により脾臓の辺縁帯 B 細胞が減少することが報告されており（Science 2002; 297: 409-12）、 $\alpha 4\beta 1$ インテグリン阻害作用を有する本薬により、脾臓の辺縁帯を構成する主要な細胞のうち、脾臓の辺縁帯 B 細胞が減少したと考える。

本薬と同様に $\alpha 4$ インテグリンに対する阻害作用を有するナタリズマブでは、多発性硬化症患者において、薬効発現用量（300 mg の静脈内投与）で辺縁帯 B 細胞の血中レベルが増加すると報告されており（Eur J Immunol 2012; 42: 790-8）、この変化は脾臓の辺縁帯 B 細胞の減少を反映すると考える。また、ナタリズマブのクローン病に対する薬効はパイエル板へのリンパ球ホーミング阻害及び病巣への白血球遊走阻害に起因すると考えられ、用量は多発性硬化症と同一である。したがって、ナタリズマブでは、脾臓の辺縁帯 B 細胞の減少とリンパ球ホーミング阻害作用の両方が発現すると考える。本薬の臨床試験

では、辺縁帯 B 細胞の血中レベルの測定を実施していないため、ヒトにおける脾臓の辺縁帯 B 細胞の減少の有無は不明であるが、本薬においても、リンパ球ホーミング阻害作用を示す薬効発現用量で脾臓の辺縁帯 B 細胞が減少すると考える。

ラット 4 及び 26 週間反復経口投与毒性試験では、雌雄ともに脾臓の辺縁帯の細胞数の減少が認められたが、発現頻度及び程度は雌より雄で高値傾向を示した。血漿中カロテグラスト濃度に明確な性差は認められず、脾臓の辺縁帯の細胞数の減少の発現に性差が認められた原因は不明であるが、エストロゲンが辺縁帯 B 細胞の増加及び活性化を誘導することが報告されており (J Autoimmun 2021; 119: 1026-27)、ヒトで脾臓の辺縁帯 B 細胞の程度及び頻度の性差が生じる可能性は否定できないと考える。

辺縁帯 B 細胞は自然免疫様 B 細胞であり、病原体に対する初期免疫応答に重要な役割を担い、その減少は感染誘発に繋がる可能性があることから、中等症の UC 患者を対象とした臨床試験 4 試験 (AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) の併合解析した 8 週投与時の有害事象を対象に、感染症に関連する (器官別大分類が「感染症および寄生虫症」) 有害事象及び副作用の発現割合を男女別に検討した。その結果、男性での有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群で 10.9% (14/129 例) 及び 3.1% (4/129 例)、本薬群で 16.3% (29/178 例) 及び 1.1% (2/178 例) であり、女性での有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群で 20.6% (20/97 例) 及び 4.1% (4/97 例)、本薬群 19.6% (22/112 例) 及び 4.5% (5/112 例) であった。男性では、本薬群でプラセボ群と比較して感染症に関連する有害事象の発現割合が高い傾向を示したが、女性に比べて男性で特定の事象が増加したものではないと考えられた。また、いずれの有害事象及び副作用も重篤な事象ではなく、投与中止に至った事象ではなかったことから、安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 肝臓の中心静脈周囲の細胞浸潤について

機構は、イヌ 13 及び 39 週間反復経口投与毒性試験において低用量群から認められた肝臓の中心静脈周囲の細胞浸潤の発現機序及びヒトでの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

肝臓の中心静脈周囲の細胞浸潤 (主に単核細胞) の程度及び頻度の用量依存的な増加が生じた機序は不明である。しかし、本病理組織像はイヌの肝臓で背景的に認められるものであり、急性炎症を示唆する成熟した炎症性細胞浸潤は認められていないことから、肝細胞の壊死や変性等の肝傷害に対する反応ではないと考えられた。また、肝臓の傷害を示唆する血液化学検査値の変動や肝細胞に病理組織学的異常も認められておらず、休薬により本変化は消失したことから、毒性学的な意義は低いと考える。

なお、中等症の UC 患者を対象とした臨床試験 4 試験 (AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) の併合解析の結果、本薬群で投与 8 週までに認められた肝機能に関連する有害事象及び副作用の発現頻度は低く、プラセボ群と同程度であり、本薬を繰り返し再投与することを可とした第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) の結果、投与期が増えることで発現頻度が上昇する傾向は認められなかった。また、いずれの有害事象及び副作用も程度は軽度であり、重篤な事象は認められなかったことから、ヒトへの本薬投与による肝臓への影響は安全性上大きな懸念はないものと判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験では、申請製剤と同一のフィルムコーティング錠が用いられた。

血漿中及び尿中における本薬の未変化体、カロテグラスト、代謝物 M1、M2 及びカロテグラスト-gluc 濃度は、いずれも LC/MS/MS 法で測定された。血漿中の未変化体、カロテグラスト、M1 及び M2 の定量下限値はいずれも 0.5 ng/mL であり、血漿中のカロテグラスト-gluc 定量下限値は 2.0 ng/mL であった。尿中の未変化体、カロテグラスト、代謝物 M1、M2 及びカロテグラスト-gluc の定量下限値はいずれも 2.1 ng/mL であった。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 *in vitro* における膜透過性 (CTD 5.3.2.3-1)

Caco-2 細胞を用いて、本薬 (30 µmol/L) 又はカロテグラスト (30 µmol/L) をインキュベートしたときの未変化体及びカロテグラストの膜透過性が検討された。本薬の頂端膜 (Apical : A) 側から基底膜 (Basolateral : B) 側及び基底膜側から頂端膜側の見かけの透過係数 (P_{app} A→B 及び P_{app} B→A) はそれぞれ $3.0\sim3.4\times10^{-6}$ 及び $2.7\sim3.2\times10^{-6}$ cm/s であった。陽性対照であるプロプラノロールの [3 H] 標識体 (10 µmol/L) の頂端膜側から基底膜側及び基底膜側から頂端膜側の見かけの透過係数 (P_{app} A→B 及び P_{app} B→A) はそれぞれ $3.1\sim9.7\times10^{-6}$ 及び $5.4\sim13.1\times10^{-6}$ cm/s であった。以上より、申請者は本薬の膜透過性は高いと説明している。

カロテグラストの頂端膜側から基底膜側の見かけの透過係数 (P_{app} A→B) は、頂側膜側のカロテグラスト濃度が定量下限未満のため算出できず、基底膜側から頂端膜側の見かけの透過係数 (P_{app} B→A) は $0.2\sim0.6\times10^{-6}$ cm/s であった。陰性対照であるマンニトールの [14 C] 標識体 (1 µmol/L) の基底膜側から頂端膜側の見かけの透過係数 (P_{app} B→A) は $0.4\sim0.5\times10^{-6}$ cm/s であった。以上より、申請者はカロテグラストの膜透過性は低いと説明している。

6.1.1.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-4 及び 5.3.2.1-1)

ヒト血漿に本薬の [14 C] 標識体 (0.9~9 µmol/L) 又はカロテグラストの [14 C] 標識体 (3~30 µmol/L) を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値はそれぞれ 99.2~99.3% 及び 99.6~99.7% であった。検討した濃度範囲でタンパク結合率に明らかな濃度依存性は認められなかった。本薬の [14 C] 標識体 (500 ng/mL) のヒト血清アルブミン、 γ -グロブリン及び α_1 -酸性糖タンパクに対する結合率はそれぞれ 91.8%、19.5% 及び 90.8% であり、本薬はヒト血漿において主にアルブミン及び α_1 -酸性糖タンパクに結合すると考えられた。カロテグラストの [14 C] 標識体 (500 ng/mL) のヒト血清アルブミン、 γ -グロブリン及び α_1 -酸性糖タンパクに対する結合率はそれぞれ 94.2%、22.6% 及び 42.7% であり、カロテグラストはヒト血漿において主にアルブミンに結合すると考えられた。

6.1.1.3 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-5 及び 5.3.2.2-5~8)

ヒトの肝ミクロソームを用いて本薬からカロテグラストへの加水分解が検討された。マウス、ラット及びイヌと同様に、ヒトにおいて本薬はエステラーゼ、特に CES による加水分解を受けることが示唆された。(4.3.1 参照)。

ヒト CES1 及び CES2 発現ミクロソームと本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの、本薬からカロテグラストへの加水分解が検討された。カロテグラスト生成濃度は CES1 発現ミクロソームにおいて 1.88 $\mu\text{mol/L}$ であり、コントロール及び CES2 発現ミクロソームにおいてそれぞれ 0.136 及び 0.135 $\mu\text{mol/L}$ であったことから、本薬は主に CES1 により加水分解されると考えられた。

ヒト CYP 分子種発現ミクロソーム (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11) に、本薬の [^{14}C] 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの本薬の代謝物が検討された。

未変化体からカロテグラストの生成速度比は 0.8~2.3 であり、いずれの CYP 分子種においても低値を示したことから、未変化体からカロテグラストへの加水分解活性に対する CYP の寄与は低いと考えられた。CYP1A1 及び 3A4 における未変化体から M1 の生成速度比はそれぞれ 11.2 及び 2.9 であり、その他の CYP 分子種 (0.8~1.5) と比較して高かった。申請者は、全 CYP の中で CYP3A が最も高く発現していること、CYP1A1 の発現量は極めて少ないことから、未変化体から M1 への代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であると説明している。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 (3 $\mu\text{mol/L}$) からカロテグラストへの固有クリアランス及び本薬 (3 $\mu\text{mol/L}$) から代謝物 (M1 及び M2) への固有クリアランスを算出したところ、カロテグラストへの代謝及び代謝物 (M1 及び M2) への代謝の割合はそれぞれ 73% 及び 27% であり、CYP の寄与は小さいと考えられた。

ヒト UGT 分子種発現ミクロソーム (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) に、カロテグラスト (10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの、カロテグラストからカロテグラスト-**gluc** へのグルクロン酸抱合が検討され、主に UGT1A3 の関与が認められた。

以上より、申請者は、ヒトにおいて本薬は主に CES1 による一次代謝によりカロテグラストへと代謝され、さらにカロテグラストは主に UGT1A3 によりカロテグラスト-**gluc** にグルクロン酸抱合されると説明している。

6.1.1.4 CES1 を介した薬物相互作用 (CTD 5.3.2.2-10)

本薬は主に CES1 により、カロテグラストに加水分解される (6.1.1.3 参照) ことから、同じく CES1 により加水分解されることが知られているエナラプリルとの相互作用について検討した。ヒト肝ミクロソームにおいてエナラプリル (50 $\mu\text{mol/L}$) を本薬 (0.05~50 $\mu\text{mol/L}$) 又はカロテグラスト (1~1,000 $\mu\text{mol/L}$) 存在下でインキュベーションした結果、本薬及びカロテグラストはいずれも検討された濃度範囲においてエナラプリルの加水分解に影響は認められなかった¹⁵⁾。

6.1.1.5 UGT を介した薬物相互作用 (CTD 5.3.2.2-16~17)

ヒト肝ミクロソームにカロテグラスト (0.3~300 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、UGT1A1、1A3 及び 2B7 を介したカロテグラストのグルクロン酸抱合に対する阻害作用¹⁶⁾ を検討した結果、UGT1A1 に対するカロテグラストの IC_{50} 値は 210 $\mu\text{mol/L}$ であり、カロテグラストは UGT1A1 を阻害したが、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、カロテグラストが UGT1A1 阻害を介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと申請者は説明している。UGT1A3 及び UGT2B7 に対するカロテグラストの IC_{50} 値は 300 $\mu\text{mol/L}$ 超であり、カロテグラストが UGT1A3 及び UGT2B7 を阻害する可能性は低いことが示された。

¹⁵⁾ 陽性対照としてビス (*p*-ニトロフェニル) リン酸におけるエナラプリルの 93% の生成阻害が確認された。

¹⁶⁾ 以下が基質として評価された。UGT1A1 : 17 β -エストラジオール、UGT1A3 : ケノデオキシコール酸、UGT2B7 : モルヒネ

6.1.1.6 本薬との併用が想定される薬剤との相互作用について

6.1.1.6.1 併用薬が本薬の加水分解に及ぼす影響

本薬との併用が予想される薬剤が本薬の加水分解に及ぼす影響が検討された。ヒト肝ミクロソームにおいて本薬(10 µmol/L)を5-ASA(100及び1,000 µmol/L)、サラゾスルファピリジン(100及び1,000 µmol/L)、プレドニゾロン(100及び1,000 µmol/L)、メトロニダゾール(100及び1,000 µmol/L)、6-メルカプトプリン(100及び1,000 µmol/L)、シプロフロキサシン(10及び100 µmol/L)又はシクロスポリン(3及び30 µmol/L)存在下でインキュベーションした結果、いずれの併用薬存在下においてもカロテグラストの20%以上の生成阻害¹⁷⁾は認められなかったことから、これらの併用薬は本薬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。

6.1.1.6.2 併用薬がカロテグラストの代謝に及ぼす影響

ヒト肝ミクロソームにおいてカロテグラスト(60 µmol/L)をUDP-グルクロン酸及び5-ASA(50及び500 µmol/L)又はプレドニゾロン(2及び20 µmol/L)存在下でインキュベーションした結果、いずれの併用薬存在下においてもカロテグラストのUGT代謝活性に対する各併用薬の影響¹⁸⁾は認められなかった。

6.1.1.7 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用(CTD 5.3.2.2-15)

ヒト凍結肝細胞と本薬(0.2～20 µmol/L)又はカロテグラスト(0.5～50 µmol/L)をインキュベートしたときの、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4に対する誘導作用が検討された。検討された濃度範囲ではいずれのCYP分子種に対してもmRNAの誘導作用を示さなかった。

6.1.1.8 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用(CTD 5.3.2.2-11～14)

ヒト肝ミクロソームと本薬(2～50 µmol/L)又はカロテグラスト(0.1～1,000 µmol/L)をNADPH存在下でインキュベートしたときの、各CYP分子種¹⁹⁾(1A、2A6、2B6、2C8/9、2C19、2D6、2E1、3A4及び4A11)の酵素活性に対する本薬及びカロテグラストの阻害作用が検討された。本薬はCYP3A4に対し阻害作用を示し、CYP3A4の典型基質であるミダゾラムの代謝に対するIC₅₀値は12.4 µmol/Lであり、テストステロンの代謝に対しては50 µmol/Lで34.7%阻害した。本薬はその他のCYP分子種に対しては、検討された濃度範囲において阻害作用を示さなかった。カロテグラストは、いずれのCYP分子種に対しても検討された濃度範囲において阻害作用を示さなかった。

本薬はCYP3A4の典型基質であるミダゾラムの代謝を競合的に阻害し、その阻害定数(K_i)は5.10 µmol/Lであった。薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、CYP3A4基質の代謝を競合阻害する可能性は低いと申請者は説明している。

ヒト肝ミクロソームと本薬(2～50 µmol/L)をNADPH存在下でインキュベートしたときのCYP3A4に対する時間依存的阻害作用が検討された。本薬は3A4(ミダゾラム1'-水酸化)に対して阻害作用を示し、本薬50 µmol/Lでの活性残存率はプレインキュベーション0及び30分でそれぞれ11.3%及び6.1%であり、IC₅₀値はプレインキュベーション0及び30分でそれぞれ3.2及び1.1 µmol/Lであったことから、

¹⁷⁾ 陽性対照としてビス(*p*-ニトロフェニル)リン酸におけるカロテグラストの83%の生成阻害が確認された。

¹⁸⁾ 陽性対照としてトログリタゾンにおけるカロテグラスト-glucに対する79%の生成阻害が確認された。

¹⁹⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A: エトキシレソルフィン、CYP2A6: クマリン、CYP2B6: (S)-メフェニトイン、CYP2C8/9: トルブタミド、CYP2C19: (S)-メフェニトイン、CYP2D6: プフラロール、CYP2E1: クロルゾキサゾン、CYP3A4: ミダゾラム及びテストステロン、CYP4A11: ラウリン酸の[¹⁴C] 標識体

本薬は CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示した。なお、本薬の CYP 酵素活性に対する影響については 6.2.6 参照。

