カログラ錠１２０ｍｇ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ＥＡファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ＥＡファーマ株式会社

目　次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　開発の経緯 5
1.5.3　本剤の特徴及び有用性 16
1.5.4　臨床上の位置づけ 17
1.5.5　引用文献 20

略号一覧

略号	内容
AJM300	カロテグラストメチル
5-ASA	5-アミノサリチル酸
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
CES	カルボキシルエステラーゼ
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
HCA2969	AJM300 の活性代謝物
hERG	human-Ether-a-go-go Related Gene
HSTCL	肝脾 T 細胞リンパ腫
IBD	炎症性腸疾患
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IL	インターロイキン
MAdCAM-1	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1
OATP	アニオントランスポーターポリペプチド
PML	進行性多巣性白質脳症
SASP	サラゾスルファピリジン
TNF	腫瘍壊死因子
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

カロテグラストメチル（治験成分記号: AJM300）は、α4 インテグリン阻害薬として味の素製薬株式会社（現 EA ファーマ株式会社）によって創製された新規低分子化合物である。同薬剤クラスは抗体製剤のみで構成されているのに対し、本剤は経口投与可能な錠剤である点を特徴とする。

炎症反応では、リンパ球などの炎症性細胞が血液中から血管外へ遊走し、炎症部位に過剰に集積する。その一連の過程において、炎症性細胞と血管内皮細胞との接着反応が重要な役割を担っており、この細胞間接着にインテグリンと細胞接着分子との結合が関与している。インテグリンはα鎖とβ鎖の 2 つのサブユニットから成るヘテロダイマーを構成している。中でも、α4 インテグリンは好中球を除く全ての白血球の表面に発現しており、α4β1 インテグリンと血管内皮細胞表面に発現している細胞接着分子 Vascular Cell Adhesion Molecule-1（VCAM-1）との結合、そして α4β7 インテグリンと細胞接着分子 Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1（MAdCAM-1）との結合が生体内の炎症反応に重要であることが知られている。

潰瘍性大腸炎とクローン病に大別される炎症性腸疾患（Inflammatory bowel disease; IBD）では、患者の消化管粘膜の病変部位で VCAM-1 及び MAdCAM-1 の発現が亢進し、炎症性細胞の過度な浸潤が認められる。近年、このような細胞接着分子を標的とする薬剤が炎症性疾患や自己免疫疾患の治療において有望視されており、現にヒト化抗 α4 インテグリンモノクローナル抗体製剤（ナタリズマブ）が多発性硬化症及びクローン病に（後者は米国のみ承認）、またヒト化抗 α4β7 インテグリンモノクローナル抗体製剤（ベドリズマブ）が潰瘍性大腸炎及びクローン病に対する治療薬として臨床使用されている[1),2),3)]。しかし、経口投与可能な α4 インテグリン阻害薬として臨床使用可能なものは国内外ともに存在しない。

カロテグラストメチルは、α4 インテグリン阻害活性を有する新規低分子化合物である HCA2969 の経口吸収性を向上させる目的で設計されたエステル型プロドラッグである。カロテグラストメチルが生体内で代謝されて生成される HCA2969 が、活性代謝物として α4β1 インテグリン及び α4β7 インテグリンの両機能を阻害することにより[4)]、炎症性細胞の血管外遊走に先立つ血管内皮細胞への接着反応を抑制し、抗炎症作用を発揮することが示唆されている。

今回、潰瘍性大腸炎の寛解導入治療における有効性及び安全性が確認されたため、潰瘍性大腸炎治療薬として本剤の製造販売承認申請を行う。

1.5.1.2 潰瘍性大腸炎の病態及び患者数

潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症であり、本邦では指定難病の対象とされている。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因が考えられている。代表的な自覚症状は、血便、粘血便、下痢、あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。病態分類として、病変の拡がりによる病型分類（全大腸炎・左側大腸炎・直腸炎・右側あるいは区域性大腸炎）、臨床的重症度による分類（重症・中等症・軽症）、病期の分類（活動期・寛解期）と臨床経過による分類（再燃寛

