濃度を検討した。PML 発現状況は本剤の投与期間中及び投与終了後 2 年間で調査を実施した。8 週時に改善がみられたものの寛解又は粘膜治癒に至らなかった被験者に対しては、最大 24 週間の継続投与を行った。また、8 週時に改善がみられた被験者に対しては、再燃時に再度本剤（実薬）による寛解導入を行った。

主要評価項目である初回投与期 8 週時の Mayo score による改善率において、目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析の結果、プラセボ群に対する 960 mg 群のオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は 1.71（0.89～3.29）であり、両側 95%信頼区間の下限は 1 を下回り両群間に有意差を認めず、本剤のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった（FAS）。副次評価項目のうち、8 週時の粘膜寛解率及び血便消失率においてはプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた（粘膜寛解率：プラセボ群 33.9%（20/59 例）、960 mg 群 50.9%（54/106 例）、血便消失率：プラセボ群 37.3%（22/59 例）、960 mg 群 59.4%（63/106 例））。Partial Mayo score の推移においても、2 週時以降において、プラセボ群に対する有意差が認められた。また、主たる対象集団（全体の約 87%）である 5-ASA 製剤効果不十分例において、Mayo score による改善率に関してプラセボ群に対する有意差が認められた（プラセボ群 47.1%（24/51 例）、960 mg 群 65.2%（60/92 例））。カロテグラストメチルを再投与した際の 8 週時の Partial Mayo score による改善率は、投与期回数を重ねても低下を認めず、毎回 70%以上であった。また、投与期回数を重ねても有害事象・副作用に大きな違いはなく、PML 発症もなく、本剤の累積投与期間は最長 490 日であった。

本解析結果を基に、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）」を実施し、[redacted]することとした。[redacted]、また[redacted]、[redacted]。さらに、[redacted]、[redacted]した。

AJM300/CT3 試験では、5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）の効果不十分・不耐である中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした。目標症例数をプラセボ群 99 例、960 mg 群 99 例とし、960 mg/回を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の本剤の有効性について検討するとともに、8 週間の投与により粘膜治癒に至らなかった被験者には最大 24 週間まで継続投与が可能な計画とした。更に、治験薬の投与終了時点で改善がみられた被験者に対し、再燃時には少なくとも 8 週間の休薬期間を確認した上で本剤（実薬）による再治療開始も可能とした。本剤投与期間中及び投与終了後 2 年間にわたる PML 発現状況の調査も実施しており、一部の被験者については、投与終了後 2 年間にわたる調査を継続中である。

主要評価項目である 8 週時の Mayo score による改善率①（「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」、「粘膜所見サブスコアが 1 点以下」の 3 つの条件を満たす被験者の割合）は、プラセボ群で 20.8%（21/101 例）、960 mg 群で 45.1%（46/102 例）であった。この Mayo score による改善率①に目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析（主効果モデル）を行った

結果、960 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 3.30（両側 95%信頼区間 : 1.73～6.29）であり、両群間に統計学的に有意な差を認めた（p=0.0003）。

更に、AJM300/ET3 試験及び AJM300/CT2 試験において主要評価項目として用いた、従来の定義に基づく 8 週時の Mayo score による改善率においても、プラセボ群 23.8%（24/101 例）に対し、960 mg 群 52.0%（53/102 例）と有意に高値であった（p<0.0001）。Mayo score による寛解率において有意差は認められなかったものの、プラセボ群 13.9%（14/101 例）に対し、960 mg 群 22.5%（23/102 例）とプラセボ群を上回った（p=0.1089）。粘膜寛解率（Mayo score の粘膜所見サブスコアが 0 点又は 1 点の被験者の割合）においては、プラセボ群 26.7%（27/101 例）に対し、960 mg 群 54.9%（56/102 例）と有意に高値であり（p<0.0001）、さらに粘膜治癒率（Mayo score の粘膜所見サブスコアが 0 点の被験者の割合）においても、プラセボ群 3.0%（3/101 例）に対し、960 mg 群 13.7%（14/102 例）と有意に高値であった（p=0.0057）。血便消失率においてもプラセボ群と 960 mg 群との間に有意差が認められた（プラセボ群 24.8%（25/101 例）、960 mg 群 44.1%（45/102 例）、p=0.0037）。また、Partial Mayo score の推移を 960 mg 群とプラセボ群で比較した結果、プラセボ群に比べ 2 週時以降より 960 mg 群の有意に高い改善効果が確認された。