6.1.1.9 トランスポーター基質性の検討 (CTD 5.3.2.3-1、2、4 及び 9)

MDR1 を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬 (3 $\mu\text{mol/L}$) 又はカロテグラスト (30 $\mu\text{mol/L}$) を添加したところ、本薬は P-gp の基質であるが、カロテグラストは P-gp の基質ではないと考えられた。本薬及びカロテグラストの P-gp における Net ER²⁰⁾ はそれぞれ 2.6~2.8 及び 1.2~1.8 であり、本薬では P-gp に対する阻害作用を検討する臨床薬物相互作用試験が必要とされるカットオフ値 2 を上回ったものの、陰性対照であるマンニトールの [¹⁴C] 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の P-gp における Net ER は 0.7~2.0 であり陽性対照であるジゴキシンの [³H] 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の Net ER の 17~25 よりも十分に低いことから、本薬及びカロテグラストが P-gp の基質となり相互作用を受ける可能性は低いと申請者は説明している。

BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬 (3 $\mu\text{mol/L}$) 及びカロテグラスト (30 $\mu\text{mol/L}$) を添加したところ、本薬及びカロテグラストは BCRP の基質ではないと考えられた。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞にカロテグラストの [³H] 標識体 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) を添加したところ、カロテグラストの取り込みはミカエリス・メンテン式に従う飽和性を示し、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する K_m 値はそれぞれ 4.4 及び 12.1 $\mu\text{mol/L}$ であったことから、カロテグラストは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であると考えられた。なお、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤の本薬に対する影響については 6.2.7 参照。

MRP2 及び OATP2 を共発現させた MDCK-II 細胞にカロテグラスト (1 $\mu\text{mol/L}$) を添加したところ、カロテグラストは MRP2 及び OATP2 の基質であると考えられた。申請者は、国内の臨床試験において、本薬と MRP2 阻害作用を有する薬剤との併用による有害事象等の発現上昇は認められなかったことから、現時点で本薬の添付文書において、本薬と MRP2 阻害作用を有する薬剤との相互作用について注意喚起の必要性はないと説明している。

6.1.1.10 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 5.3.2.3-1、3 及び 5~7)

P-gp をコードする *MDR1* 遺伝子を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬 (2~50 $\mu\text{mol/L}$) 又はカロテグラスト (2~50 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、P-gp に対する阻害作用²¹⁾ を検討した結果、P-gp に対する本薬の IC_{50} 値は 11.9 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬は P-gp の活性に対する阻害作用を示したが、カロテグラストが P-gp を阻害する可能性は低いことが示された。薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬及びカロテグラストの MDR1 に対する阻害作用は低いと申請者は説明している。

BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬 (2~50 $\mu\text{mol/L}$) 又はカロテグラスト (2~50 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、BCRP に対する阻害作用²²⁾ を検討した結果、BCRP に対する本薬の IC_{50} 値は 9.6 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬は BCRP の活性に対する阻害作用を示したが、カロテグラストが BCRP を阻害する可能性は低いことが示された。薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬及びカロテグラストの BCRP に対する阻害作用は低いと申請者は説明している。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に本薬 (1~50 $\mu\text{mol/L}$) 及びカロテグラスト (1~

²⁰⁾ 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」 (平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号) に基づき、P-gp 発現細胞の Efflux ratio/P-gp 非発現細胞の Efflux ratio により推定された。

²¹⁾ ジゴキシンの P-gp の基質として評価された。

²²⁾ プラゾシンの [³H] 標識体が BCRP の基質として評価された。

50 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、OATP1B1 又は OATP1B3 に対する阻害作用²³⁾ を検討した結果、OATP1B3 に対して本薬及びカロテグラストはいずれも阻害作用を示さなかった。OATP1B1 に対する本薬及びカロテグラストの IC_{50} 値はそれぞれ 10 $\mu\text{mol/L}$ 超及び 4.1 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬及びカロテグラストは OATP1B1 に対する阻害作用を示した。薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬及びカロテグラストの OATP1B1 に対する阻害作用は低いと申請者は説明している。

OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に本薬 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) 又はカロテグラスト (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、各トランスポーターに対する阻害作用²⁴⁾ を検討した。OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する本薬の IC_{50} 値はそれぞれ 4.1、4.2 及び 6.9 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT3 に対するカロテグラストの IC_{50} 値は 8.8 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬は OCT2、MATE1 及び MATE2-K の活性に対する阻害作用、カロテグラストは OAT3 の活性に対する阻害作用を示した。薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬の OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用、カロテグラストの OAT3 に対する阻害作用は低いと申請者は説明している。

MRP1、MRP2 又は MRP3 を発現させた Sf9 昆虫細胞膜小胞にカロテグラスト (0.1~1,000 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、MRP1、MRP2 又は MRP3 に対する阻害作用²⁵⁾ を検討した結果、MRP1、MRP2 及び MRP3 に対するカロテグラストの IC_{50} 値はそれぞれ 235、36 及び 315 $\mu\text{mol/L}$ であり、カロテグラストは MRP1、MRP2 及び MRP3 に対する阻害作用を示した。MRP の発現部位が臓器内であることからその濃度を想定することは困難であるが、臨床試験において本薬 960 mg を反復投与時のカロテグラストの遊離型血漿中最高濃度 0.041 $\mu\text{mol/L}$ に肝臓における濃縮率として 10 倍の安全係数を考慮したとしても、最も阻害作用の大きい MRP2 の IC_{50} 値の 1/88 程度であることから、MRP 阻害による薬物相互作用が生じる可能性は低いと申請者は説明している。

6.1.1.11 *N*-アセチルトランスフェラーゼに本薬が及ぼす影響 (CTD 5.3.2.2-18)

本薬は 5-ASA との併用が予想されることから、本薬及びカロテグラストの *N*-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) を介した 5-ASA から *N*-アセチル-5-ASA への代謝に及ぼす影響を検討した。ヒト小腸サイトゾル画分において 5-ASA (12 $\mu\text{mol/L}$) を本薬 (0.5~50 $\mu\text{mol/L}$) 又はカロテグラスト (10~1,000 $\mu\text{mol/L}$) 存在下でインキュベーションした結果、本薬は 5-ASA の代謝に影響を及ぼさなかった一方、カロテグラストは 5-ASA の代謝に対する阻害作用を示し、5-ASA の代謝に対するカロテグラストの IC_{50} 値は 94 $\mu\text{mol/L}$ であった。カロテグラストの *N*-アセチル-5-ASA 生成における見かけの阻害定数 (K_i 値) は 48 $\mu\text{mol/L}$ であったものの、本薬からカロテグラストへの加水分解に関与する CES1 は消化管にほとんど発現しておらず、本薬からカロテグラストへの代謝は肝臓が主であると考えられることから、カロテグラストが消化管粘膜で 5-ASA の代謝を阻害する可能性は低いと申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-3 : 試験番号 AJM300/CP3 <20 年 月~ 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 : 24 例、各ステップ (240、480 及び 960 mg 単回投与) プラセボ群 2 例及び本薬群 6 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1

²³⁾ エストラジオール-17 β -D-グルクロニドが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として評価された。

²⁴⁾ 以下が基質として評価された。OCT2 : [¹⁴C]メトホルミン、OAT1 : [³H]p-アミノ馬尿酸、OAT3 : [³H]エストロン硫酸ナトリウム、MATE1 及び MATE2-K : [¹⁴C]メトホルミン

²⁵⁾ 以下が基質として評価された。MRP1 及び MRP2 : [³H]ロイコトリエン C₄、MRP3 : [³H]エストラジオール-17 β -D-グルクロニド

施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 240、480 又は 960 mg を空腹時又は食後に単回経口投与することとされた。治験薬が投与された 24 例（各群 6 例）全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。中止例は本薬 480 mg 群で 1 例（白血球数が 3,000/μL 以下）認められ、第 1 期（空腹時投与期）完了後、第 2 期の投与前に中止した。

薬物動態について、本薬を食後に単回経口投与したときの未変化体及びカロテグラストの血漿中薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。個体間変動が大きいものの、未変化体及びカロテグラストの AUC_{0-∞}は概ね用量に比例して増加した。

表 16 本薬を食後に単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	本薬投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	240 mg	6	168±88	1.75±1.25	458 ^{a)}	8.4 ^{a)}
	480 mg	5	241±101	2.30±1.64	684±70 ^{b)}	13.0±17.5 ^{b)}
	960 mg	6	541±154	1.83±1.17	1,602±341	15.8±11.2
カロテグラスト	240 mg	6	653±224	2.83±1.33	2,990±721	11.5±1.0
	480 mg	5	1,140±189	3.20±1.10	5,542±327	15.9±9.6
	960 mg	6	2,012±934	2.67±1.03	8,998±2,849	15.6±8.0

平均値±標準偏差

a) 2 例の平均値、b) 4 例

食事の影響について、空腹時投与期に対する食後投与期の未変化体及びカロテグラストの血漿中薬物動態パラメータの比の平均値 [90%信頼区間] は、表 17 のとおりであり、食事により吸収が遅延し、C_{max} 及び AUC_{0-∞}が低下した。なお、第 II 相試験及び第 III 相試験では、本薬は食後に投与することとされた。

表 17 本薬を食後に単回経口投与したときの食後投与期の空腹時投与期に対する未変化体及びカロテグラストの血漿中薬物動態パラメータの比の平均値

測定対象	本薬投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
未変化体	240 mg	6	0.52 [0.27, 1.00]	—
	480 mg	5	0.32 [0.24, 0.42]	0.46 [0.31, 0.67] ^{a)}
	960 mg	6	0.66 [0.32, 1.37]	0.79 [0.40, 1.56]
カロテグラスト	240 mg	6	0.62 [0.37, 1.04]	0.70 [0.50, 0.99]
	480 mg	5	0.59 [0.35, 0.98]	0.75 [0.54, 1.04]
	960 mg	6	0.82 [0.41, 1.63]	0.98 [0.59, 1.61]

比の平均値 [90%信頼区間]、—：算出されず

a) 4 例

安全性について、食後投与における有害事象は、480 mg 群 1/5 例（白血球数増加）、960 mg 群 1/6 例（咽喉頭疼痛）に認められ、いずれも副作用とされた。空腹時投与における有害事象は、240 mg 群 1/6 例（CRP 増加及び白血球数増加）、480 mg 群 1/6 例（急性扁桃炎）に認められ、240 mg 群の CRP 増加及び白血球数増加は副作用とされた。食後投与、空腹時投与のいずれにおいても、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-4：試験番号 AJM300/CP4 <20 年 月～ 月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数 24 例：各群 6 例）を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 240、480 又は 960 mg を毎食後に 1 日 3 回 1 日間投与後、3 日間休業し、6 日間反復経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 23 例全例（プラセボ群 6 例及び本薬群 17 例）が安全性解析対象集団、本薬群の 17 例が薬物動態解析対象集団とされた。

投与 1 日目及び反復投与 6 日目時点の未変化体及びカロテグラストの血漿中薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。臨床推奨用法・用量（1 回 960 mg を 1 日 3 回食後に経口投与）と同じ 960 mg 群では、本薬未変化体及びカロテグラストの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は投与 1 日目と反復投与 6 日目で同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

表 18 本薬を食後に 6 日間反復経口投与したときの本薬未変化体及びカロテグラストの血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	本薬投与量	測定時点	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	240 mg	1 日目	6	122±73	10.2±3.8	755±311	1.4±0.1 ^{a)}
		反復投与 6 日目	6	195±40	10.0±1.1	1,187±176	1.4±0.1 ^{b)}
	480 mg	1 日目	5	292±257	11.4±2.0	1,667±560	6.0±6.6
		反復投与 6 日目	5	278±88	7.7±3.0	2,408±618	24.8±46.1
	960 mg	1 日目	6	527±551	6.5±3.2	3,134±1,307	4.0±5.9
		反復投与 6 日目	6	501±270	9.3±3.6	3,121±788	5.6±8.2
カロテグラスト	240 mg	1 日目	6	466±200	9.3±3.5	4,710±1,592	6.5±3.1
		反復投与 6 日目	6	824±130	8.2±2.8	7,660±1,916	18.3±12.4
	480 mg	1 日目	5	1,251±613	10.0±2.6	11,313±3,603	8.9±4.1
		反復投与 6 日目	5	1,732±354	9.4±0.6	17,457±3,477	26.9±24.0
	960 mg	1 日目	6	1,989±1,105	9.6±3.1	18,978±7,684	9.6±4.1
		反復投与 6 日目	6	2,247±1,019	10.0±0.6	19,790±5,601	14.1±7.9

平均値±標準偏差

a) 3 例、b) 4 例

安全性について、有害事象はプラセボ群 1/6 例、240 mg 群 2/6 例、480 mg 群 1/5 例、960 mg 群 2/6 例に認められ、プラセボ群の 1 例（ALT 増加及び AST 増加）、240 mg 群の 1 例（白血球数増加及び CRP 増加）及び 480 mg 群の 1 例（白血球数増加）は副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 第 I 相試験（マスバランス試験）（CTD 5.3.3.1-5：試験番号 AJM300-CP9 <2019 年 7 月～11 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 6 例）を対象に、本薬の [^{14}C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [^{14}C] 標識体 70 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

未変化体、カロテグラスト、代謝物 M2 及びカロテグラスト-gluc の血漿中薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。血漿中総放射能に対する未変化体、カロテグラスト、代謝物 M2 及びカロテグラスト-gluc の $AUC_{0-\text{last}}$ の比は、それぞれ 4.1%、13.5%、2.2%及び 4.2%であり、血漿中では主にカロテグラストが認められた。

表 19 本薬の [^{14}C] 標識体を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	例数	測定対象	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\text{last}}$ (ng·h/mL)
70 mg	6	未変化体	503±106	0.42±0.13	338±100
		カロテグラスト	378±40	0.83±0.26	1,096±186
		M1	21±8	0.42±0.13	12±3
		M2	32±7	0.92±0.20	108±19
		カロテグラスト-gluc	108±55	1.17±0.41	303±127

平均値±標準偏差

投与 168 時間後までに投与放射能の 2.6%が尿中、95.7%が糞中へ排泄された。投与 48 時間後までの尿中には、主にカロテグラスト（尿中放射能の 51.4%）が認められ、代謝物 M2 及びカロテグラスト-gluc はそれぞれ尿中放射能の 11.2%及び 6.9%であった。投与 120 時間後までの糞中には主にカロテグラスト

(糞中放射能の 50.9%) が認められ、未変化体及び代謝物 M2 はそれぞれ糞中放射能の 2.4%及び 23.3% であった。

6.2.4 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 試験番号 AJM300/CT2 <20 年 月~20 年 月>)

日本人潰瘍性大腸炎患者 (目標症例数 156 例 : プラセボ群 56 例及び本薬群 100 例) を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 64 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 960 mg を毎食後に 1 日 3 回 8 週間反復経口投与することとされた。本薬が投与された 58 例が薬物動態解析対象集団とされた。

反復投与 6 日目の 1 回目又は 2 回目投与後の $t_{\max}$ (2.5~5 時間) 付近における未変化体及びカロテグラストの血漿中濃度は、表 20 のとおりであった。健康成人を対象に本薬 960 mg を毎食後に 1 日 3 回反復経口投与したときの未変化体及びカロテグラストの $C_{\max}$ (6.2.2 参照) と同程度であった。

表 20 本薬を反復経口投与したときの未変化体及びカロテグラストの血漿中濃度

測定対象	例数	投与 6 日目の血漿中濃度 ^{a)} (ng/mL)
未変化体	58	257±186
カロテグラスト	58	2,167±1,260

平均値±標準偏差

a) 本薬の 1 回目又は 2 回目投与後の $t_{\max}$ (2.5~5 時間) 付近

6.2.5 第 I 相試験 (肝機能障害の影響) (CTD 5.3.3.3-1 : 試験番号 AJM300-CP10 <2019 年 11 月~2020 年 10 月>)

日本人肝機能正常被験者、軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する被験者 (目標症例数 18 例 : 各群 6 例) を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 960 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 14 例 (肝機能正常被験者及び軽度肝機能障害を有する被験者各 6 例、中等度肝機能障害を有する被験者 2 例) 全例が薬物動態解析対象集団とされた。