解型・慢性持続型・急性劇症型・初回発作型）などがあり、多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。また、長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。発癌には罹患期間と罹患範囲が関係し、7～8 年以上経過した全大腸炎型のリスクが高い。

わが国の罹患率や有病率は欧米に比べて低率ではあるが、患者数は 1976 年に 965 人と報告されて以降、特定疾患医療受給者証所持者数の推移をみると毎年増加の一途を辿っており、平成 26 年末には 170,781 人が登録されている。発症年齢のピークは男性で 20～24 歳、女性で 25～29 歳にみられるが、若年者から高齢者まで発症する。男女比は 1：1 で性差はみられていない。

1.5.1.3　潰瘍性大腸炎治療の現状と課題

本疾患の治療としては、薬物療法を主体として病変範囲と重症度に応じた薬剤・用法が選択されるが、重症例や薬物療法に対する無効例については手術も考慮される。また、寛解導入後も再燃を予防するために寛解維持治療が行われる。本邦では、厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班において「潰瘍性大腸炎治療指針」が作成され[5]、これに則った治療が行われている。

活動期の寛解導入治療において、軽症から中等症の患者には経口 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤が第一選択薬として広く使用されている。中等症で炎症反応や症状が強く、5-ASA 製剤では効果不十分となった場合には、軽症の治療に加えて、経口ステロイド製剤による寛解導入が行われる。5-ASA の注腸剤や坐剤を併用すると効果の増強が期待でき、左側大腸の炎症が強い場合にはステロイド注腸剤や坐剤が有効な場合がある。また、ステロイド効果不十分やステロイド依存といった難治例の中等症には、血球成分除去療法やタクロリムスの経口投与、抗 TNFα 抗体製剤（インフリキシマブ点滴静注、アダリムマブ皮下注射、ゴリムマブ皮下注射）、さらにはトファシチニブ経口投与やベドリズマブ点滴静注、ウステキヌマブ点滴静注が推奨される（重症例にはさらにシクロスポリン持続静注療法も選択できる）。

しかし、ステロイド剤では易感染、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、精神症状、満月様顔貌（ムーンフェイス）などの副作用が知られ、長期使用には注意を要する[6),7)]。血球成分除去療法では患者の肉体的負担や時間的拘束が大きいと言われている。また、タクロリムス経口投与では感染症以外にも腎機能障害や膵機能障害といった深刻な副作用が報告されているだけでなく[8)]、入院やそれに準じた管理下での煩雑なトラフ値管理が必要となる。ヤヌスキナーゼ阻害剤であるトファシチニブはサイトカインのシグナル伝達を広く阻害することから、強い免疫抑制作用を持つ。結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、トファシチニブとの関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている[9)]。そのため、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用する必要がある。タクロリムスもトファシチニブも経口剤でありながら患者や医療スタッフの負担が大きい。さらに、抗 TNFα 抗体製剤では結核や敗血症を含む重篤な感染症だけでなく、悪性腫瘍の一種である肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL）といった致死性の副作用や、infusion reaction や遅発性過敏症が発現する事が知られている。また、投与した患者の最大約 70%の患者で効果の消失が認められるとの報告があり、その要因の一つである二次無効は大きな問題となっている[10),11),12)]。抗 α4β7 インテグリン抗体製剤であるベドリズマブでは高い安全性が報告されているが、上記の生物学的製剤特有の課題は

残したままである[13]。最近、臨床使用可能となったIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤であるウステキヌマブでは感染のリスクを増大させ、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性が報告されており、ウステキヌマブとの関連性は明らかではないものの悪性腫瘍の発現も報告されている[14]。