8 週時以降の継続投与期では、960 mg 群における有効性指標の増加が見られ（累積血便消失率、症状寛解率、Partial Mayo score による累積改善率）、プラセボ群との差も広がったことから、8 週時以降もカロテグラストメチルの投与を継続することにより、患者のベネフィットが増大することが示唆された。継続投与により、960 mg 群では最終的に 48.0%の被験者が「血便サブスコアが 0 点」又は「粘膜治癒（粘膜所見サブスコア=0 点）」に至ったことで寛解導入治療完了となり、かつプラセボ群に対する有意差も認められた。多くの被験者は投与開始して 12 週以内で完了したが、最大 24 週間を要する被験者も存在した。

さらに、カロテグラストメチルを再投与した際の Partial Mayo score の推移や累積血便消失率、Partial Mayo score による累積改善率、Partial Mayo score による累積寛解率は投与回数を重ねても同様であった。

有害事象の発現率及び治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率は両群で大きな違いは認められず、継続期移行による発現率の明らかな上昇は認められなかった。個別事象をみても潰瘍性大腸炎治療薬で報告されている代表的な副作用である感染症、呼吸器系障害等の副作用の発生頻度は低く、発癌や PML 発症も認められなかった。なお、960 mg 群（初回投与期（全体））で認められた死亡以外の重篤な有害事象 1 例は「肛門周囲膿瘍」であるが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。また、960 mg 群（初回投与期（全体））で認められた投与中止に至った有害事象 2 例は「異常感」「薬物過敏症」であった。

更に再投与期において例数は限られているものの、有害事象の発現率、治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率に明らかな増加は認めず、PML リスクの上昇を示唆する所見も見られなかった。AJM300/CT3 試験では、本剤の累積投与期間は最長 414 日であった。

（4） 臨床試験における有効性の総括

AJM300/CT3 試験では、対象患者を 5-ASA 製剤効果不十分又は不耐に限定し、主要評価項目として AJM300/ET3 試験及び AJM300/CT2 試験で用いた Mayo score による改善率の定義に「粘膜所

見サブスコアが 1 点以下」の条件を付加したもの（改善率①）を用いた結果、主要評価項目及び主たる副次評価項目にてプラセボ群に対する 960 mg 群の優越性が確認された。

AJM300/CT2 試験では主要評価項目における本剤のプラセボに対する優越性が検証できなかったが、AJM300/CT3 試験の主要評価項目である Mayo score による改善率①を用いて解析した結果、AJM300/ET3 試験及び AJM300/CT2 試験の両試験とも、960 mg 群ではプラセボ群に対する有意差が認められた（表 1.5-3）。また、AJM300/CT3 試験の対象集団である 5-ASA 製剤効果不十分又は不耐例の部分集団解析においても、3 つの試験に共通して本剤の有効性が示された（表 1.5-4）。さらに、3 つの試験に共通して主たる対象集団であった 5-ASA 製剤効果不十分例に限定した部分集団解析においても同様に、有意差が認められた（表 1.5-5）。以上の結果より、カロテグラストメチルの臨床的有効性の頑強性は示されていると考えられる。

表 1.5-3　全対象集団における AJM300/CT3 主要評価項目（Mayo score による改善率①）を用いた解析結果（χ^2 検定）

	プラセボ群	960 mg 群	p 値
AJM300/ET3 試験	21.6%（11/51 例）	51.0%（26/51 例）	p=0.0020
AJM300/CT2 試験	30.5%（18/59 例）	49.1%（52/106 例	p=0.0209
AJM300/CT3 試験	20.8%（21/101 例）	45.1%（46/102 例）	p=0.0002

表 1.5-4　5-ASA 効果不十分又は不耐例における AJM300/CT3 主要評価項目（Mayo score による改善率①）を用いた解析結果（χ^2 検定）

	プラセボ群	960 mg 群	p 値
AJM300/ET3 試験	23.4%（11/47 例）	50.0%（24/48 例）	p=0.0072
AJM300/CT2 試験	29.1%（16/55 例）	52.6%（50/95 例）	p=0.0051
AJM300/CT3 試験	20.8%（21/101 例）	45.1%（46/102 例）	p=0.0002