未変化体の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間]²⁶⁾ は、それぞれ $C_{\max}$: 0.68 [0.35, 1.33] 及び 2.48 並びに $AUC_{0-\infty}$: 0.85 [0.44, 1.62] 及び 3.12 であり、中等度肝機能障害を有する被験者では $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ がともに上昇した。また、カロテグラストの血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間]²⁶⁾ は、それぞれ $C_{\max}$: 1.09 [0.70, 1.70] 及び 2.10 並びに $AUC_{0-\infty}$: 1.48 [0.97, 2.27] 及び 4.26 であった。

安全性について、肝機能障害を有する被験者における有害事象は、肝機能正常被験者 1/6 例 (腹痛)、軽度肝機能障害を有する被験者 2/6 例 (上腹部痛 1 例及び熱感 1 例) に認められ、いずれも副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.6 第 I 相試験 (ミダゾラム、プレドニゾロン及びアトルバスタチンの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-1 : 試験番号 AJM300/CP7 <20 年 月~20 年 月>)

In vitro 試験において、本薬の CYP3A4 に対する阻害作用が示唆された (6.1.1.8 参照) ことから、日本人健康成人 (目標症例数 88 例 : ミダゾラム経口投与併用群、プレドニゾロン経口投与併用群、アトルバ

²⁶⁾ 中等度肝機能障害は 2 例の結果のため 90%信頼区間は算出されていない。

スタチン経口投与併用群及びミダゾラム静脈内投与群各 20 例、本薬単独投与群 8 例)を対象に、本薬がミダゾラム、プレドニゾロン及びアトルバスタチン(いずれも CYP3A4 の基質)の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

ミダゾラム、プレドニゾロン及びアトルバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 21 のとおりであった。申請者は、本薬非併用時に対して本薬併用により投与 14 日目のミダゾラム及びアトルバスタチンの経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 1.86 倍及び 1.24 倍並びに 3.07 倍及び 2.10 倍に上昇したことから、ミダゾラム、アトルバスタチン等の CYP3A4 の基質となる薬剤について添付文書で注意喚起することが適当と説明している。

表 21 本薬併用時のミダゾラム、プレドニゾロン及びアトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬(経口投与)	併用薬(投与方法)	測定時点	例数	C_{max}	AUC_{0-t}
960 mg 1 日 3 回	ミダゾラム(経口投与) ^{a)}	7 日目	20	1.65 [1.45, 1.87]	2.69 [2.47, 2.94]
		14 日目	20	1.86 [1.64, 2.11]	3.07 [2.81, 3.35]
	プレドニゾロン(経口投与) ^{a)}	7 日目	20	0.87 [0.82, 0.92]	1.04 [1.01, 1.08]
		14 日目	20	0.89 [0.84, 0.95]	1.11 [1.08, 1.15]
	アトルバスタチン(経口投与) ^{a)}	7 日目	19	1.00 [0.81, 1.22]	1.75 [1.64, 1.87]
		14 日目	19	1.24 [1.01, 1.52]	2.10 [1.97, 2.24]
	ミダゾラム(静脈内投与)	7 日目	19	—	1.40 [1.30, 1.50]
		14 日目	19	—	1.53 [1.43, 1.64]

幾何平均値比 [90%信頼区間]、—: 算出されず

a) 投与方法 A、B、C 及び D より構成され、方法 A では—1 日目にミダゾラム 5 mg を空腹時に単回経口投与し、1~14 日目に本薬を 1 日 3 回反復経口投与し、7 及び 14 日目にミダゾラム 5 mg を経口投与、方法 B では—1 日目にプレドニゾロン 5 mg を空腹時に単回経口投与し、1~14 日目に本薬を 1 日 3 回反復経口投与し、7 及び 14 日目にプレドニゾロン 5 mg を経口投与、投与方法 C では—1 日目にアトルバスタチン 10 mg を空腹時に単回経口投与し、1~14 日目に本薬を 1 日 3 回反復経口投与し、7 及び 14 日目にアトルバスタチン 10 mg を経口投与、投与方法 D では—1 日目にミダゾラム 0.017 mg/kg を空腹時に静脈内投与し、1~14 日目に本薬を 1 日 3 回反復経口投与し、7 及び 14 日目にミダゾラム 0.017 mg/kg を静脈内投与した。幾何平均値比は、本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-t} /本薬非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-t}

6.2.7 第 I 相試験(リファンピシンとの薬物相互作用試験)(CTD 5.3.3.4.2: 試験番号 AJM300/CP8 < 20 年 月 ~ 月 >)

In vitro 試験において、カロテグラストは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された(6.1.1.9 参照)ことから、日本人健康成人(目標症例数 20 例)を対象に、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有するリファンピシンが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

本薬及びカロテグラストの C_{max} 及び AUC_{0-t} について、リファンピシン併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 22 のとおりであった。申請者は、リファンピシン非併用時に対してリファンピシン併用時に、未変化体及びカロテグラストの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 2.08 倍及び 4.78 倍並びに 2.02 倍及び 5.59 倍に上昇したことから、相互作用があると説明している。

表 22 リファンピシン併用時の本薬及びカロテグラストの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬投与量	併用薬(経口投与)	測定対象	例数	C_{max}	AUC_{0-t}
960 mg	リファンピシン ^{a)}	未変化体	20	2.08 [1.54, 2.80]	2.02 [1.53, 2.67]
		カロテグラスト	20	4.78 [3.64, 6.29]	5.59 [4.60, 6.79]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 投与方法 A 及び B より構成され、投与方法 A では第 I 期に本薬 960 mg 及びリファンピシン 600 mg を経口投与、第 II 期に本薬 960 mg を経口投与、投与方法 B では第 I 期に本薬 960 mg を経口投与、第 II 期に本薬 960 mg 及びリファンピシン 600 mg を経口投与した。幾何平均値比は、リファンピシン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-t} /リファンピシン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-t}

安全性について、本薬とリファンピシンを併用した際の有害事象は、本薬単独投与期 1/20 例、リファンピシン併用投与期 5/20 例に認められ、副作用は、本薬単独投与期 1/20 例、リファンピシン併用投与期 1/20 例に認められた。いずれの投与期においても認められた有害事象は全て軽度であった。また、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.8 第 I 相試験 (QT/QTc 評価試験) (CTD 5.3.4.1-1 : 試験番号 AJM300/CP6 <20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人 (目標症例数 48 例) を対象に、本薬単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー比較試験が国内 1 施設実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 480 mg、960 mg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 48 例全例が QTc 解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析集団とされた。

本薬 480 mg 及び 960 mg 投与時の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最大値 (95%片側信頼区間の上限値) はそれぞれ -0.6 (2.2) ms 及び 1.2 (4.1) ms であり、95%信頼区間の上限値がいずれも 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与期の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値は 12.1 ms であり、5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

本薬 480 mg 又は 960 mg を単回経口投与したときの未変化体、カロテグラスト、M1、M2 及びカロテグラスト-gluc の血漿中薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 本薬を単回経口投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
480 mg	未変化体	43	473±282	1.52±0.97	1,090±640
	カロテグラスト	43	1,459±744	2.35±0.64	5,670±2,225
	M1	43	31±25	1.21±0.75	67±54
	M2	43	142±74	2.47±0.66	593±282
	カロテグラスト-gluc	35	571±361	2.34±0.46	1,767±920
960 mg	未変化体	45	607±388	1.79±1.00	1,662±1,166
	カロテグラスト	45	2,144±1,003	2.41±0.80	8,634±3,553
	M1	45	33±23	1.38±0.87	83±61
	M2	45	173±76	2.38±0.74	758±336
	カロテグラスト-gluc	35	788±385	2.45±0.74	2,789±1,307

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ投与期 8.9% (4/45 例)、本薬 480 mg 投与期 6.8% (3/44 例)、本薬 960 mg 投与期 11.1% (5/45 例) 及びモキシフロキサシン投与期 14.9% (7/47 例) に認められた。副作用はプラセボ投与期 4.4% (2/45 例)、本薬 480 mg 投与期 2.3% (1/44 例)、本薬 960 mg 投与期 4.4% (2/45 例) 及びモキシフロキサシン投与期 10.6% (5/47 例) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、モキシフロキサシン投与期 2 例 (腹痛、アナフィラキシー様反応各 1 例) に認められ、いずれも副作用とされたが、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、モキシフロキサシン投与期 2 例 (腹痛、アナフィラキシー様反応各 1 例) 及びプラセボ期 1 例 (裂肛) に認められ、モキシフロキサシン投与期 2 例 (腹痛、アナフィラキシー様反応各 1 例) は副作用とされたが、転帰は回復であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 CES1 による加水分解を介した相互作用について

申請者は、本薬は主に CES1 により加水分解されること (4.3.1 参照) を踏まえ、CES1 を介した他剤との薬物相互作用について、以下のように説明している。

本薬及びカロテグラストは、CES1 により加水分解されることが知られているエナラプリルの加水分

解に影響を及ぼさなかった（6.1.1.4 参照）。

また、CES1 阻害作用を有する薬剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響は検討していないが、CES1 阻害作用を有する薬剤は多く報告されているものの、臨床での薬物相互作用に関する報告は極めて限られており、臨床においては CES を介した薬物相互作用のリスクは低いとの報告もある（Curr Drug Metab 2019; 20: 91-102）。中等症の UC 患者を対象とした第 II 相試験（AJM300/ET2 試験及び AJM300/ET3 試験）及び第 III 相試験（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）において、本薬 960 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの安全性について、CES1 阻害作用を有する薬剤（テルミサルタン）との併用の有無別で比較した。CES1 阻害作用を有する薬剤を併用した被験者が極めて限られていることに留意する必要があるものの、有害事象の発現割合は非併用例 41.6%（106/255 例）及び併用例 0%（0/4 例）、副作用の発現割合は非併用例 18.8%（48/255 例）及び併用例で 0%（0/4 例）であり、CES1 阻害作用を有する薬剤との併用により、発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象についても、CES1 阻害作用を有する薬剤併用による影響は認められなかった。

以上より、CES1 阻害作用を有する薬剤との併用に関して、現時点では添付文書で注意喚起を要する懸念は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 UGT を介した相互作用について

申請者は、カロテグラストは主に UGT1A3 によりグルクロン酸抱合される（6.1.1.3 参照）ことを踏まえ、UGT を介して他剤が本薬の加水分解に及ぼす影響について、以下のように説明している。

UGT 阻害作用を有する薬剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響は検討していないが、カロテグラストは総クリアランスに占める胆汁中への排泄の寄与が大きく（4.4.1 参照）、UGT 代謝の寄与は大きくないと考える。中等症の UC 患者を対象とした第 II 相試験（AJM300/ET2 試験及び AJM300/ET3 試験）及び第 III 相試験（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）において、本薬 960 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの安全性について、UGT 阻害作用を有する薬剤（ジクロフェナク及びケトコナゾール）との併用の有無別で比較した。有害事象の発現割合は、非併用例 40.2%（103/256 例）及び併用例 100%（3/3 例）、副作用の発現割合は、非併用例 18.4%（47/256 例）及び併用例 33.3%（1/3 例）であった。UGT 作用を有する薬剤との併用例は極めて限られていることに留意する必要があるものの、副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、本薬 960 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの UGT 誘導作用を有する薬剤（フェニトイン、フェノバルビタール及びカルバマゼピン）との併用の有無別で比較した。有害事象の発現割合は、非併用例 40.7%（105/258 例）及び併用例 100%（1/1 例）、副作用の発現割合は、非併用例 18.6%（48/258 例）及び併用例 0%（0/1 例）であった。

以上より、UGT 阻害作用又は誘導作用を有する薬剤との併用に関して、現時点では添付文書で注意喚起を要する懸念は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 OATP1B1 及び OATP1B3 を介した相互作用について

申請者は、カロテグラストは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である（6.1.1.9 参照）ことを踏まえ、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明し

ている。

第 I 相試験 (AJM300/CP8 試験) において、本薬と OATP1B1 阻害作用を有するリファンピシンの併用により、リファンピシン非併用に対して未変化体及びカロテグラストの曝露量が上昇したものの、臨床試験において本薬とリファンピシン併用時に認められた有害事象は全て軽度であり、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象も認められなかった (6.2.7 参照)。

また、中等症の UC 患者を対象とした第 II 相試験 (AJM300/ET2 試験及び AJM300/ET3 試験) 及び第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) において、本薬 480 mg 又は 960 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの安全性について、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する薬剤 (クラリスロマイシン、アトルバスタチン、テルミサルタン及びタクロリムス) との併用の有無別で比較した。有害事象の発現割合は、プラセボ群では非併用例 41.7% (86/206 例) 及び併用例 50.0% (10/20 例)、480 mg 群では非併用例 66.7% (20/30 例) 及び併用例 100% (1/1 例)、960 mg 群では非併用例 41.6% (106/255 例) 及び併用例 0% (0/4 例) であった。副作用の発現割合は、プラセボ群では非併用例 11.2% (23/206 例) 及び併用例 20.0% (4/20 例)、480 mg 群では非併用例 16.7% (5/30 例) 及び併用例 0% (0/1 例)、960 mg 群では非併用例 18.8% (48/255 例) 及び併用例 0% (0/4 例) であった。OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する薬剤との併用例は極めて限られていることに留意する必要があるものの、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する薬剤の併用により有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象についても、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する薬剤の併用により発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上より、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤は併用注意とすることが適当と考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬と OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤の併用により、未変化体及びカロテグラストの曝露量が上昇する可能性が示唆されたものの、第 II 相試験 (AJM300/ET2 試験及び AJM300/ET3 試験) 及び第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) において、本薬 480 mg 又は 960 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの安全性は、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する薬剤の併用により、臨床的に問題となる傾向は認められていない。したがって、本薬の添付文書において、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤は併用注意とした上で、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤を併用せざるを得ない場合は、必要に応じて本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起することが適切である。また、現時点で臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査等において、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤を併用した場合の安全性について情報収集する必要がある。

6.R.4 肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明している。

肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した第 I 相試験 (AJM300-CP10 試験) において、本薬 960 mg を空腹時に単回経口投与したときの本薬未変化体及びカロテグラストの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能正常被験者と比較して、中等度肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 2.5 倍及び 2.1 倍、3.1 倍及び 4.3 倍高かった (6.2.5 参照)。第 I 相試験 (AJM300-CP10 試験) において検討された中等度肝機能障害を有する被験者は 2 例のみであったことに留意する必要があるが、肝機能障害の重症度に伴った未変化体及びカロテグラストの遊離型分率に明らかな上昇は認められなかった (未変化体：肝機能正常被

験者 $0.92 \pm 0.26\%$ (6 例の平均値 $\pm$ 標準偏差)、軽度肝機能障害を有する被験者 $1.49 \pm 0.83\%$ (6 例の平均値 $\pm$ 標準偏差) 及び中等度肝機能障害を有する被験者 0.41% (2 例の平均値)、カロテグラスト：肝機能正常被験者 $0.36 \pm 0.10\%$ (6 例の平均値 $\pm$ 標準偏差)、軽度肝機能障害を有する被験者 $0.61 \pm 0.42\%$ (6 例の平均値 $\pm$ 標準偏差) 及び中等度肝機能障害を有する被験者 0.20% (2 例の平均値))。また、本薬は胆汁排泄型の薬剤であり (4.4.1 参照)、中等度肝機能障害を有する被験者のうち胆汁うっ滞型の被験者 1 例で未変化体及びカロテグラストの曝露量が顕著に高かった。これらの情報を踏まえると、中等度肝機能障害を有する被験者で認められた曝露量 ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) の上昇は、肝機能が本薬の薬物動態に影響を及ぼしたのではなく、胆汁の輸送及び分泌の障害により本薬の排泄能が低下したことに起因すると考えられる。

また、中等症の UC 患者を対象とした第 II 相試験 (AJM300/ET2 試験及び AJM300/ET3 試験) 及び第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) の併合解析における肝機能の程度別の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬各群で明らかに有害事象等の発現割合が高い傾向は認められなかった。なお、第 II 相試験 (AJM300/ET2 試験及び AJM300/ET3 試験) 及び第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) では、重度の肝機能障害を有する患者は組み入れられていない。