このように、潰瘍性大腸炎の難治例を対象とする治療選択肢は急速に充足しつつあるものの、強い副作用、投与や管理の煩雑性、二次無効による将来の治療選択肢の枯渇といった課題は解決されていない。また、潰瘍性大腸炎の患者1人ひとりの生涯にわたって病勢をコントロールしていく必要性に鑑みると、難治例に移行させないための治療こそ重要と考えられるが、その非難治例に対する治療選択肢は世界的に十分とは言えない。現行治療で効果不十分又は不耐になった場合に、これまでのものとは異なる新しい作用メカニズムを有する薬剤、しかも経口投与可能な製剤に対する臨床現場からの要望は強く、カロテグラストメチルの臨床使用が期待されている。

1.5.2 開発の経緯

カロテグラストメチルの臨床試験は20[redacted]年に開始された。[redacted]一方で、[redacted]

一方、カロテグラストメチルと同じ作用メカニズムを有する抗体製剤ナタリズマブにおいて、進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML）という副作用が2005年に報告された[15),16),17),18),19)]。PMLは多発性の脱髄病巣をきたす非常に稀な脳の疾患であり、大多数が進行性経過・致死的転帰をたどり、予後不良とされている。何らかの理由で免疫能不全状態が起こった時に、潜伏感染していたJCウイルスが再活性化して発症する。現在、ナタリズマブは厳格なリスク管理計画に基づき、特別な流通管理プログラム下で臨床使用が認められている。2017年8月31日時点、全世界で174,400人の患者（主に多発性硬化症患者）にナタリズマブは投与され、PML発症率は4.22/1,000である。ナタリズマブ投与によるPML発症リスクに関しては3つのリスク・ファクターが既に特定されているが、中でもナタリズマブの継続投与期間（特に2年を超える治療）が最も重要と考えられている[20),21),22)]。ナタリズマブの投与期間1年以内のPML発症率は0.05/1,000（2017年8月31日時点）と低値であること、また免疫抑制剤投与経験や抗JCウイルス抗体判定に依らず、ナタリズマブの継続投与期間が8ヵ月未満であればPML発症は一例も報告されていないことを考慮すると、カロテグラストメチルを潰瘍性大腸炎の活動期治療に限定して使用するのであれば、潜在的PMLリスクを十分に最小化できると考えた。

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と「[redacted]相談（オーファン以外）」、引き続き平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に「[redacted]相談（オーファン以外）」を実施した結果、以下に示す開発方針を決定した。

・[redacted]をすること

・[redacted]として実施すること

さらに、第III相試験成績及びその他の臨床試験成績に基づき、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に「[redacted]相談（オーファン以外）」を実施した上で、潰瘍性大腸炎に係る製造販売承認申請を行うに至る。

潰瘍性大腸炎を対象とした開発に限定した本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。2015 年 3 月以降、キッセイ薬品工業株式会社と共同開発をしている。

資料項目	試験区分	試験種	地域	EA社	キッセイ社	2002 H.14	2003 H.15	2004 H.16	2005 H.17	2006 H.18	2007 H.19	2008 H.20	2009 H.21	2010 H.22	2011 H.23	2012 H.24	2013 H.25	2014 H.26	2015 H.27	2016 H.28	2017 H.29	2013 H.30	2019 H.31/R.1	2020 R.2	2021 R.3	2022 R.4	2023 R.5
第3部	原薬	規格及び試験方法	日本																								
		安定性	日本																								
	製剤	規格及び試験方法	日本																								
		安定性	日本																								
第4部	薬理試験	効力を裏付ける試験	日本																								
		副次的薬理試験	日本																								
		安全性薬理試験	日本																								
	薬物動態試験	吸収	日本																								
		分布	日本																								
		代謝	日本																								
		排泄	日本																								
	安全性試験	単回投与毒性試験	日本																								
		反復投与毒性試験	日本																								
		遺伝毒性試験	日本																								
		生殖発生毒性試験	日本																								
		がん原性試験	日本																								
		その他毒性試験	日本																								
第5部	臨床試験	ヒト生体試料を用いた薬物動態	日本																								
		第Ⅰ相	日本																								
		第Ⅱ相	日本																								
		第Ⅲ相	日本																								