表 1.5-5　5-ASA 効果不十分例における AJM300/CT3 主要評価項目（Mayo score による改善率①）を用いた解析結果（χ^2 検定）

	プラセボ群	960 mg 群	p 値
AJM300/ET3 試験	21.7%（10/46 例）	47.8%（22/46 例）	p=0.0086
AJM300/CT2 試験	25.5%（13/51 例）	53.3%（49/92 例）	p=0.0013
AJM300/CT3 試験	20.4%（19/93 例）	47.4%（45/95 例）	p<0.0001

1.5.2.3　申請効能以外での開発状況

[redacted]を対象とした開発は[redacted]試験（[redacted]試験）[redacted]したが、[redacted]している。

1.5.3　本剤の特徴及び有用性

本剤の特徴及び有用性は以下のとおりである。

- カロテグラストメチルは α4 インテグリンを標的分子とし、α4β1 インテグリン及び α4β7 インテグリンが関与する炎症性細胞の接着・遊走を阻害するという、潰瘍性大腸炎対象の既存薬にはない作用メカニズムを有することから、新たな治療選択肢として期待されている。
- 本剤は、低分子化合物を有効成分とする経口投与可能な錠剤であることから、点滴静脈注射や皮下注射を必要とする生物学的製剤等に比べても利便性が高く、生物学的製剤特有の二次

無効のリスクがない。特に外来が主体となる現行治療において、患者自らが自宅で服用できる経口剤の果たす役割は大きい。また、休薬後速やかに薬理活性が消失する点も、治療選択肢の変更の際に大きなメリットになる。

- 同薬剤クラスとして承認された薬剤にはベドリズマブがあるが、難治例対象で、かつ生物学的製剤であるといった違いがある。また、本剤はベドリズマブよりも広くインテグリンの機能を阻害し、抗炎症作用を発揮する。本薬剤クラスでは本剤は世界で唯一の経口低分子製剤であり、世界に先駆けて開発を進めている日本オリジンの新薬である。
- 本剤は、潰瘍性大腸炎の基本治療である 5-ASA 製剤に効果不十分又は不耐の中等症患者に対し、高い寛解導入効果、早期の症状改善効果、粘膜治癒の達成といった有効性が認められている。このような非難治例を対象とした薬剤ポジショニングは、新規有効成分含有の新薬としては過去に例がなく、潰瘍性大腸炎患者を難治例に移行させないための貴重な治療選択肢として広く臨床現場に貢献できる。
- 本剤の安全性は高く、忍容性は良好であり、臨床上問題となる副作用は認められていない。
- 一方で、本剤と同じ作用メカニズムを有するナタリズマブでは、長期継続投与により PML という副作用が問題になっている。本剤ではこれまで PML 発症例は確認されていないが、潜在的副作用としての PML リスクを完全には否定できないことから、本剤の臨床使用においては、対象患者の適切な選定と投与期間制限を含めた適正使用の実践を確実に進めることで、PML リスクの最小化を図る。
- 本剤は 1 回の投与期間を最大 6 ヵ月に制限した寛解導入薬として使用し、本剤による寛解導入の達成後は治療指針に則り、5-ASA 製剤による寛解維持療法に移行する。再燃時に再度本剤による寛解導入を行う場合は、休薬期間を 8 週間以上設ける。なお、本剤は寛解維持目的には使用しない。

1.5.4 臨床上の位置づけ

活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入療法において、重症例では常に手術の適応可否を念頭に置く必要性に鑑みると、中等症患者に対する外来での薬物治療は極めて重要な意味を持つ。

中等症では経口 5-ASA 製剤の単独又は局所製剤との併用が基本治療となるが、効果不十分例には経口ステロイド製剤の使用が推奨されている。さらに、ステロイド抵抗例や依存例といった難治例中等症に対しては血球成分除去療法やタクロリムス経口投与、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）、トファシチニブ経口投与、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、これら難治例の治療に関しては、有効性は高いものの副作用リスクも高く、生物学的製剤特有の二次無効の発現などの中長期的な課題や、投与や管理が煩雑であるといった臨床現場での課題も挙げられている。