表 24 UC 患者に本薬を経口投与したときの肝機能別の有害事象発現状況

	肝機能正常 ^{a)}			軽度肝機能障害 ^{b)}			中等度肝機能障害 ^{c)}		
	プラセボ群 (206 例)	本薬群		プラセボ群 (20 例)	本薬群		プラセボ群 (0 例)	本薬群	
		480 mg 群 (28 例)	960 mg 群 (242 例)		480 mg 群 (3 例)	960 mg 群 (14 例)		480 mg 群 (0 例)	960 mg 群 (3 例)
全有害事象	41.3 (85)	75.0 (21)	40.1 (97)	55.0 (11)	0	57.1 (8)	—	—	33.3 (1)
全副作用	11.2 (23)	17.9 (5)	18.2 (44)	20.0 (4)	0	28.6 (4)	—	—	0
重篤な有害事象	1.5 (3)	3.6 (1)	0.4 (1)	0	0	0	—	—	0
投与中止に至った有害事象	4.9 (10)	10.7 (3)	2.1 (5)	10.0 (2)	0	0	—	—	0

発現割合% (例数)、—：算出せず

a) ベースラインでの ALT、AST 及び総ビリルビンが基準値上限以下

b) ベースラインでの ALT 又は AST が基準値上限を超えかつ基準値上限の 3 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限を超えかつ基準値上限の 1.5 倍以下

c) ベースラインでの ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えかつ 5 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えかつ基準値上限の 3 倍以下

以上より、本薬の添付文書において、肝機能障害を有する患者では本薬未変化体及びカロテグラストの血中濃度が上昇するおそれがある旨を注意喚起する。また、重度肝機能障害を有する患者は、臨床試験に組み入れられておらず、安全性は確認されていないことを踏まえ、禁忌とする必要があると考える。なお、胆汁うっ滞型の患者に対しては、1 例のみの検討であることに留意する必要があるが、本薬の未変化体及びカロテグラストの血中濃度の上昇が認められたものの、安全性に特段の問題は認められていないことから、本薬の添付文書において、本薬未変化体及びカロテグラストの血中濃度が上昇するおそれがある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した第 I 相試験 (AJM300-CP10 試験) において、肝機能正常被験者と比較して、中等度肝機能障害を有する被験者で本薬未変化体及びカロテグラストの曝露量 ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) の上昇が認められた。中等症の UC 患者を対象とした第 II 相試験 (AJM300/ET2 試験及び AJM300/ET3 試験) 及び第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) において、検討された中等度肝機能障害を有する被験者は極めて限られていることに留意する必要があるものの、本

薬 480 mg 又は 960 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの安全性について、臨床的に問題となる傾向は認められていない。したがって、本薬の添付文書において、中等度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与する場合は、必要に応じて本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起することが適切である。また、現時点で臨床試験における検討例数は極めて限られていることから、製造販売後調査等において、肝機能障害を有する患者における安全性について情報収集する必要がある。なお、重度の肝機能障害を有する患者については、第 I 相試験（AJM300-CP10 試験）で検討されておらず、曝露量の上昇の程度は不明であるものの、本薬未変化体及びカロテグラストの曝露量が上昇する可能性が推測されること、UC 患者を対象とした第 II 相試験（AJM300/ET2 試験及び AJM300/ET3 試験）及び第 III 相試験（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）においても安全性が確認されていないことから、禁忌に設定することが妥当である。

また、本薬は胆汁排泄型の薬剤であること（4.4.1 参照）、第 I 相試験（AJM300-CP10 試験）において、1 例のみであったものの胆汁うっ滞を伴う患者において本薬未変化体及びカロテグラストの曝露量が上昇したことが確認されたこと等から、胆汁うっ滞を伴う患者に本薬を投与する場合は、必要に応じて本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起することが適切である。また、製造販売後調査等において、胆汁うっ滞を伴う患者における安全性について情報収集する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 UC 患者を対象とした国内臨床試験 4 試験が提出された（表 25）。

表 25 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験番号	対象患者	デザイン	投与期間	例数
II	AJM300/ET2	20 歳以上 65 歳未満の中等症の UC 患者	無作為化二重盲検プラセボ対照	8 週	プラセボ群：15 例 480 mg 群：31 例
II	AJM300/ET3	20 歳以上 65 歳未満の中等症の UC 患者	無作為化二重盲検プラセボ対照	8 週	プラセボ群：51 例 960 mg 群：51 例
III	AJM300/CT2	16 歳以上 75 歳未満の中等症の UC 患者	初回投与期： 無作為化二重盲検プラセボ対照 再投与期： 非盲検非対照	初回投与期：最大 24 週 再投与期：最大 24 週	プラセボ群：59 例 960 mg 群：106 例
III	AJM300/CT3	16 歳以上 75 歳未満の中等症の UC 患者	初回投与期： 無作為化二重盲検プラセボ対照 再投与期： 非盲検非対照	初回投与期：最大 24 週 再投与期：最大 24 週	プラセボ群：101 例 960 mg 群：102 例

各臨床試験の有効性評価に用いられた Mayo スコアの定義は、表 26 のとおりである。

表 26 Mayo スコア

Mayo スコア：以下の 4 項目のサブスコアの合計値 (0~12) 部分的 Mayo スコア：Mayo スコアのうち、内視鏡所見スコアを除いた 3 項目のサブスコアの合計値 (0~9)	
排便回数 ^{a)}	0：通常 1：通常より 1~2 回多い 2：通常より 3~4 回多い 3：通常より 5 回以上多い
血便 ^{b)}	0：血便なし 1：半数未満の排便時において少量の血液の付着がある 2：ほとんどの排便時において明らかな血液の混入がある 3：大部分が血液である
内視鏡所見	0：正常又は非活動性所見 1：軽度（発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱） 2：中等度（顕著な発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん） 3：重度（自然出血、潰瘍）
医師による全般的評価	0：正常 1：軽度 2：中等度 3：重度

a) 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てスコア化

b) 3 日間のうち最も重度な日の血便の状態をスコア化

7.1 第 II 相試験

7.1.1 第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 AJM300/ET2 <20 年 月~20 年 月>）

20 歳以上 65 歳未満の中等症の UC 患者（表 27）（目標症例数 45 例²⁷⁾（プラセボ群 15 例、480 mg 群 30 例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された。

表 27 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・ベースラインの Mayo スコアが 6 点以上 10 点以下（中等症）
- ・Mayo スコアの「内視鏡所見スコア」が 2 点以上かつ「血便スコア」が 1 点以上
- ・経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）又はステロイドが効果不十分又は不耐

<主な除外基準>

- ・下記の薬物療法又は治療を、以下に示す期間内に実施
 - ・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
 - ・ステロイド（局所投与製剤（注腸剤、坐剤等））：適格性確認日前 2 週間
 - ・ステロイド（注射剤）：適格性確認日前 4 週間
 - ・血球成分除去療法：適格性確認日前 4 週間
 - ・アザチオプリン、6-メルカプトプリン：適格性確認日前 8 週間
 - ・シクロスポリン、タクロリムス、MTX：適格性確認日前 12 週間（ただし、外用剤の使用は不問とする）
 - ・抗 TNF- α 抗体製剤：適格性確認日前 12 週間

用法・用量は、プラセボ又は本薬 480 mg のいずれかを 1 日 3 回 8 週間経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 46 例（プラセボ群 15 例、480 mg 群 31 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬投与期間が 28 日未満であった 4 例、中止により治験薬投与開始後の Mayo スコアの算出ができなかった 6 例（治験薬投与期間が 28 日未満の症例と 2 例重複）及び適格性確認日前から使用している整腸剤の用法・用量を治験薬投与期間に変更した 2 例の計 10 例を除外した 36 例（プラセボ群 9 例、480 mg 群 27 例）が PPS²⁸⁾ とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 8 例（プラセボ群 4 例、480 mg 群 4 例）であり、中止理由の内訳は「対象疾患の悪化」4 例（プラセボ群 1 例、480 mg 群 3 例）、「有害事象」2 例（プラセボ群 2 例）、「被験者からの中止の申し出」1 例（480 mg 群 1 例）、「白血球数が 3000/ μ L 以下」1 例（プラセボ群 1 例）であっ

²⁷⁾ 本薬群について、主要評価項目である「Mayo スコア変化量」の平均値を-3.0、標準偏差を 3.3 と仮定し、有意水準を両側 5%とした対応のある t 検定により検出力を 90%確保するために必要な症例数は 15 例と算出された。「5-ASA が効果不十分・不耐」及び「ステロイドが効果不十分・不耐」の 2 種類の患者による部分集団解析を実施することとしたため、目標症例数はプラセボ群で 15 例、本薬群では 30 例の計 45 例と設定した。

²⁸⁾ 本薬が対象患者に対して十分な効果を有するかを科学的に検討するためには、治験の遵守状況が不良な被験者を含む FAS では推定される治療効果を小さくすると考えられるため、PPS を主たる解析対象集団とした。

た。

有効性について、主要評価項目である「8 週時の Mayo スコア変化量」は表 28 のとおりであり、プラセボ群及び 480 mg 群のいずれもベースラインと比較して有意な低下が認められた（それぞれ $p=0.0268$ 及び $p<0.0001$ 、対応のある t 検定）。

表 28 8 週時の Mayo スコア変化量 (PPS)

	プラセボ群 (9 例)	480 mg 群 (27 例)
ベースラインの Mayo スコア	7.4±0.9	7.3±1.3
投与 8 週時の Mayo スコア	4.9±2.5	4.9±2.6
変化量	-2.6±2.8	-2.3±2.5
p 値 ^{a)}	0.0268	<0.0001

平均値±標準偏差

a) 対応のある t 検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 80.0% (12/15 例)、480 mg 群 67.7% (21/31 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 29 のとおりであった。副作用は 480 mg 群 16.1% (5/31 例) に認められ、その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及び白血球数増加が各 1 例（重複あり）であった。

表 29 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (15 例)	480 mg 群 (31 例)
全有害事象	80.0 (12)	67.7 (21)
鼻咽頭炎	53.3 (8)	22.6 (7)
潰瘍性大腸炎	13.3 (2)	9.7 (3)
胃腸炎	0	6.5 (2)
下痢	0	6.5 (2)
頭痛	13.3 (2)	3.2 (1)
関節痛	6.7 (1)	3.2 (1)
尿中ブドウ糖陽性	6.7 (1)	3.2 (1)
発熱	6.7 (1)	0
尿中血陽性	6.7 (1)	0

発現割合% (例数) MedDRA/J ver.13.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 480 mg 群 3.2% (1/31 例：潰瘍性大腸炎) に認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.7% (1/15 例：潰瘍性大腸炎)、480 mg 群 9.7% (3/31 例：潰瘍性大腸炎 3 例、胸痛 1 例〈重複あり〉) に認められ、480 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例（前述の重篤な有害事象の症例）及び胸痛 1 例は副作用とされたが、転帰は回復であった。

7.1.2 第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 AJM300/ET3 <20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上 65 歳未満の中等症の UC 患者 (表 30) (目標症例数 120 例²⁹⁾ (各群 60 例)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 42 施設で実施された。

²⁹⁾ 主要評価項目である「Mayo スコアによる改善率」をプラセボ群で 33.0～35.6%、本薬群で 54.8～66.0%と仮定し、有意水準両側 5%の下で検出力を 80%確保するための症例数を算出し、その算出結果及び探索的試験であることを踏まえ、目標症例数を 1 群あたり 60 例、計 120 例と設定した。

表 30 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・ベースラインの Mayo スコアが 6 点以上 10 点以下（中等症）
- ・Mayo スコアの「内視鏡所見スコア」が 2 点以上かつ「血便スコア」が 1 点以上
- ・経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）又はステロイドが効果不十分又は不耐

<主な除外基準>

- ・下記の薬物療法又は治療を、以下に示す期間内に実施
 - ・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
 - ・ステロイド（注射剤、局所投与製剤〈注腸剤、坐剤等〉）：適格性確認日前 4 週間
 - ・血球成分除去療法：適格性確認日前 4 週間
 - ・アザチオプリン、6-メルカプトプリン：適格性確認日前 8 週間
 - ・シクロスポリン、タクロリムス、MTX：適格性確認日前 12 週間（ただし、外用剤の使用は不問とする）
 - ・抗 TNF- α 抗体製剤：適格性確認日前 12 週間

用法・用量は、プラセボ又は本薬 960 mg のいずれかを 1 日 3 回 8 週間経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 102 例（プラセボ群 51 例、960 mg 群 51 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 14 例（プラセボ群 10 例、960 mg 群 4 例）であり、中止理由の内訳は「対象疾患の悪化」9 例（プラセボ群 8 例、960 mg 群 1 例）、「被験者からの中止の申し出」2 例（プラセボ群 1 例、960 mg 群 1 例）、「有害事象」1 例（プラセボ群 1 例）、「効果不十分のため他治療へ変更」1 例（960 mg 群 1 例）及び「自己判断で治験薬中止し、併用禁止薬を使用」1 例（960 mg 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「8 週時の Mayo スコアによる改善率」は、表 31 のとおりであり、960 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた（Wald 検定、 $p=0.0002$ ）。

表 31 8 週時の Mayo スコアによる改善率^{a)} (FAS)

	プラセボ群 (51 例)	960 mg 群 (51 例)
改善率% (例数)	25.5 (13)	62.7 (32)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	5.35 [2.23, 12.82]	
p 値 ^{b), c)}	0.0002	

a) 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

b) 投与群、5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）又はステロイドの効果不十分・不耐の別、ベースラインの Mayo スコア（6 点以上 7 点以下、8 点以上 10 点以下）を説明変数としたロジスティック回帰分析

c) Wald 検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 56.9% (29/51 例)、960 mg 群 49.0% (25/51 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 32 のとおりであった。副作用はプラセボ群 7.8% (4/51 例)、960 mg 群 21.6% (11/51 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は悪心、アミラーゼ増加、血中 LDH 増加（いずれも 960 mg 群 2 例）であった。

表 32 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (51 例)	960 mg 群 (51 例)
全有害事象	56.9 (29)	49.0 (25)
鼻咽頭炎	7.8 (4)	9.8 (5)
潰瘍性大腸炎	17.6 (9)	3.9 (2)
上気道の炎症	5.9 (3)	3.9 (2)
頭痛	2.0 (1)	3.9 (2)
悪心	2.0 (1)	3.9 (2)
C-反応性蛋白増加	2.0 (1)	3.9 (2)
アミラーゼ増加	0	3.9 (2)
血中 LDH 増加	0	3.9 (2)
白血球数増加	0	3.9 (2)
腹部膨満	3.9 (2)	2.0 (1)
上腹部痛	3.9 (2)	0

発現割合% (例数) MedDRA/J ver.15.0

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 17.6% (9/51 例：潰瘍性大腸炎 8 例、肝機能異常 1 例)、960 mg 群 2.0% (1/51 例：潰瘍性大腸炎 1 例) に認められ、プラセボ群の肝機能異常 1 例は副作用とされた。いずれも転帰は回復又は軽快であった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 試験番号 AJM300/CT2 <20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 65 歳未満の中等症の UC 患者 (表 33) (目標症例数 156 例³⁰⁾ (プラセボ群 56 例、960 mg 群 100 例)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 64 施設で実施された。

表 33 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・ベースラインの Mayo スコアが 6 点以上 10 点以下 (中等症)
- ・Mayo スコアの「内視鏡所見サブスコア」が 2 点以上かつ「血便スコア」が 1 点以上
- ・経口の 5-ASA 製剤 (SASP 製剤を含む) 又はステロイドが効果不十分又は不耐

<主な除外基準>

- ・下記の薬物療法又は治療を、以下に示す期間内に実施
 - ・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
 - ・ステロイド (注射剤、局所投与製剤 (注腸剤、坐剤等)) : 適格性確認日前 4 週間
 - ・血球成分除去療法 : 適格性確認日前 4 週間
 - ・アザチオプリン、6-メルカプトプリン : 適格性確認日前 8 週間
 - ・シクロスポリン、タクロリムス、MTX : 適格性確認日前 12 週間 (ただし、外用剤の使用は不問とする)
 - ・インフリキシマブ : 適格性確認日前 12 週間
 - ・アダリムマブ : 適格性確認日前 6 週間
- ・経口のステロイドに対し依存性を呈する