参考資料

図 1.5-1　開発の経緯

1.5.2.1　非臨床試験

(1)　品質に関する試験

カロテグラストメチルは、化学名が 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、分子式が $C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_5$、分子量 569.44 の低分子化合物である。安定性試験成績から、原薬としてのカロテグラストメチルの貯法は遮光、密閉、室温保存とし、リテスト期間は[redacted]箇月としている。

さらに、製剤は 1 錠中にカロテグラストメチル 120 mg を含有する、白色又は帯黄白色～帯黄緑白色のフィルムコーティング錠である。長期保存試験 48 箇月間及び加速試験 6 箇月間の結果から[redacted]箇月安定であると推定され、有効期間を[redacted]箇月と設定している。なお、長期保存試験は[redacted]箇月（20[redacted]年[redacted]月保存終了）まで継続する。

(2)　薬理試験

カロテグラストメチルの活性代謝物である HCA2969 は、ヒト α4β1 インテグリン、ヒト α4β7 インテグリン及びマウス α4β7 インテグリンに対して同程度の親和性を有し、ヒト α4β1 インテグリン発現細胞と VCAM-1 への接着反応、及びヒト α4β7 インテグリン発現細胞と MAdCAM-1 への接着反応をそれぞれ濃度依存的に阻害した。その IC_{50} 値はそれぞれ 5.8±1.6 nmol/L、1.4±0.3 nmol/L であったのに対し、ヒト αLβ2 インテグリン発現細胞と ICAM-1 への接着反応に対する IC_{50} 値は 54,000±11,000 nmol/L であり、インテグリン選択性が認められた。さらに、その他の受容体、チャネル、トランスポーター及び酵素活性に対する作用は 1,000 nmol/L においても認められなかった。

小腸パイエル板への腸間膜リンパ節細胞のホーミングには、α4β7 インテグリンと MAdCAM-1 の結合を介する細胞接着反応が関与していることが知られている。マウス及びラットにカロテグラストメチルを経口投与したところ、ホーミングに対する阻害作用が用量依存的に認められた。また、それと同じ用量域において末梢血リンパ球数の上昇が認められた。IL-10 ノックアウトマウス由来 $CD4^+$ T 細胞移入による実験的腸炎モデルマウスにおいて、カロテグラストメチルを混餌にて経口投与したところ、用量依存的な抗炎症作用を示し、最高用量（1%混餌投与条件）での薬効は抗マウス α4 インテグリン抗体による効果と同程度であった。

中枢神経系、心血管系及び呼吸系への作用の検討で、ラットにカロテグラストメチルを経口投与した結果、300 mg/kg 以上で軽度な縮瞳が認められたが、30 及び 100 mg/kg では一般症状に影響は認められなかった。呼吸系に対しては 1000 mg/kg まで影響は認められなかった。心血管系に対して、カロテグラストメチルは 10^{-5} mol/L の濃度で hERG 電流を 32.4%抑制したが、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する影響、及び覚醒イヌにおける心血管系に対する影響は 1000 mg/kg でも認められなかった。HCA2969 は 10^{-5} mol/L の濃度まで hERG 電流に影響を与えず、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する影響も認められなかった。

(3)　吸収、分布、代謝、排泄の試験

カロテグラストメチルの標識体である ^{14}C-AJM300 をラット及びイヌに単回経口投与して検討した。HCA2969 の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、ラットでは 1～10 mg/kg、イヌでは 0.3～3 mg/kg の範囲で投与量にほぼ比例して増加し、消失半減期はラッ

トでは 1～3 mg/kg、イヌでは 0.3～3 mg/kg の範囲でほぼ一定であった。カロテグラストメチルを経口投与時の HCA2969 のバイオアベイラビリティは、ラットで 11.7%～20.1%、イヌで 32.8%～43.8%であった。組織中放射能濃度は投与後 30 分から 1 時間で最高濃度となった後、血漿中放射能濃度の低下とともに速やかに低下し、ラットでは投与後 72 時間には、大部分の組織中放射能濃度は検出限界未満に低下した。血漿蛋白結合率はカロテグラストメチルと HCA2969 で同様な値を示し、動物種による違いはあるものの 99%以上であった。