本試験は、初回投与期、再投与期及び各投与期の治験薬投与終了後 104 週まで UC の症状及び中枢性の神経症状を観察するための非投与期から構成された。

初回投与期 (8 週までの二重盲検の検証期、8 週以降最大 24 週までの継続期) の用法・用量は、プラセボ又は本薬 960 mg のいずれかを 1 日 3 回経口投与することとされた。8 週までの投与を完了し、8 週時に Mayo スコアによる寛解又は粘膜治癒に至った被験者は、非投与期 (投与終了後 104 週までの経過観察期) に移行することとされた。8 週までの投与を完了し、8 週時に Mayo スコアによる改善の基準に達したものの、Mayo スコアによる寛解又は粘膜治癒には至らなかった被験者については、最大で 24 週 (継続期として 16 週) まで検証期と同じ治験薬を継続投与することが可能とされ、部分的 Mayo スコアによる寛解に達した時点で投与を中止し、非投与期に移行することとされた。

再投与期 (非盲検) は、初回投与期の治験薬投与を終了し、Mayo スコアによる改善、寛解又は粘膜治癒が認められたものの、非投与期に移行後に再び部分的 Mayo スコアによる中等症の状態となり、追加治療が必要と判断された被験者が、初回投与期の治験薬投与終了から 8 週以上の休薬期間を経た後に移行することが可能とされ、用法・用量、投与期間及び中止に関する規定は、初回投与期の 960 mg 群と同様とされた。なお、再投与期終了後に非投与期に移行し、追加治療が必要と判断された被験者は、前回の本薬投与終了から 8 週以上の休薬期間を経た後に、再度、再投与期への移行が可能とされた。

無作為に割り付けられた 165 例 (プラセボ群 59 例、960 mg 群 106 例) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。初回投与期 8 週までの中止例は 14 例 (プラセボ群 9 例、960 mg 群 5 例) であり、中止理由の内訳は「有効性の欠如」9 例 (プラ

³⁰⁾ 主要評価項目である「Mayo スコアによる改善率」をプラセボ群で 30.6%、本薬群で 57.1%と仮定し、有意水準両側 5%の下で、検出力を 90%確保するための症例数は 1 群あたり 56 例と算出された。長期安全性を評価するための例数として本薬群は 100 例と設定した。

セボ群 8 例、960 mg 群 1 例)、「有害事象」3 例(960 mg 群 3 例)、「被験者からの中止の申し出」2 例(プラセボ群 1 例、960 mg 群 1 例)であった。

初回投与期 8 週までの投与を完了した被験者 151 例のうち、48 例(プラセボ群 17 例、960 mg 群 31 例)が 8 週以降の継続期に移行した。最大投与期間である 24 週より前に中止されたのは 37 例(プラセボ群 11 例、960 mg 群 26 例)であり、中止理由の内訳は「症状改善」32 例(プラセボ群 9 例、960 mg 群 23 例)、「有効性の欠如」2 例(960 mg 群 2 例)、「被験者からの中止の申し出」2 例(プラセボ群 1 例、960 mg 群 1 例)、「有害事象」1 例(プラセボ群 1 例)であった。8 週以降の継続期移行例における投与期間(平均値±標準偏差[最小値、最大値])は、プラセボ群 114.5±42.3 [62, 173] 日、960 mg 群 103.7±30.6 [71, 168] 日であった。

再投与期 1 回目に移行した 50 例のうち、8 週までの中止例は 3 例であり、中止理由は「有効性の欠如」2 例、「有害事象」1 例であった。13 例が 8 週以降も投与が継続され、最大投与期間である 24 週より前に中止されたのは 7 例で、中止理由は「症状改善」6 例、「有効性の欠如」1 例であった。再投与期 1 回目における投与期間(平均値±標準偏差[最小値、最大値])は 74.2±39.3 [24, 174] 日であった。

再投与期 2 回目に移行した 20 例のうち、8 週までの中止例は 1 例であり、中止理由は「治験実施計画書からの逸脱」であった。5 例が 8 週以降も投与が継続され、最大投与期間である 24 週より前に中止されたのは 2 例で、中止理由は「症状改善」1 例、「その他³¹⁾」1 例であった。再投与期 2 回目における投与期間(平均値±標準偏差[最小値、最大値])は 75.9±44.8 [1, 175] 日であった。

再投与期 3 回目に移行した 6 例のうち、3 例で再投与期 3 回目の 8 週以降も投与が継続され、3 例全例が「症状改善」により最大投与期間である 24 週より前に投与を中止した。再投与期 3 回目における投与期間(平均値±標準偏差[最小値、最大値])は 91.8±39.8 [56, 147] 日であった。

再投与期 4 回目に移行した 1 例では 8 週以降も投与が継続され、「症状改善」により最大投与期間である 24 週より前に投与を中止した。再投与期 4 回目における投与期間は 116 日であった。

有効性について、主要評価項目である「初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率」は、表 34 のとおりであり、プラセボ群と 960 mg 群との間に統計学的有意差は認められなかった(Wald 検定、 $p=0.1092$)。

表 34 初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率^{a)} (FAS)

	プラセボ群 (59 例)	960 mg 群 (106 例)
改善率% (例数)	49.2 (29)	61.3 (65)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	1.71 [0.89, 3.29]	
p 値 ^{b), c)}	0.1092	

a) 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

b) 投与群、ステロイドの効果不十分・不耐の別、ベースラインの Mayo スコア (6 点以上 7 点以下、8 点以上 10 点以下)、寛解導入療法開始日から適格性確認日までの期間 (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

c) Wald 検定、有意水準両側 5%

安全性について、初回投与期の 8 週までに、有害事象は、プラセボ群 37.3% (22/59 例)、960 mg 群 42.5% (45/106 例) に認められ、副作用は、プラセボ群 15.3% (9/59 例)、960 mg 群 18.9% (20/106 例) に認められた。初回投与期の 8 週以降も投与を継続した被験者では、有害事象は、投与 8 週以降にプラセボ群 35.3% (6/17 例)、960 mg 群 45.2% (14/31 例) に認められ、副作用は、プラセボ群 11.8% (2/17

³¹⁾ 「その他」の中止理由は「治験薬投与が 16 週に及び、一定の効果があつたことから、PML 等の副作用を避けるため」であった。

例)、960 mg 群 16.1% (5/31 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 35 及び表 36 のとおりであった。

表 35 初回投与期にいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	8 週まで (検証期)		8 週以降 (継続期)	
	プラセボ群 (59 例)	960 mg 群 (106 例)	プラセボ群 (17 例)	960 mg 群 (31 例)
全有害事象	37.3 (22)	42.5 (45)	35.3 (6)	45.2 (14)
上咽頭炎	10.2 (6)	8.5 (9)	5.9 (1)	16.1 (5)
上気道の炎症	6.8 (4)	1.9 (2)	5.9 (1)	6.5 (2)
悪心	1.7 (1)	2.8 (3)	0	0
インフルエンザ	0	1.9 (2)	0	3.2 (1)
齲歯	0	2.8 (3)	0	0
白血球数増加	0	2.8 (3)	0	0
胃腸炎	0	1.9 (2)	5.9 (1)	0
頭痛	3.4 (2)	1.9 (2)	0	0
C-反応性蛋白増加	3.4 (2)	1.9 (2)	0	0
ALT 増加	1.7 (1)	1.9 (2)	0	0
結膜炎	0	1.9 (2)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	1.9 (2)	0	0
尿中蛋白陽性	0	1.9 (2)	0	0
歯肉炎	1.7 (1)	0	11.8 (2)	3.2 (1)

発現割合% (例数) MedDRA Ver.23.1

表 36 初回投与期にいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	8 週まで (検証期)		8 週以降 (継続期)	
	プラセボ群 (59 例)	960 mg 群 (106 例)	プラセボ群 (17 例)	960 mg 群 (31 例)
全副作用	15.3 (9)	18.9 (20)	11.8 (2)	16.1 (5)
上咽頭炎	3.4 (2)	2.8 (3)	0	3.2 (1)
悪心	1.7 (1)	2.8 (3)	0	0
白血球数増加	0	2.8 (3)	0	0
尿中蛋白陽性	0	1.9 (2)	0	0
頭痛	3.4 (2)	0.9 (1)	0	0

発現割合% (例数) MedDRA Ver.23.1

再投与期における有害事象及び副作用の発現状況は、表 37 のとおりであった。各投与期で 2 例以上に認められた有害事象は、再投与期 1 回目の上咽頭炎 8 例、悪心 3 例、上気道の炎症 2 例、嘔吐 2 例、再投与期 3 回目の上咽頭炎 3 例であった。各投与期で 2 例以上に認められた副作用は、再投与期 1 回目の上咽頭炎 4 例、悪心 3 例、嘔吐 2 例であった。

表 37 再投与期における有害事象及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	再投与期 1 回目 (50 例)	再投与期 2 回目 (20 例)	再投与期 3 回目 (6 例)	再投与期 4 回目 (1 例)
有害事象	44.0 (22)	35.0 (7)	83.3 (5)	100 (1)
副作用	30.0 (15)	15.0 (3)	0	0

発現割合% (例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、初回投与期の 8 週までに 960 mg 群の 1 例で視神経脊髄炎が認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、初回投与期の 8 週までに 960 mg 群の 3 例 (視神経脊髄炎、悪心、関節痛各 1 例) に認められ、いずれも副作用とされた。転帰は視神経脊髄炎が回復、悪心及び関節痛が未回復であった。初回投与期の 8 週以降も継続投与されたプラセボ群の 1 例で潰瘍性大腸炎が認められ、副作用とされたが、転帰は未回復であった。再投与期 1 回目には 1 例で悪心が認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。

7.2.2 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : 試験番号 AJM300/CT3 <2018 年 6 月～継続中>)

16 歳以上 75 歳未満の中等症の UC 患者（表 38）（目標症例数 198 例³²⁾〈各群 99 例〉）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 82 施設で実施された。

表 38 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・ベースラインの Mayo スコアが 6 点以上 10 点以下（中等症） ・Mayo スコアの「内視鏡所見サブスコア」が 2 点以上かつ「血便スコア」が 1 点以上 ・経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）が効果不十分又は不耐 <主な除外基準> ・下記の薬物療法又は治療を、以下に示す期間内に実施 ・5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）（局所投与製剤〈注腸剤、坐剤〉）：仮登録日前 4 週間 ・40 mg/日（プレドニゾロン換算量）を超える経口のステロイド：仮登録日前 2 週間 ・ステロイド（注射剤、局所投与製剤〈注腸剤、坐剤等〉）：仮登録日前 4 週間 ・血球成分除去療法：仮登録日前 4 週間 ・アザチオプリン、6-メルカプトプリン：仮登録日前 8 週間 ・シクロスポリン、タクロリムス、MTX：仮登録日前 12 週間（ただし、外用剤の使用は不問とする） ・UC 治療目的の生物学的製剤（$\alpha 4$ インテグリン阻害作用を有する薬剤を除く）：仮登録日前 12 週間 ・JAK 阻害剤（トファシチニブ）：仮登録日前 12 週間 ・$\alpha 4$ インテグリン阻害作用を有する薬剤（ナタリズマブ等）：仮登録日前 24 週間 ・経口のステロイドに対し依存性を呈する
--

本試験は、初回投与期（2 週間の事前観察期、本登録後 8 週までの二重盲検の検証期、8 週以降最大 24 週までの継続期）、再投与期及び各投与期の治験薬投与終了後 104 週まで UC の症状及び中枢性の神経症状を観察するための非投与期から構成された。

初回投与期の用法・用量は、事前観察期として単盲検（被験者盲検）下でプラセボを 2 週間投与後、プラセボ又は本薬 960 mg のいずれかを二重盲検下で 1 日 3 回経口投与することとされた。8 週までの投与を完了し、8 週時に Mayo スコアによる寛解又は粘膜治癒に至った被験者は、非投与期（投与終了後 104 週までの経過観察期）に移行することとされた。8 週までの投与を完了し、8 週時に以下の 2 点のいずれかに該当する被験者については、最大で 24 週（継続期として 16 週）まで検証期と同じ治験薬を継続投与することが可能とされた。

- ・ Mayo スコアによる改善①の基準³³⁾ に達したが「内視鏡所見サブスコア」が 0 点に至らなかった被験者
- ・ Mayo スコアによる改善①の基準³³⁾ に達していないが継続投与を希望する被験者

継続期は、「内視鏡所見サブスコア」又は「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を達成しない時点のいずれかに該当した時点で投与を中止することとされた。

再投与期（非盲検）は、初回投与期の治験薬投与を終了し、症状の改善³⁴⁾ が認められたものの、非投与期に移行後に再び部分的 Mayo スコアによる中等症の状態となり、追加治療が必要と判断された被験者が、初回投与期の治験薬投与終了から 8 週以上の休薬期間を経た後に移行することが可能とされ、用法・用量及び投与期間は初回投与期の 960 mg 群と同様とされ、「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を達成しない時点のいずれかに該当した時点で投与を中止し、

³²⁾ 主要評価項目である「Mayo スコアによる改善率①」をプラセボ群で 30.5%、本薬群で 50.0%と仮定し、有意水準両側 5%の下で、検出力を 80%確保するための症例数は 1 群あたり 99 例と算出された。

³³⁾ 以下の 3 つの条件を満たす

- ・ 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
- ・ 内視鏡所見サブスコアが 1 点以下

³⁴⁾ 初回投与期における治験薬投与終了時点で「Mayo スコアによる改善①」、「部分的 Mayo スコアによる改善（8 週以降も継続した症例の場合のみ）」、「粘膜所見サブスコアが 0 点」、又は「血便サブスコアが 0 点（8 週以降も継続した症例の場合のみ）」のいずれかに該当。

非投与期に移行することとされた。なお、再投与期終了後に非投与期に移行し、追加治療が必要と判断された被験者は、前回の本薬投与終了から 8 週以上の休薬期間を経た後に、再度、再投与期への登録が可能とされた。

事前観察期にプラセボが投与された 233 例のうち、本登録³⁵⁾され無作為に割り付けられた 203 例（プラセボ群 101 例、960 mg 群 102 例）に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。初回投与期 8 週までの中止例は 27 例（プラセボ群 16 例、960 mg 群 11 例）であり、中止理由の内訳は「有効性の欠如」21 例（プラセボ群 12 例、960 mg 群 9 例）、「有害事象」3 例（プラセボ群 2 例、960 mg 群 1 例）、「被験者からの中止の申し出」2 例（プラセボ群 2 例）、「妊娠」1 例（960 mg 群 1 例）であった。

初回投与期 8 週までの投与を完了した被験者 176 例のうち、102 例（プラセボ群 50 例、960 mg 群 52 例）が 8 週以降の継続期に移行した。最大投与期間である 24 週より前に中止されたのは 97 例（プラセボ群 47 例、960 mg 群 50 例）であり、中止理由の内訳は「症状改善」53 例（プラセボ群 20 例、960 mg 群 33 例）、「有効性の欠如」39 例（プラセボ群 26 例、960 mg 群 13 例）、「被験者からの中止の申し出」2 例（960 mg 群 2 例）、「その他³⁶⁾」3 例（プラセボ群 1 例、960 mg 群 2 例）であった。8 週以降の継続期移行例における投与期間（平均値±標準偏差 [最小値、最大値]）は、プラセボ群 93.4±21.7 [77, 168] 日、960 mg 群 87.9±19.2 [70, 175] 日であった。

再投与期 1 回目に移行した 37 例のうち 8 週までの中止例は 3 例であり、中止理由は「有害事象」、「白血球数減少」及び「その他³⁷⁾」各 1 例であった。9 例は 8 週以降も投与が継続され、最大投与期間である 24 週より前に中止されたのは 5 例で、中止理由は「症状改善」2 例、「登録後不適格判明」、「有効性の欠如」及び「効果が乏しい」各 1 例であった。再投与期 1 回目における投与期間（平均値±標準偏差 [最小値、最大値]）は 72.0±40.9 [3, 175] 日であった。

再投与期 2 回目に移行した 9 例のうち 8 週までの中止例は 1 例であり、中止理由は「有効性の欠如」1 例であった。4 例は 8 週以降も投与が継続され、最大投与期間である 24 週より前に中止されたのは 3 例で、中止理由は「有効性の欠如」2 例及び「症状改善」1 例であった。再投与期 2 回目における投与期間（平均値±標準偏差 [最小値、最大値]）は 78.1±39.2 [34, 162] 日であった。

有効性について、主要評価項目である「初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率①」は、表 39 のとおりであり、960 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた (Wald 検定、 $p=0.0003$)。

表 39 初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率①^{a)} (FAS)

	プラセボ群 (101 例)	960 mg 群 (102 例)
改善率% (例数)	20.8 (21)	45.1 (46)
プラセボ群に対するオッズ比 [両側 95%信頼区間] ^{b)}	3.30 [1.73, 6.29]	
p 値 ^{b), c)}	0.0003	

a) 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
- ・ 内視鏡所見サブスコアが 1 点以下

b) 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

c) Wald 検定、有意水準両側 5%

³⁵⁾ 事前観察期前の仮登録時点では選択・除外基準に適合とされたが、事前観察期後の本登録時点で選択・除外基準に不適格となった被験者 24 例、本登録前に中止した被験者 6 例が除外された。

³⁶⁾ 「その他」3 例の中止理由は「日誌の推移から治験分担医師が終了と判断」、「効果が乏しい」、「部分的 Mayo スコア改善には当たると日誌の推移から中断と判断」各 1 例であった。

³⁷⁾ 「その他」の中止理由は「8 週評価実施不可のため」であった。

安全性について、初回投与期の 8 週までに、有害事象は、プラセボ群 32.7% (33/101 例)、960 mg 群 35.3% (36/102 例) に認められ、副作用は、プラセボ群 13.9% (14/101 例)、960 mg 群 16.7% (17/102 例) に認められた。初回投与期の 8 週以降も投与を継続した被験者では、有害事象は、投与 8 週以降にプラセボ群 20.0% (10/50 例)、960 mg 群 13.5% (7/52 例) に認められ、副作用は、プラセボ群 12.0% (6/50 例)、960 mg 群 5.8% (3/52 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 40 及び表 41 のとおりであった。

表 40 初回投与期にいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	8 週まで (検証期)		8 週以降 (継続期)	
	プラセボ群 (101 例)	960 mg 群 (102 例)	プラセボ群 (50 例)	960 mg 群 (52 例)
全有害事象	32.7 (33)	35.3 (36)	20.0 (10)	13.5 (7)
上咽頭炎	8.9 (9)	8.8 (9)	8.0 (4)	1.9 (1)
頭痛	2.0 (2)	2.0 (2)	0	1.9 (1)
悪心	0	2.9 (3)	0	0
口内炎	1.0 (1)	2.0 (2)	0	0
肝機能異常	1.0 (1)	2.0 (2)	0	0
気管支炎	0	2.0 (2)	0	0
口腔咽頭痛	0	2.0 (2)	0	0
上腹部痛	3.0 (3)	1.0 (1)	2.0 (1)	0
インフルエンザ	2.0 (2)	1.0 (1)	2.0 (1)	0
上気道の炎症	2.0 (2)	1.0 (1)	0	0
発疹	2.0 (2)	1.0 (1)	0	0
結膜炎	0	1.0 (1)	2.0 (1)	0
血中 LDH 増加	2.0 (2)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	2.0 (1)	0
歯肉痛	0	0	2.0 (1)	0
そう痒症	0	0	2.0 (1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2.0 (1)	0
創傷	0	0	2.0 (1)	0
歯牙破折	0	0	2.0 (1)	0

発現割合% (例数) MedDRA/J version 23.1

表 41 初回投与期にいずれかの群で 2%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	8 週まで		8 週以降	
	プラセボ群 (101 例)	960 mg 群 (102 例)	プラセボ群 (50 例)	960 mg 群 (52 例)
全副作用	13.9 (14)	16.7 (17)	12.0 (6)	5.8 (3)
上咽頭炎	3.0 (3)	2.0 (2)	2.0 (1)	1.9 (1)
肝機能異常	1.0 (1)	2.0 (2)	0	0
悪心	0	2.0 (2)	0	0
発疹	2.0 (2)	1.0 (1)	0	0
インフルエンザ	1.0 (1)	0	2.0 (1)	0
上腹部痛	1.0 (1)	0	2.0 (1)	0
浮動性めまい	0	0	2.0 (1)	0
歯肉痛	0	0	2.0 (1)	0
そう痒症	0	0	2.0 (1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2.0 (1)	0

発現割合% (例数) MedDRA/J version 23.1

再投与期における有害事象及び副作用の発現状況は、表 42 のとおりであった。各投与期で 2 例以上に認められた有害事象は、再投与期 1 回目の上咽頭炎 4 例、感覚麻痺 2 例であった。各投与期で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 42 再投与期における有害事象及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	再投与期 1 回目 (37 例)	再投与期 2 回目 (9 例)
有害事象	37.8 (14)	33.3 (3)
副作用	8.1 (3)	22.2 (2)

発現割合% (例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、初回投与期の 8 週までにプラセボ群の 3 例（頭痛、頭位性回転性めまい、潰瘍性大腸炎、発熱各 1 例〈重複あり〉）に認められ、頭痛及び発熱は副作用とされた。転帰はいずれも回復であった。初回投与期の 8 週以降に、960 mg 群の 1 例で肛門膿瘍が認められ、治験薬との因果関係なしと判断された。転帰は軽快であった。

投与中止に至った有害事象は、初回投与期の 8 週までにプラセボ群 2 例（潰瘍性大腸炎、嘔吐各 1 例）、960 mg 群 1 例（薬物過敏症）に認められた。嘔吐及び薬物過敏症は副作用とされた。転帰は、潰瘍性大腸炎が回復、嘔吐及び薬物過敏症は未回復であった。初回投与期の 8 週以降の継続期に、960 mg 群の 1 例で異常感が認められ、治験薬との因果関係なしと判断された。転帰は回復であった。再投与期 1 回目に 1 例で潰瘍性大腸炎が認められ、治験薬との因果関係なしと判断された。転帰は未回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1～7.R.1.5 の検討及び確認から、5-ASA 製剤による治療で効果不十分又は不耐の中等症の UC に対する本薬の改善効果は示されたと考える。

7.R.1.1 第 III 相試験の試験計画について

申請者は、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験）において、主要評価項目である「初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率」について、本薬群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められなかった（表 34）理由及び第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）における試験計画について、次のように説明している。

第 III 相試験（AJM300/CT2 試験）において、主要評価項目である「初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率」は、プラセボ群 49.2%（29/59 例）及び 960 mg 群 61.3%（65/106 例）であり、プラセボ群の反応率が事前に想定していた 30.6%より高かった。その原因として、①事前観察期間を設けていなかったため、病勢推移の見極めが不十分であり、自然に症状が改善する患者が多く含まれた可能性、② 5-ASA 製剤を最高用量まで増量した後、効果不十分と判定以降に薬効が出現した可能性、③割付比率がプラセボ：実薬＝1：2 であったこと等が考えられた。以上の考察を踏まえて、表 43 に示すように試験を計画し、第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）を実施した。

表 43 AJM300/CT2 試験と AJM300/CT3 試験の試験計画の主な相違点

	AJM300/CT2 試験	AJM300/CT3 試験
事前観察期	設定せず	2 週間（二重盲検期に先立ち全例にプラセボを単盲検下で投与）
対象患者	・ 5-ASA 製剤効果不十分 ・ 5-ASA 製剤不耐 ・ ステロイド効果不十分 ・ ステロイド不耐	・ 5-ASA 製剤効果不十分 ・ 5-ASA 製剤不耐
割付比率	プラセボ群：本薬群＝1：2	プラセボ群：本薬群＝1：1
主要評価項目	「Mayo スコアによる改善率」 以下の 2 つの条件を満たす割合 ・ 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 スコアによる改善率①」 以下の 3 つの条件を満たす割合 ・ 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 ・ 内視鏡所見サブスコアが 1 点以下

下線部が変更点

①及び②について、UC の病勢推移を十分に見極めるとともに、治験薬の服用による治療行為（プラセボ）のみで症状が改善する被験者を可能な限り除外する目的で事前観察期を設定した。③について、割付比率がプラセボ群に対し本薬群が高いことによる、プラセボ効果への影響を排除するため、1:1に変更した。その他、対象患者については、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験）において、ステロイド効果不十分・不耐の被験者を除外し、5-ASA 製剤による治療で効果不十分であった被験者を対象とした部分集団解析では、Mayo スコアによる改善率は本薬群 65.2%（60/92 例）、プラセボ群 47.1%（24/51 例）であり、群間差 [95%信頼区間] は 18.2 [1.3, 33.9] %であったことから、当該集団においては本薬の有効性が期待できると考えた。以上より、対象患者からステロイド効果不十分・不耐に関する規定を削除し、本薬を 5-ASA 製剤効果不十分・不耐例に対する薬剤と位置付けることが適切と考えた。主要評価項目については、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験）では、Mayo スコアによる改善を達成したものの、内視鏡所見の改善が認められていない被験者がプラセボ群に多数存在（Mayo スコア改善例のうち、内視鏡所見サブスコアが 2 点以上の被験者は、本薬群 20.0%（13/65 例）に対し、プラセボ群 37.9%（11/29 例））したため、臨床的意義を説明する観点からも「内視鏡所見サブスコアが 1 点以下」を加えて、本薬の有効性を評価することとした。

機構は、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験）の結果を踏まえて計画した第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）の成績に基づき、本薬の有効性を評価することは可能と判断した。主要評価項目の変更についても、内視鏡所見サブスコアに関する規定が追加され、より厳しい達成基準となっており、特段の問題はないと判断した。

7.R.1.2 主要評価項目の結果について

申請者は、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験）及び第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）の結果について、以下のように説明している。

第 III 相試験（AJM300/CT2 試験）の結果を踏まえて計画（7.R.1.1 参照）した第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）において、主要評価項目である「初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率①」について、960 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた（表 39）。

また、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験）のデータを用いて第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）の主要評価項目である「初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率①」について解析した結果、表 44 のとおりであり、解析対象を FAS とした場合、国内第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）の対象である 5-ASA 製剤効果不十分又は不耐例とした場合のいずれにおいても、改善率①はプラセボ群に対して 960 mg 群で高い結果であった。第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）で得られた有効性の結果は、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験）の事後的な解析結果と同様の傾向が認められたことから、本薬の有効性は再現性をもって示された。

表 44 第 III 相試験における初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率①の比較

	AJM300/CT2 試験				AJM300/CT3 試験	
	FAS		5-ASA 製剤 効果不十分・不耐		FAS	
	プラセボ群 (59 例)	960 mg 群 (106 例)	プラセボ群 (55 例)	960 mg 群 (95 例)	プラセボ群 (101 例)	960 mg 群 (102 例)
改善率% (例数)	30.5 (18)	49.1 (52)	29.1 (16)	52.6 (50)	20.8 (21)	45.1 (46)
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]	18.5 [2.8, 32.4]		23.5 [7.1, 37.7]		24.3 [11.4, 36.1]	

以上の成績を考慮すると、5-ASA 製剤による治療を行っても効果不十分又は不耐である患者に対し、本薬の一貫した改善効果が示されたと考えられる。

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験) では、主要評価項目について、960 mg 群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかしながら、第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験) の結果を踏まえて計画した第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) では、主要評価項目について本薬群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められたこと、第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の当該結果は、事後的な解析ではあるものの第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験) のデータを用いて第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の対象集団及び主要評価項目で解析した結果と同様の傾向が認められ、本薬の有効性に再現性がある可能性が確認できたことから、5-ASA 製剤による治療で効果不十分又は不耐の中等症の UC 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。なお、本薬の適切な投与対象については、7.R.3 及び 7.R.4 で検討する。

7.R.1.3 主な副次評価項目の結果について

申請者は、第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) において、投与 8 週時の「Mayo スコアによる寛解率」 (Mayo スコアが 2 点以下かつすべてのサブスコアが 1 点以下の被験者の割合)、「粘膜治癒率」 (内視鏡所見サブスコアが 0 点の被験者の割合) 及び「血便消失率」 (血便サブスコアが 0 点の被験者の割合) は表 45 のとおりであり、いずれの評価項目もプラセボ群に比べて 960 mg 群で高い傾向が認められた。

表 45 第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の主な副次評価項目 (投与 8 週時) の結果

	プラセボ群 (101 例)	960 mg 群 (102 例)
Mayo スコアによる寛解率% (例数)	13.9 (14)	22.5 (23)
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]	8.7 [-2.0, 19.2]	
粘膜治癒率% (例数)	3.0 (3)	13.7 (14)
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]	10.8 [3.1, 19.0]	
血便消失率% (例数)	24.8 (25)	44.1 (45)
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]	19.4 [6.3, 31.5]	

機構は、第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の主な副次評価項目について、主要評価項目の結果と矛盾する傾向はないことを確認した。

7.R.1.4 患者背景別の有効性について

申請者は、第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) において、主な患者背景別の「初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率①」は表 46 のとおりであり、960 mg 群はプラセボ群に比べ概ね高い傾向が認められた。20 歳以上 30 歳未満の部分集団、5-ASA 製剤不耐の部分集団では、960 mg 群の結果がプラセボ群を下回ったが、それ以外の集団と比べて被験者背景に大きな違いはなく、例数が限られていることによる偶発的な可能性が考えられた。5-ASA 製剤不耐例はプラセボ群及び 960 mg 群でいずれも 10 例以下であり、群

間比較の結果から有効性を考察することは困難であったものの、960 mg 群に割り付けられた 7 例中 4 例では投与 8 週時にベースラインと比較して Mayo スコアの低下が認められており、5-ASA 製剤不耐例に対しても本薬が一定の効果を示すことは期待できると考える。

表 46 初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率①の部分集団解析 (AJM300/CT3 試験)

背景因子		プラセボ群 (101 例)	960 mg 群 (102 例)
性	男性	20.3 (12/59)	43.8 (28/64)
	女性	21.4 (9/42)	47.4 (18/38)
年齢 (歳)	16 以上 20 未満	50.0 (1/2)	—
	20 以上 30 未満	22.2 (4/18)	15.8 (3/19)
	30 以上 40 未満	13.6 (3/22)	47.4 (9/19)
	40 以上 50 未満	12.0 (3/25)	45.2 (14/31)
	50 以上 65 未満	35.7 (10/28)	55.0 (11/20)
	65 以上 75 未満	0 (0/6)	69.2 (9/13)
体重 (kg)	50 未満	7.7 (1/13)	33.3 (3/9)
	50 以上 60 未満	24.2 (8/33)	35.1 (13/37)
	60 以上 70 未満	18.2 (6/33)	51.7 (15/29)
	70 以上	27.3 (6/22)	55.6 (15/27)
罹病期間 (年)	1 未満	20.0 (3/15)	46.2 (6/13)
	1 以上 5 未満	22.7 (10/44)	44.7 (17/38)
	5 以上	19.0 (8/42)	45.1 (23/51)
ステロイド の効果不十分・不耐の別	効果不十分・不耐に非該当	21.1 (19/90)	46.3 (44/95)
	効果不十分・不耐に該当	18.2 (2/11)	28.6 (2/7)
5-ASA 製剤 (SASP 製剤を含む) の効果不十分・不耐の別	効果不十分	20.4 (19/93)	47.4 (45/95)
	不耐	25.0 (2/8)	14.3 (1/7)
原疾患の罹患部位による分類	全大腸炎型	21.1 (8/38)	35.9 (14/39)
	左側大腸炎型	18.4 (9/49)	54.2 (26/48)
	直腸炎型	28.6 (4/14)	40.0 (6/15)

改善率% (改善例数/評価例数)