血漿中にはカロテグラストメチルの他、HCA2969、カロテグラストメチルの *N*-脱メチル体（HCA3053；M-I）、HCA3053 の加水分解体（HCA3047；M-II）及び HCA2969 のグルクロン酸抱合体（HCA2969-gluc）の 4 種類の代謝物が検出・同定され、AUC 比では HCA2969 が最も高かった。また、カロテグラストメチルの主排泄経路は、HCA2969 に加水分解された後、胆汁を介して糞中に排泄されるものと考えられた。

in vitro における代謝試験の結果、①肝ミクロソーム中のカルボキシルエステラーゼ（CES）がカロテグラストメチルから HCA2969 への水解に関与している、②カロテグラストメチルから HCA2969 への水解活性に対するチトクローム P450（CYP）の寄与は小さい、③カロテグラストメチルから M-I への代謝（*N*-脱メチル化）には、主に CYP1A1 及び 3A4 が関与している、④ヒト肝ミクロソームにおける AJM300 から HCA2969 及び M-I+M-II への代謝固有クリアランスの寄与率はおよそ 3: 1 である、⑤HCA2969 は CYP ではほとんど代謝されない、⑥HCA2969 から HCA2969-gluc への代謝には UGT1A3 が関与している、と考えられた。

さらに、平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号別添「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」に基づき、カロテグラストメチルの薬物相互作用に関する一連の非臨床試験を実施した結果、カロテグラストメチルは CYP3A4 を競合的かつ時間依存的に阻害すること、さらに HCA2969 は有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1 を濃度依存的に阻害することが示された。平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に書面にて独立行政法人医薬品医療機器総合機構と「[redacted]相談（オーファン以外）」を実施した結果、[redacted]、[redacted]することとした。

(4) 毒性試験

ラット及びイヌの単回投与毒性試験の結果、カロテグラストメチルの概略の致死量はそれぞれ 1000 mg/kg 超、800 mg/kg 超であった。さらに、ラットの 4 週間及び 26 週間、及びイヌの 4 週間、13 週間及び 39 週間の反復投与毒性試験において、カロテグラストメチルの薬理作用を反映したと考えられる所見は認められたものの、最高用量群においても明らかな毒性変化は認められず、ラット 26 週間及びイヌ 39 週間の無毒性量はそれぞれ 600 mg/kg/日超、1000 mg/kg/日超であった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験では、300 mg/kg まで胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。しかし、マウスを用いた胚・胎児発生試験ではカロテグラストメチルの薬理作用を反映したと考えられる催奇形性が、予備試験では 100 mg/kg 以上、本試験では 300 mg/kg 以上で認められた。

遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。ラットを用いた免疫毒性試験でも、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。

なお、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に書面にて独立行政法人医薬品医療機器総合機構と「[redacted]相談」を実施し、[redacted]ことを確認している。

また、代謝物の毒性の特徴づけに関しては、実施した反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験における少なくとも 1 種の動物において、十分になされていると判断した。不純物の安全性についても実施した毒性試験において評価されていると判断した。

1.5.2.2 臨床試験

カロテグラストメチルの製造販売承認申請の対象とする臨床試験パッケージを表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 臨床データパッケージ

試験区分 （試験番号）	試験 デザイン	試験の目的	対象	被験薬、対照薬 用法・用量	例 数	投与 期間
国内第 I 相試験 （AJM-101）	二重盲検	安全性 薬物動態 食事の影響	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：40、80、160、320 mg（80 mg はクロスオーバー） 対照薬（プラセボ）	32 例	単回（80 mg は合計 2 回）
国内第 I 相試験 （AJM-102）	二重盲検	安全性 薬物動態 薬力学	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：320 mg×3/日 対照薬（プラセボ）	12 例	合計 7 日
国内第 I 相試験 （AJM300/CP3）	二重盲検	安全性 薬物動態 食事の影響 薬力学	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：240、480、960 mg（クロスオーバー） 対照薬（プラセボ）	24 例	単回（合計 2 回）
国内第 I 相試験 （AJM300/CP4）	二重盲検	安全性 薬物動態 食事の影響	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：240、480、960 mg×3 回/日 対照薬（プラセボ）	23 例	合計 7 日
国内第 I 相試験 （AJM300/CP6）	二重盲検	薬力学（QT/QTc）、 薬物動態 安全性	健康成人男女（日本人）	被験薬（AJM300）：480、960 mg 対照薬（プラセボ） 陽性対照薬（モキシフロキサシン）：400 mg	48 例	単回（合計 4 回）
国内薬物相互作用試験 （AJM300/CP7）	非盲検	薬物動態 安全性	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：960 mg×3／日 被相互作用薬（ミダゾラム経口剤）：5 mg 被相互作用薬（プレドニゾロン）：5 mg 被相互作用薬（アトルバスタチン）：10 mg 被相互作用薬（ミダゾラム注射剤）：0.017 mg/kg	88 例	被験薬：14 日 被相互作用薬：単回（合計 5 回）
国内薬物相互作用試験 （AJM300/CP8）	非盲検	薬物動態 安全性	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：960 mg 相互作用薬（リファンピシン）：600 mg）	20 例	被験薬：単回 相互作用薬：単回（合計 2 回）
国内マスバランス試験 （AJM300-CP9）	非盲検	薬物動態 安全性	健康成人男性（日本人）	被験薬（^{14}C-AJM300 PEG 溶液、AJM300）：20 mL（AJM300 70 mg、放射能量は約 1 MBq）	18 例	単回

表 1.5-1　臨床データパッケージ（続き）

試験区分 （試験番号）	試験 デザイン	試験の目的	対象	被験薬、対照薬 用法・用量	例 数	投与 期間
国内臨床薬理試験 （AJM300-CP10）	非盲検	薬物動態 安全性	肝機能障害者及び肝機能正常者（日本人）	被験薬（AJM300）： 960 mg	14 例	単回
国内第 II 相試験 （AJM300/ET2）	二重盲検	有効性 安全性	活動期潰瘍性大腸炎患者（日本人）	被験薬（AJM300）： 480 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	46 例	8 週
国内第 II 相試験 （AJM300/ET3）	二重盲検	有効性 安全性	活動期潰瘍性大腸炎患者（日本人）	被験薬（AJM300）： 960 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	102 例	8 週
国内第 III 相試験 （AJM300/CT2）	二重盲検	有効性 安全性 薬物動態	活動期潰瘍性大腸炎患者（日本人）	被験薬（AJM300）： 960 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	165 例	初回投与期：8 週（最大 24 週） 再投与期：8 週（最大 24 週）
国内第 III 相試験 （AJM300/CT3）	二重盲検	有効性 安全性	活動期潰瘍性大腸炎患者（日本人）	被験薬（AJM300）： 960 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	203 例	初回投与期：8 週（最大 24 週） 再投与期：8 週（最大 24 週）
以下、参考資料						
[redacted]試験 （[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted] （[redacted]）	[redacted]（[redacted]）： [redacted]（[redacted]） [redacted]（[redacted]）： [redacted]（[redacted]）	[redacted] 例 [redacted] 例	[redacted] [redacted]（[redacted]）
[redacted]試験 （[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted] （[redacted]）	[redacted]（[redacted]）： [redacted] [redacted]（[redacted]）	[redacted] 例	[redacted] 週
[redacted]試験 （[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted] （[redacted]）	[redacted]（[redacted]）： [redacted] [redacted]（[redacted]）	[redacted] 例	[redacted] 週