機構は、第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) における患者背景別の結果について、症例数が少ない集団では十分な検討ができないことに留意する必要があるものの、臨床上、大きな問題となる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.1.5 8 週以降の有効性について

申請者は、第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の初回投与期 8 週以降の有効性について、以下のように説明している。

第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) において、主要評価は初回投与期 8 週時点としたものの、日常診療において 8 週時に一定の症状改善効果が認められた場合には、8 週以降も臨床的寛解や粘膜治癒等、病態が安定するまで継続投与する可能性があると考えたため、8 週以降に継続期を設定した。なお、本薬の潜在的な PML 発症リスク (7.R.2.4 参照) を考慮し、継続投与は最大 24 週までとした。

8 週以降の有効性については、0 週からの推移を確認する必要があると考えたこと、8 週時点で有効中止となるケースが考えられたこと等から、累積での有効率の評価を行った。初回投与期の Mayo スコアによる累積改善率①は、8 週時でプラセボ群 20.8% (21/101 例)、960 mg 群 45.1% (46/102 例)、24 週時でプラセボ群 22.8% (23/101 例)、960 mg 群 49.0% (50/102 例) であった。初回投与期の継続期では、粘膜治癒 (「内視鏡所見サブスコア」0 点) 又は血便消失 (「血便サブスコア」0 点) を達成した時点で投与を中止することと設定しており、960 mg 群では多くの被験者が投与 12 週までに粘膜治癒又は血便消失により投与を中止したが、それ以降も投与が必要な被験者も存在し、投与 24 週後に血便消失に至った被験者も 960 mg 群で 1 例認められた (表 47)。以上を踏まえると、本薬を患者の状態に応じて最大 24 週まで継続投与する意義はあるものと考ええる。

表 47 第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の初回投与期における有効中止例^{a)}の割合 (FAS)

評価時点	割合		累積の割合	
	プラセボ群 (101 例)	960 mg 群 (102 例)	プラセボ群 (101 例)	960 mg 群 (102 例)
8 週	3.5 (3/85)	15.4 (14/91)	3.0 (3/101)	13.7 (14/102)
12 週	32.0 (16/50)	65.4 (34/52)	18.8 (19/101)	47.1 (48/102)
16 週	40.0 (4/10)	0 (0/4)	22.8 (23/101)	47.1 (48/102)
20 週	0 (0/3)	0 (0/3)	22.8 (23/101)	47.1 (48/102)
24 週	33.3 (1/3)	50.0 (1/2)	23.8 (24/101)	48.0 (49/102)

割合% (中止例数/評価例数)

a) 粘膜治癒 (「内視鏡所見サブスコア」0 点) 又は血便消失 (「血便サブスコア」0 点) を達成した被験者

本薬は活動期 UC の症状が改善した時点で投与を終了するが、再燃時に繰り返し再投与することが想定されるため、再投与期を設定した。再投与期では、大腸内視鏡検査の実施を必須としておらず、血便消失 (「血便サブスコア」0 点) を達成した時点で投与を中止することと設定した。再投与期別の血便消失率の推移は表 48 のとおりであった。再投与期にはプラセボ群を設定しておらず、プラセボ群との比較はできないものの、再燃を繰り返し、本薬の再投与が必要となった被験者の一部で再度血便消失を達成したことは意義があるものと考ええる。

表 48 第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の再投与期別の血便消失率

評価時点	血便消失率		累積の血便消失率	
	再投与期 1 回目 (37 例)	再投与期 2 回目 (9 例)	再投与期 1 回目 (37 例)	再投与期 2 回目 (9 例)
8 週	51.4 (18/35)	25.0 (2/8)	51.4 (19/37)	22.2 (2/9)
12 週	0 (0/8)	25.0 (1/4)	51.4 (19/37)	33.3 (3/9)
16 週	16.7 (1/6)	0 (0/2)	54.1 (20/37)	33.3 (3/9)
20 週	20.0 (1/5)	0 (0/1)	56.8 (21/37)	33.3 (3/9)
24 週	25.0 (1/4)	0 (0/1)	59.5 (22/37)	33.3 (3/9)

消失率% (消失例数/評価例数)

機構は、第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の結果を踏まえると、投与 8 週までに改善は認められたものの粘膜治癒に至らなかった場合に本薬を継続投与すること、及び症状が改善し本薬の投与を終了した患者で再燃が認められた場合に 8 週間以上の間隔をおいて (7.R.5 参照) 本薬を再投与することは可能と考える。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4 の検討から、本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、製造販売後調査等において本薬の安全性情報を引き続き収集する必要があると考える。

7.R.2.1 プラセボと比較した本薬の安全性について

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明している。

中等症の UC 患者を対象とした臨床試験 4 試験 (AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) の併合解析における投与 8 週までの有害事象の発現状況は表 49 のとおりであった。有害事象の発現割合は 480 mg 群がプラセボ群と比較して高かったが、960 mg 群の発現割合はプラセボ群と同程度であった。副作用の発現割合は、480 mg 群及び 960 mg 群がプラセボ群と比較して若干高かった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1.3% (3/226 例: 発熱、頭痛、潰瘍性大腸炎、頭位性回転性めまい各 1 例〈重複あり〉)、480 mg 群 3.2% (1/31 例: 潰瘍性大腸炎)、960 mg 群 0.4% (1/259 例: 視神経脊髄炎) に認められ、プラセボ群の発熱及び頭痛 (同一の症例に発現)、960 mg 群の視神経脊髄炎は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.3%

(12/226 例：潰瘍性大腸炎 10 例、肝機能異常、嘔吐各 1 例)、480 mg 群 9.7% (3/3 例：潰瘍性大腸炎 3 例、胸痛 1 例〈重複あり〉)、960 mg 群 1.9% (5/259 例：潰瘍性大腸炎、視神経脊髄炎、悪心、関節痛、薬物過敏症各 1 例) に認められ、プラセボ群の肝機能異常、嘔吐、480 mg 群の潰瘍性大腸炎及び胸痛 (同一の症例に発現)、960 mg 群の視神経脊髄炎、悪心、関節痛、薬物過敏症は副作用とされた。投与 8 週までに本薬群全体で 2% 以上発現した有害事象の発現状況は表 49 のとおりであった。本薬群合計で 2% 以上に認められた副作用は、悪心 2.4% (7/290 例) (プラセボ群 0.4% 〈1/226 例〉、960 mg 群 2.7% 〈7/259 例〉) であった。

表 49 投与 8 週までの有害事象の発現状況
(AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験の併合解析)

	プラセボ群 (226 例)	480 mg 群 (31 例)	960 mg 群 (259 例)	本薬群合計 (290 例)
有害事象	42.5 (96)	67.7 (21)	40.9 (106)	43.8 (127)
副作用	11.9 (27)	16.1 (5)	18.5 (48)	18.3 (53)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1.3 (3)	3.2 (1)	0.4 (1)	0.7 (2)
重篤な副作用	0.4 (1)	3.2 (1)	0.4 (1)	0.7 (2)
投与中止に至った有害事象	5.3 (12)	9.7 (3)	1.9 (5)	2.8 (8)
投与中止に至った副作用	0.9 (2)	6.5 (2)	1.5 (4)	2.1 (6)
本薬群合計で 2% 以上に認められた有害事象				
上咽頭炎	11.9 (27)	22.6 (7)	8.9 (23)	10.3 (30)
悪心	0.9 (2)	3.2 (1)	3.1 (8)	3.1 (9)
頭痛	3.1 (7)	3.2 (1)	2.3 (6)	2.4 (7)
白血球数増加	0.4 (1)	3.2 (1)	2.3 (6)	2.4 (7)

発現割合% (例数) MedDRA Ver.23.1

初回投与期の 8 週以降 24 週までの安全性について、第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) における有害事象の発現状況は表 50 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の 960 mg 群に 1 例 (肛門膿瘍) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験) のプラセボ群に 1 例 (潰瘍性大腸炎)、第 III 相試験 (AJM300/CT3 試験) の 960 mg 群に 1 例 (異常感) 認められ、プラセボ群の潰瘍性大腸炎は副作用とされた。

表 50 初回投与期の投与 8 週以降の有害事象の発現状況 (AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験の併合解析)

	プラセボ群 (67 例)	960 mg 群 (83 例)
有害事象	23.9 (16)	25.3 (21)
副作用	11.9 (8)	9.6 (8)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	1.2 (1)
重篤な副作用	0	0
投与中止に至った有害事象	1.5 (1)	1.2 (1)
投与中止に至った副作用	1.5 (1)	0

発現割合% (例数)

機構は、投与 8 週までの安全性について、中等症の UC 患者を対象とした臨床試験 4 試験 (AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) において、プラセボ群と比較して、本薬群で臨床的に問題となる傾向は認められていないことを確認した。また、投与 8 週以降 24 週までの安全性について、第 III 相試験 (AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験) において、臨床的に問題となる事象は認められていないことを確認した。

7.R.2.2 再投与時の安全性について

申請者は、再投与期における安全性について、以下のように説明している。

第 III 相試験（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）の併合解析において、再投与期（各投与期最大 24 週）の有害事象及び副作用の発現状況は表 51 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、再投与期 1 回目に 2 例（悪心、潰瘍性大腸炎各 1 例）認められ、悪心は副作用とされた。

表 51 再投与期における有害事象の発現状況（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験の併合解析）

	再投与期 1 回目 (87 例)	再投与期 2 回目 (29 例)	再投与期 3 回目 (6 例)	再投与期 4 回目 (1 例)
有害事象	41.4 (36)	34.5 (10)	83.3 (5)	100 (1)
副作用	20.7 (18)	17.2 (5)	0	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2.3 (2)	0	0	0
投与中止に至った副作用	1.1 (1)	0	0	0
いずれかの再投与期で 2 例以上に認められた有害事象				
上咽頭炎	13.8 (12)	3.4 (1)	50.0 (3)	0
悪心	3.4 (3)	0	0	0
扁桃炎	2.3 (2)	0	0	0
感覚鈍麻	2.3 (2)	0	16.7 (1)	0
頭痛	2.3 (2)	0	0	0
咳喘息	2.3 (2)	0	0	0
上気道の炎症	2.3 (2)	6.9 (2)	0	0
嘔吐	2.3 (2)	0	0	0
いずれかの再投与期で 2%以上に認められた副作用				
上咽頭炎	5.7 (5)	0	0	0
悪心	3.4 (3)	0	0	0
嘔吐	2.3 (2)	0	0	0

発現割合% (例数) MedDRA Ver.23.1

また、再投与期において、発現時期別の有害事象の発現割合は表 52 のとおりであった。

表 52 再投与期における発現時期別の有害事象（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験の併合解析）

発現時期	再投与期 1 回目 (87 例)	再投与期 2 回目 (29 例)	再投与期 3 回目 (6 例)	再投与期 4 回目 (1 例)
2 週まで	11.5 (10/87)	10.3 (3/29)	33.3 (2/6)	100 (1/1)
3～4 週	18.6 (16/86)	10.7 (3/28)	16.7 (1/6)	0 (0/1)
5～6 週	10.7 (9/84)	14.3 (4/28)	0 (0/6)	0 (0/1)
7～8 週	8.5 (7/82)	7.4 (2/27)	16.7 (1/6)	0 (0/1)
9～12 週	2.4 (1/42)	11.8 (2/17)	25.0 (1/4)	0 (0/1)
13～16 週	15.8 (3/19)	14.3 (1/7)	33.3 (1/3)	100 (1/1)
17 週以降	18.8 (3/16)	25.0 (1/4)	33.3 (1/3)	0 (0/1)

発現割合% (例数)

機構は、再投与期における安全性について、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）において、再投与期 2 回目以降の被験者数は限られているものの、臨床的に問題となる事象は認められず、投与時期別の発現状況に大きな差異は認められていないことを確認した。

7.R.2.3 感染症について

申請者は、本薬は免疫抑制作用により感染症発現のリスクが想定されるため、感染症³⁸⁾の発現状況を検討し、以下のように説明している。

中等症の UC 患者を対象とした臨床試験 4 試験（AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）の併合解析における投与 8 週までの感染症に関連する事象の発現状況は表 53 のとおりであった。感染症、上気道感染症、消化器系の感染症及び日和見感染症の発現割合は、480 mg 群でプラセボ群と比較して高かったが、960 mg 群の発現割合はプラセボ群と同程度であった。感染症に関連する個々の有害事象については、480 mg 群の上咽頭炎及び胃腸炎の発現割合がプラセボ群と比較して高かったが、両事象とも 960 mg 群の発現割合はプラセボ群と同程度であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 53 投与 8 週までの感染症に関連する事象
(AJM300/ET2、AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 の併合解析)

	プラセボ群 (226 例)		480 mg 群 (31 例)		960 mg 群 (259 例)		本薬群合計 (290 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
感染症	15.0 (34)	3.5 (8)	29.0 (9)	3.2 (1)	16.2 (42)	2.3 (6)	17.6 (51)	2.4 (7)
上気道感染症	13.7 (31)	2.7 (6)	22.6 (7)	0	11.6 (30)	1.9 (5)	12.8 (37)	1.7 (5)
消化器系の感染症	0.4 (1)	0	6.5 (2)	0	0.8 (2)	0	1.4 (4)	0
日和見感染症	0	0	3.2 (1)	3.2 (1)	0	0	0.3 (1)	0.3 (1)
いずれかの群で 2 例以上に認められた事象								
上咽頭炎	11.9 (27)	2.2 (5)	22.6 (7)	0	8.9 (23)	1.9 (5)	10.3 (30)	1.7 (5)
インフルエンザ	0.9 (2)	0.4 (1)	0	0	1.2 (3)	0.4 (1)	1.0 (3)	0.3 (1)
胃腸炎	0.4 (1)	0	6.5 (2)	0	0.8 (2)	0	1.4 (4)	0
結膜炎	0	0	0	0	1.5 (4)	0	1.4 (4)	0
咽頭炎	0.9 (2)	0	0	0	0.4 (1)	0	0.3 (1)	0
気管支炎	0	0	0	0	0.8 (2)	0	0.7 (2)	0

発現割合% (例数) MedDRA Ver.23.1

初回投与期の 8 週以降 24 週までの安全性について、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）における感染症に関する事象の発現状況は表 54 のとおりであり、960 mg 群とプラセボ群とで発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 54 初回投与期の投与 8 週以降の感染症に関連する事象（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験の併合解析）

	プラセボ群 (67 例)		960 mg 群 (83 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
感染症	13.4 (9)	4.5 (3)	15.7 (13)	4.8 (4)
上気道感染症	9.0 (6)	3.0 (2)	9.6 (8)	3.6 (3)
消化器系の感染症	1.5 (1)	0	2.4 (2)	1.2 (1)
日和見感染症	0	0	1.2 (1)	0

発現割合% (例数)

また、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）の併合解析における再投与期の感染症に関連する有害事象の発現状況は表 55 のとおりであった。再投与期 3 回目及び 4 回目では有害事象の発現割合が高かったものの、例数が限られており、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

³⁸⁾ 以下のように定義して集計した。

感染症：「器官別大分類が感染症および寄生虫症」

上気道感染症：「器官別大分類が感染症および寄生虫症」かつ【「高位用語が上気道感染あるいは上気道感染（他に分類されない）」あるいは「基本語が気管支炎 or インフルエンザ」】

消化器系の感染症：【「器官別大分類が感染症及び寄生虫症」かつ「高位用語が腹部および消化管感染」】あるいは【「器官別大分類が胃腸障害」かつ「高位グループ用語が消化管感染」】

日和見感染症：【「MedDRA 標準検索式が日和見感染」かつスコープが狭域 (term_scope=2)】となる基本語 (term_level=4) の場合は基本語コードと、term_level=5 の場合は下層語コードとマッチングを行って抽出)

表 55 再投与期における有害事象の発現状況（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験の併合解析）

	再投与期 1 回目 (87 例)		再投与期 2 回目 (29 例)		再投与期 3 回目 (6 例)		再投与期 4 回目 (1 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
感染症	21.8 (19)	10.3 (9)	10.3 (3)	0	50.0 (3)	0	100 (1)	0
上気道感染症	18.4 (16)	8.0 (7)	6.9 (2)	0	50.0 (3)	0	100 (1)	0
消化器系の感染症	1.1 (1)	1.1 (1)	0	0	0	0	0	0
日和見感染症	0	0	0	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