（1）　第 I 相試験

カロテグラストメチルの開発においては、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回／反復経口投与試験を、低用量域（AJM-101 試験及び AJM-102 試験）と高用量域（AJM300/CP3 試験及び AJM300/CP4 試験）の 2 回に分けて実施した。[redacted]対象の[redacted]試験（[redacted]試験）の結果、[redacted]となった事に起因する。この 2 つの第 I 相単回／反復投与試験の結果、カロテグラストメチル 40～960 mg の単回投与、及び 240～960 mg の 1 日 3 回食後反復投与（6 日間）の安全性及び忍容性は良好であることが示された。

薬物動態及び薬力学に関しては、カロテグラストメチルの 1 日 3 回食後反復投与において、480 mg までは用量に応じた血漿中 HCA2969 濃度の C_{max} 及び AUC の増加が認められた。また、末梢血中リンパ球数の有意な増加は 40 mg 以上の単回投与において認められ、1 日 3 回反復投与

に応じた作用持続性が認められた。この作用は同クラス薬剤の薬力学的パラメータとして広く知られ、その非臨床試験及び臨床試験において一貫して認められている。1 日 3 回食後反復投与において、480 mg 以上の用量で血漿中薬物濃度の上昇が頭打ちとなる傾向が示されたが、血漿中 HCA2969 濃度のトラフ値、及びリンパ球数変化率のトラフ値は 480 mg よりも 960 mg でより高値を示し、かつ 960 mg/回の 1 日 3 回食後反復投与においてのみ 1 日 24 時間の薬理作用の持続性が得られる可能性が示された。

また、日本人健康成人男女を対象にした QT/QTc 評価試験（AJM300/CP6 試験）において、カロテグラストメチル 480 mg 及び 960 mg 単回投与は QT/QTc 間隔に影響しないことが示された。

次に、2 つの臨床薬物相互作用試験（AJM300/CP7 試験及び AJM300/CP8 試験）を実施した。カロテグラストメチルとミダゾラム（経口投与）を併用した結果、ミダゾラム（経口投与）の AUC は約 3 倍上昇したが、その作用は投与終了後 14 日目にほぼ消失した。このことから、カロテグラストメチルは CYP3A4 に対し、平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号別添「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」における「中程度の阻害薬」に該当することが示された。一方、ミダゾラム（静脈内投与）の薬物動態に対する影響はミダゾラム（経口投与）の薬物動態に対する影響よりも少なく、プレドニゾロン（経口投与）との薬物相互作用は認められなかった。また、カロテグラストメチルとリファンピシンを併用した結果、活性代謝物である HCA2969 の $AUC_{0\text{-}t}$ が約 5.6 倍上昇し、カロテグラストメチルの薬理作用を増強する可能性が示唆された。

さらに、日本人健康成人男性を対象としたヒトマスバランス試験（AJM300-CP9 試験）において、^{14}C 標識したカロテグラストメチルを溶解させた PEG 溶液を単回投与した結果、投与後 168 時間までにおける放射能の総排泄率は 98.48%で、累積尿中放射能排泄率が 2.60%、累積糞中放射能排泄率が 95.67%であり、カロテグラストメチルに由来する放射能は主に糞中から排泄された。また、投与後 0～24 時間のプール血漿サンプルのラジオクロマトグラムでは、カロテグラストメチル及び 7 つの代謝物が検出された。血漿中放射能の内訳は、活性代謝物の HCA2969 が 13.5%を占める最も主要な成分であり、カロテグラストメチルは 4.1%、HCA2969-gluc は 4.2%、他の代謝物は 3.1%以下であった。

最後に、日本人肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（AJM300-CP10 試験）において、カロテグラストメチル 960 mg を単回経口投与した時の薬物血漿中濃度を日本人肝機能正常者と比較した。軽度肝機能障害者（6 例）における血漿中カロテグラストメチルの曝露量は肝機能正常者（6 例）の場合と同程度であり、HCA2969 に関しては C_{max} では同程度、$AUC_{0\text{-}t}$ では約 1.6 倍であった。一方で、中等度肝機能障害者は 2 例と少数であり、肝機能正常者の場合と比べ高曝露となることが示唆されたが、登録された 2 例について、安全性に問題は認められなかった。