以上より、感染症に関連する有害事象及び副作用について、臨床上的大きな懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

感染症の発現状況について、中等症の UC 患者を対象とした臨床試験 4 試験（AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）において、本薬群はプラセボ群と比較し臨床的に問題となるような大きな違いはないことを確認した。しかしながら、本薬の $\alpha 4$ 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あることから、添付文書等で感染症について注意喚起する必要がある。

7.R.2.4 進行性多巣性白質脳症（PML）について

申請者は、本薬の PML 発症リスクについて、以下のように説明している。

本薬と同様に $\alpha 4$ インテグリンに対する阻害作用を有する、抗ヒト $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体であるナタリズマブでは、PML 発症リスクを伴うことが課題となっており、本薬は潜在的に PML 発症リスクを有している可能性が否定できないと考えられる。ナタリズマブ投与による PML 発症リスクに関しては、投与期間、免疫調節剤との併用、JC ウイルスの 3 つのリスク因子があるが、中でも継続投与期間（特に 2 年間を超える治療）が最も重要と考えられている。免疫調節剤投与歴や抗 JC ウイルス抗体判定によらず、ナタリズマブの継続投与期間が 8 カ月未満であれば PML 発症は 1 例も報告されていないことを考慮すると、本薬の継続投与期間を最大 6 カ月に限定すれば、PML の潜在的なリスクを十分に最小化できると考えられる。したがって、本薬の第 III 相試験（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）においては、本薬の継続投与期間を最大 24 週と設定した。

中等症の UC 患者を対象とした臨床試験 4 試験（AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）において、本薬 960 mg を投与された被験者は合計 259 例であった。このうち、20 年 月時点での累積投与期間（平均値±標準偏差）は 90.6 ± 72.6 日であり、累積投与期間の最大値は 490 日（70 週）であった。神経症状に関連する有害事象として、第 III 相試験（AJM300/CT2 試験）の初回投与期 8 週までに視神経脊髄炎 1 例、第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）の非投与期に失神及びジスキネジア各 1 例が認められたが、PML は認められなかった。これまで実施されたいずれの臨床試験においても、本薬投与中に PML の報告はなく、第 II 相試験（AJM300/CT2 試験）の投与終了後 2 年間の追跡調査においても、20 年 月時点までに PML は報告されていない。また、本薬の主な対象となる 5-ASA 製剤効果不十分な患者では、本薬により症状が改善した後は、経口又は局所の 5-ASA 製剤で維持療法が施行されると想定され、再燃により再び本薬を投与する場合は、少なくとも 8 週間の休薬期間をおくこと（7.R.5）、本薬は維持療法には用いず、活動期の治療に特化した薬剤とすることが妥当と考えられる。

以上、本薬の PML リスクは、医薬品リスク管理計画の中の「重要な潜在的リスク」に設定し、添付文

書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項へ記載して注意喚起を行う。

機構は、これまでに実施された UC 患者を対象とした本薬の臨床試験において、本薬投与後に PML を発症した被験者は認められていないことを確認した。一方で、PML の発症は非常に稀と想定されることを考慮すると臨床試験で検討された症例数は限られており、ナタリズマブと同様の作用機序をもつ本薬が PML 発症リスクを上昇させる可能性は否定できないことから、添付文書において PML 発症リスクに関する注意喚起等を行うとの申請者の説明は妥当と考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、UC 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

中等症の UC 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なるが、効果不十分な場合はステロイド治療にて寛解導入が行われる。ステロイド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タクロリムス、生物学的製剤、JAK 阻害剤等が選択される。しかしながら、それぞれの治療法には、副作用、投与管理の煩雑性、二次無効による将来の治療選択肢の枯渇を伴う等の問題もあり、5-ASA 製剤による治療で効果不十分又は不耐となった場合に対する治療選択肢は十分とは言えない。本薬は、既存治療とは異なる作用機序を有する経口低分子薬であり、5-ASA 製剤による治療で効果不十分又は不耐の場合に、副作用によりステロイドが使用できない患者や、ステロイドの使用を避け早期の段階でタクロリムスや生物学的製剤等を使用していた患者にも使用できる新たな治療選択肢として位置付けられると考える。

機構は、本薬は 5-ASA 製剤による治療で効果不十分又は不耐の中等症 UC 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 効能・効果について

第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）において、5-ASA 製剤による治療で効果不十分又は不耐の中等症 UC 患者に対する本薬の有効性は示された（7.R.1 参照）。また、UC 患者を対象とした臨床試験において、本薬の安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。

機構は、既承認の UC 治療薬における効能・効果の記載等も踏まえ、本薬の効能・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）」と記載整備し、過去の治療において、5-ASA 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旨、維持療法のために投与しない旨を効能・効果に関連する注意として注意喚起することが適切と考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験（AJM300/CP4 試験）において、本薬 240～960 mg を 1 日 3 回投与したときの忍容性は良好であったこと、薬力学的指標と考えられるリンパ球数の増加は 480 mg 以上の用量で頭打ちになることが示唆されたこと等から、第 II 相試験（AJM300/ET2 試験）の用法・用量は、480 mg を 1 日 3 回 8 週間投与と設定した。その結果、主要評価項目である Mayo スコアの変化量について、480 mg 群とプラセボ群との間に差が認められなかった。第 II 相試験（AJM300/ET2 試験）の結

果や、第Ⅰ相反復投与試験（AJM300/CP4 試験）において、トラフ時点でのリンパ球数変化率は、プラセボ群に対して 960 mg 群でのみ高値を示していたこと等を踏まえ、第Ⅱ相試験（AJM300/ET3 試験）の用法・用量は、960 mg を 1 日 3 回 8 週間投与と設定した。その結果、主要評価項目である Mayo スコアによる改善率について、960 mg 群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。以上の結果を踏まえ、UC に対する至適用量は 960 mg の 1 日 3 回投与と考えた。

5-ASA 製剤効果不十分又は不耐の中等症 UC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（AJM300/CT3 試験）では、主要評価項目である初回投与期 8 週時の Mayo スコアによる改善率①について、プラセボ群に対する本薬 960 mg 1 日 3 回投与の優越性が検証され（表 39）、安全性は許容可能であった（7.R.2.1 参照）。

以上より、申請用法・用量を本薬 960 mg を 1 日 3 回経口投与することと設定した。

第Ⅲ相試験（AJM300/CT3 試験）において、PML 発症リスクを考慮し継続投与期間は最大 24 週までとし、粘膜治癒（「内視鏡所見サブスコア」が 0 点）又は血便消失（「血便サブスコア」が 0 点）に達した時点で投与を中止することとした。その結果、本薬の継続投与により、投与 8 週以降に改善が認められる症例が確認され（表 47）、安全性は許容可能であった（7.R.2.2 参照）。また、第Ⅲ相試験（AJM300/CT3 試験）では、再燃時に本薬による追加治療が必要と判断された場合には、休薬期間において本薬の再投与を行うことを可とした。休薬期間は、類薬であるナタリズマブ投与患者では、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 カ月間を要するとの報告を踏まえ、8 週以上と設定した。本薬を再投与した場合にも、血便消失率の改善傾向が確認され（表 48）、安全性は許容可能であった（7.R.2.2 参照）。

以上より、本薬の継続投与は最大 6 カ月までとし、臨床的寛解又は粘膜治癒が認められた場合は投与を中止する旨、本薬による治療を再度行う場合は少なくとも 8 週間の休薬期間をおく旨を添付文書の用法・用量に関連する注意において注意喚起することとした。

機構は以下のように考える。

本薬の用法・用量を第Ⅲ相試験（AJM300/CT3 試験）に準じて、本薬 960 mg を 1 日 3 回経口投与と設定することは妥当である。また、本薬の投与期間や、再投与を行う場合の休薬期間に関する規定については、第Ⅲ相試験（AJM300/CT3 試験）に準じて設定することが適切である。

7.R.6 既存の UC 治療薬との併用について

申請者は、本薬と既存の UC 治療薬との併用について以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（AJM300/CT3 試験）において、プレドニゾロン換算で 40 mg/日以下の経口ステロイドの併用は可能と設定していた。一方、免疫抑制剤の併用は禁止し、また、「著しい免疫抑制状態の患者」を除外するために、免疫抑制剤の安全性モニタリング指標として白血球数が用いられていることを参考に、白血球数 3000/ μ L 以下を除外基準に加えた。これらの基準を設定して臨床試験を実施した結果、本薬投与例において 20 年 月時点で PML の発現例は認められていない。

本薬による導入治療後の維持療法は、本邦の治療指針に則り、主として 5-ASA 製剤を継続使用することが考えられる。一方、5-ASA 不耐例に対する維持療法においてはアザチオプリン等が重要な選択肢とされている。これらの薬剤は効果発現に 3～4 カ月の期間を要することがあるため、導入療法の途中の時点から開始される場合や、導入療法前から投与される場合があり、導入治療薬との併用が必要となる。

アザチオプリン等の免疫抑制剤を使用中の患者に本薬を併用することについて、アザチオプリンは白血球数 3000/ mm^3 以下の患者は禁忌とされていることを踏まえ、高度の免疫抑制状態にないことを確認

した上で、PMLを示唆する兆候・症状に十分注意するのであれば、併用は可能と考える。また、抗ヒト $\alpha\beta 7$ インテグリンモノクローナル抗体であるベドリズマブは腸管選択的な作用が示唆されており、理論上PMLリスクが低いと考えられることから、本薬とベドリズマブとの併用により安全性の懸念が高まる明確なエビデンスはなく、併用は可能と考える。

以上より、免疫抑制剤使用中の患者においては、本薬の併用は高度の免疫抑制状態にないことを確認した上で開始するよう注意喚起する。一方で、本薬投与開始時又は本薬投与中に新たに免疫抑制剤の併用を開始することは、過度の免疫抑制が引き起こされる可能性があり、PMLの発症リスクが否定できないことから、避けるべきと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験において、本薬と他の免疫抑制剤との併用経験はなく、併用による感染症やPMLの発症リスクの上昇が否定できない。したがって、本薬と他の免疫抑制剤（アザチオプリン、タクロリムス、JAK阻害剤、生物学的製剤等）との併用を避けるよう注意喚起することが適切である。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表56のような特定使用成績調査を計画している。

表56 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の有効性及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	UC患者
予定症例数	300例
観察期間	1クール ^{a)} 又は2クール ^{b)} 観察する。 3クール目又は別の治療へ切り替える際はその時点をもって観察を終了する。
主な調査項目	安全性評価：有害事象、副作用、重篤・未知の副作用の症状、発現頻度、症状の程度 有効性評価：臨床症状の変化等

- a) 1クール：投与1回目（初回投与）の投与期間終了後、1年間（52週）の追跡調査期間を設定する。1年間の追跡調査期間終了までに再投与（投与2回目）が行われない場合は1年間の追跡調査期間をもって終了する。
- b) 2クール：投与1回目（初回投与）の投与期間終了後、1年間（52週）の追跡調査期間中に再投与（投与2回目）が実施された場合は、投与2回目の投与期間終了後、1年間の追跡調査期間を設定する。なお、2クール目の1年間の追跡調査期間中に再投与（投与3回目）が実施される場合はそれをもって追跡調査期間を終了する。

機構は、6.Rにおける検討を踏まえ、製造販売後調査において、以下の情報についても収集する必要があると考える。

- OATP1B1及びOATP1B3を阻害する薬剤を併用した場合の安全性
- 肝機能障害を有する患者、胆汁うっ滞を伴う患者における安全性

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.1-4において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師が内容を確認していないデータを一部含む症例報告書を用いて総括報告書を作成していた。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分な中等症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は経口投与が可能な $\alpha 4$ インテグリン阻害薬であり、UC に対する新たな治療の選択肢を提供するものであることから、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年2月8日

• 申請品目

[販 売 名] カログラ錠 120 mg
[一 般 名] カロテグラストメチル
[申 請 者] EA ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、以下のような意見が出され、審査報告(1)に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- 本薬の臨床試験において PML は報告されていないものの、一旦発症すれば生命予後に関わる疾患であることから、PML 発症リスクを考慮して、投与期間の制限や他の免疫抑制剤との併用を避ける旨の注意喚起を行うことは重要と考える。
- 感染症について、本薬の作用機序を踏まえて添付文書等で注意喚起することは妥当と考える。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[効能・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）

[効能・効果に関連する注意]

- 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。
- 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。

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・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。

[用法・用量に関連する注意]

- 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。
- 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表57に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表58及び表59に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表57 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 ・感染症 ・生殖発生毒性	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 58 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（表 59） ・製造販売後臨床試験^{a)}	・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

a) 本剤の承認取得後に第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて実施。本薬投与終了後の既存療法への移行状況及び再燃状況、本薬投与終了後 2 年間における PML 発現状況を検討する。

表 59 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の有効性及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	UC 患者
予定症例数	安全性解析対象症例として 300 例
観察期間	1 クール ^{a)} 又は 2 クール ^{b)}
主な調査項目	患者背景、UC 治療薬以外の併用薬（薬剤名、投与目的）、本薬の投与状況、継続理由、投与終了理由、有効性（部分的 Mayo スコア、服薬状況、大腸内視鏡検査等）、UC の併用療法の実施状況、有害事象、追跡調査期間における中枢神経系症状の発現状況、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp を阻害する薬剤を併用した場合の安全性、肝機能障害を有する患者、胆汁うっ滞を伴う患者における安全性

a) 1 クール：投与 1 回目（初回投与）の投与期間終了後、1 年間（52 週）の追跡調査期間を設定する。1 年間の追跡調査期間終了までに本薬による再治療（投与 2 回目）が行われない場合は 1 年間の追跡調査期間をもって終了する。

b) 2 クール：投与 1 回目（初回投与）の投与期間終了後、1 年間（52 週）の追跡調査期間中に本薬による再治療（投与 2 回目）が実施された場合は、投与 2 回目の投与期間終了後、1 年間の追跡調査期間を設定する。追跡調査期間中に本薬による再治療（投与 3 回目）が実施される場合は、投与 2 回目の終了から最長 52 週まで観察する。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・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）

[用法・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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CES	Carboxyl esterase	カルボキシルエステラーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ED ₅₀	Half maximal effective dose	50%有効用量
Efflux ratio	—	吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
f _{u, b}	—	血中タンパク非結合型分率
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-RAD	HPLC-radioactivity detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICAM-1	Inter-cellular adhesion molecule 1	細胞間接着分子－1
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
K _i	—	阻害定数
K _m	—	ミカエリス・メンテン定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	—
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLC-PK1 細胞	—	ブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞
M1	Metabolite 1	本薬の N-脱メチル体
M2	Metabolite 2	M1 のエステル加水分解体
MAdCAM-1	Mucosal vascular addressin cell-adhesion molecule-1	粘膜アドレシン細胞接着分子－1
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版

MDCK-II 細胞	Martin-Darby canine kidney-II cell	イヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCK-II 細胞
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
Net ER	—	非発現細胞の Efflux ratio で補正した発現細胞の Efflux ratio
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
O ₂ ⁻	Superoxide anion	スーパーオキシドアニオン
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	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
P _{app} A→B	—	頂側膜 (Apical) 側から基底膜 (Basolateral) 側への見かけの透過係数
P _{app} B→A	—	基底膜 (Basolateral) 側から頂側膜 (Apical) 側への見かけの透過係数
PEG	Polyethylene glycol 400	ポリエチレングリコール 400
PG	Propylene glycol	プロピレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PTP	Press through packaging	—
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
ΔQTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
SASP	Salazosulfapyridine	サラゾスルファピリジン
SCID	Severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全
SD	Sprague Dawley	—
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UDP	Uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1	血管細胞接着分子-1
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ステロイド	—	副腎皮質ホルモン製剤
ナタリズマブ	—	ナタリズマブ (遺伝子組換え)
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
ベドリズマブ	—	ベドリズマブ (遺伝子組換え)
本薬	—	カロテグラストメチル
薬物相互作用 ガイドライン	—	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」(平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号)