(2) 第 II 相試験

5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）又は副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐である中等度活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした前期第 II 相試験を 2 回に分け、それぞれ異なる用量にて実施した。ほぼ同じ選択基準ではあるが、異なる 2 つの試験において 480 mg の有効性及び安全性、並びに 960 mg の有効性及び安全性をそれぞれ検討した。

まず、カロテグラストメチル 480 mg/回を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性について検討した（AJM300/ET2 試験）。主要評価項目を 8 週時の Mayo score 変化量とし、480 mg 群において投与前と比較して有意に低下したが（-2.3±2.5、平均±標準偏差、n=27）、その程度はプラセボ群と大きな違いはなかった（-2.6±2.8、平均±標準偏差、n=9）。有害事象発現率とその内訳は 480 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなく、ほとんどの有害事象は軽度であった。

次に、960 mg/回を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性について検討した（AJM300/ET3 試験）。主要評価項目である 8 週時の Mayo score による改善率（0 週の Mayo score 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、の 2 つの条件を満たす被験者の割合）は、プラセボ群が 25.5%（13/51 例）であったのに対し、960 mg 群では 62.7%（32/51 例）と有意に高値であった。また、副次評価項目である Mayo score による寛解率（Mayo score が 2 点以下かつ全てのサブスコアが 1 点以下の被験者の割合）は、プラセボ群が 3.9%（2/51 例）であったのに対し、960 mg 群では 23.5%（12/51 例）と有意に高値であった。さらに、粘膜寛解率（Mayo score の粘膜所見サブスコアが 1 点以下の被験者の割合）においても、プラセボ群が 29.4%（15/51 例）であったのに対し、960 mg 群では 58.8%（30/51 例）と有意に高値であり、総じて本剤の有効性が示された。有害事象の発現率は両群に差はなかったものの、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群で 7.8%（4/51 例）、960 mg 群で 21.6%（11/51 例）であった。主なものは検査値異常であり、症状はいずれも軽度で、重篤な有害事象は認められなかった [23)]。

両試験成績を比較するために、AJM300/ET3 試験の主要評価項目である Mayo score による改善率を用いて、AJM300/ET2 試験の再解析を行った結果を表 1.5-2 に示す。両試験におけるプラセボ効果の違いはあるものの、480 mg 群での Mayo score による改善率は 960 mg 群に比べて明らかに低値であった。活動期潰瘍性大腸炎に対する寛解導入療法としての本剤の至適用量は 480 mg/回ではなく 960 mg/回の 1 日 3 回投与であると考えられた。この結果は、第 I 相反復経口投与試験（AJM300/CP4 試験）の試験成績における、本剤投与時の薬理作用の持続性、即ち反復投与時のトラフにおけるリンパ球数変化率の違いからも支持される [24)]。

表 1.5-2　480 mg×3 回/日と 960 mg×3 回/日の臨床的有効性（Mayo score による改善率）の比較

	プラセボ群	カロテグラストメチル群	群間差
480 mg×3 回/日	40.0%（6/15 例）	48.4%（15/31 例）	8.4%
960 mg×3 回/日	25.5%（13/51 例）	62.7%（32/51 例）	37.2%

（3）　第 III 相試験

2 つの第 III 相試験を実施したが、いずれの試験も 8 週間の初回投与期（検証期）、継続投与期、実薬再投与期、投与終了後 2 年間のフォローアップ期で構成される。

1 回目の試験（AJM300/CT2 試験）では、第 II 相試験同様に 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）又は副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐である中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした。目標症例数をプラセボ群 56 例、960 mg 群 100 例とし、プラセボ対照二重盲検比較試験により 960 mg/回を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の有効性を検証すると共に、安全性及び血漿中薬物