よって、現在の医療現場では安全性の高い第一選択薬である経口 5-ASA 製剤から、上記難治例に対する高度な治療法へと処方を切り替える際に、副作用リスクの高さや生物学的製剤特有の二次無効の発現などの中長期的な課題、寛解達成後の生物学的製剤の中止可否など、専門医の意識の上で大きなハードルがあると言われている。その両者をつなぐポジショニングとしては唯一、経口ステロイド製剤が推奨されているものの、ステロイドの長期使用は易感染、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）などの副作用が広く知られている。そのため、とくに本邦ではステロイドの使用を回避するケースは少なくなく、その結果、難治例ではない患者に対してもタクロリムスや生物学的製剤などが前倒しで使用されるケースが増えており、感染症などの副作用の発現や生物学的製剤に対する二次無効の発現などが臨床現場で問題視されている。生物学的製剤による治療が発症後早期に開始されると、それだけ早く二次無効の課題に直面する可能性があり、患者自身の将来の治療選択肢を狭めてしまうリスクにつながる。これに加えて、潰瘍性大腸炎患者数の増加状況を踏まえると、静注や血中濃度管理といった投薬管理の負担や、二次無効がもたらす重症化による入院・手術・癌化例の増加が、人的・物的・経済的な医療資源に対して大きな影響を与える可能性は無視できない。

以上の観点から、5-ASA 製剤に効果不十分又は不耐の中等症患者に対し、難治例に対する薬物療法の手前で使用でき、かつ副作用面で大きな課題を持つステロイドの使用を回避できるような新たな治療選択肢は、活動期潰瘍性大腸炎の治療において長年満たされなかった医療ニーズであったと言える。しかし、現在は難治例対象の治療薬の開発が盛んな一方で、経口低分子剤を中心として確立されるべき 5-ASA 製剤に効果不十分又は不耐例に対する治療薬の開発は顕在化していない。5-ASA とは異なる作用メカニズムを有する経口剤であるカロテグラストメチルは、主に 5-ASA 製剤効果不十分例に上乗せして使用できる、又は 5-ASA 製剤不耐例に使用できる寛解導入薬として、ステロイド製剤の使用を回避できる治療選択肢となり、5-ASA 製剤と、生物学的製剤を始めとする難治例治療の間に存在する治療空白区域といった医療ニーズに応えることができる（図 1.5-2）。



図 1.5-2　活動期潰瘍性大腸炎治療におけるカロテグラストメチルの臨床的位置づけ

一方、本剤による寛解導入後の再燃予防目的で実施する寛解維持療法に関しては、治療指針に則り、主に 5-ASA 製剤を継続使用（場合によっては免疫調節剤を併用）が推奨される。難治例の

ように再燃頻度が高い患者に対しては、寛解導入に使用した薬剤と同じ製剤を継続投与することで寛解を維持する必要があるかもしれないが、本剤の主な対象となる 5-ASA 製剤に効果不十分な患者では経口及び局所の 5-ASA 製剤で寛解維持療法が行われ、その治療満足度は比較的高い。寛解期の潰瘍性大腸炎患者（非難治例）に対してペンタサ 2.25g 及びアサコール 2.4g を継続投与した場合の 1 年後の血便非発現率は 69.2%及び 76.9%と高く [25]、高用量の 5-ASA 製剤の使用や注腸併用による高い有用性も報告されている [26),27)]。最後に、本剤の PML リスクを完全に否定できない現状においては、1 回あたりの投与期間を最大で 6 ヵ月に制限し、再治療する場合は少なくとも 8 週間の休薬期間をおくことを前提とした寛解導入治療のための薬剤として臨床使用されることが妥当と考えられる。リスク管理計画の下で本剤の適正使用の実践を確実に進め、PML リスクの最小化を図るべきと考える。

以上の観点より、本剤は 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中等症の活動期の患者に対する寛解導入において高い有効率を示し、リスク管理計画下において PML リスクを最小化することで高い安全性を示すことが期待できるため、潰瘍性大腸炎治療における新たな選択肢として大いに期待できる。よって、以下に示す効能又は効果、用法及び用量で本剤の製造販売承認申請を行うものである。

申請する効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果	中等症の潰瘍性大腸炎（5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分な場合に限る）
5. 効能又は効果に関連する注意	5.1. 過去の治療において、5-アミノサリチル酸製剤による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。 5.2. 本剤は維持療法のために投与しないこと。本剤の進行性多巣性白質脳症（PML）発現リスクを考慮し、臨床試験では維持療法について検討していない。
6. 用法及び用量	通常、成人にはカロテグラストメチルとして 1 回 960 mg を 1 日 3 回食後経口投与する。
7. 用法及び用量に関連する注意	7.1. 8 週間投与しても臨床症状や内視鏡所見等による改善効果が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。 7.2. 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて 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。

1.5.5 引用文献

1） Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2005;353:1912-25.

2） Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369:699-710.

3） Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2013;369:711-21.

4） Sugiura T, Kageyama S, Andou A, Miyazawa T, Ejima C, Nakayama A, et al. Oral treatment with a novel small molecule alpha 4 integrin antagonist, AJM300, prevents the development of experimental colitis in mice. J Crohns Colitis. 2013;7:e533-42.

5） 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班） 潰瘍性大腸炎治療指針（2021年3月改訂） 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 令和2年度分担研究報告書 別冊. 2021; p5-16.

6） Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;134:929-36.

7） Curkovic I, Egbring M , Kullak-Ublick GA. Risks of inflammatory bowel disease treatment with glucocorticosteroids and aminosalicylates. Dig Dis. 2013;31:368-73.

8） プログラフカプセル0.5mg/1mg　添付文書　アステラス製薬株式会社　2020年4月改訂（第2版）.

9） ゼルヤンツ錠5mg添付文書　ファイザー株式会社　2019年9月改訂（第3版）

10） Rostholder E, Ahmed A , Cheifetz AS, Moss AC. Outcomes after escalation of infliximab therapy in ambulatory patients with moderately active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:562-7.

11） Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. Am J Gastroenterol. 2009;104:760-7.

12） Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2007;13:1093-9.

13） Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:838-46.

14） ステラーラ皮下注45mgシリンジ　添付文書　ヤンセンファーマ株式会社　2020年3月改訂（第2版）.

15） Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N Engl J Med. 2005. 2005;353:369-74.

16） Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab.. N Engl J Med. 2005;353:375－81.

17） Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2005;353:362-8.

18） Adelman B, Sandrock A, Panzara MA. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2005;353:432-3.

19） Berger JR, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab-unforeseen consequences. N Engl J Med. 2005;353:414-6.

20） Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012;366:1870-80.

21） Kornek B. An update on the use of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. Patient Prefer Adherence. 2015;9:675-84.

22） Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. Lancet Neurol. 2017;16:925-33.

23） Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R, et al. Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of α4 Integrin, in Induction Therapy for Patients With Active Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2015;149:1775-83.

24） Fukase H, Kajioka T, Oikawa I, Ikeda N, Furuie H. AJM300, a novel oral antagonist of α4-integrin, sustains an increase in circulating lymphocytes: A randomised controlled trial in healthy male subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2020;86:591-600.

25） アサコール審査結果報告書. 医薬食品局審査管理課. 平成 21 年 9 月 8 日.

26） Hanauer SB. Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24 Suppl 3:37-40.

27） Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, Takahashi S, Takahashi H, Iwabuchi M, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. Inflamm Bowel Dis. 2007;13:1115-20.

目　次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....2
1.6.1　外国での許可及び使用状況.....2

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での許可及び使用状況

外国において、本剤の製造及び販売が許可された国はない。

目　次

1.7　同種同効品一覧表 2

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	カロテグラストメチル（JAN） Carotegrast Methyl（JAN） （申請製剤）	ベドリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） Vedolizumab（Genetical Recombination）（JAN）	ナタリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） Natalizumab（Genetical Recombination）（JAN）
販売名	カログラ錠 120 mg	エンタイビオ点滴静注用 300 mg	タイサブリ点滴静注 300 mg
製造販売元	EA ファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社
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）	○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
添付文書の作成年月日		2019 年 5 月改訂（第 3 版）	2021 年 6 月改訂（第 1 版）

最新の添付文書を参照する。

20××年×月作成（第1版）
貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
XXXXXXXXX

承認番号	
販売開始	

潰瘍性大腸炎治療剤/α4インテグリン阻害剤

劇薬、処方箋医薬品注)

カログラ錠 120 mg

CAROGRA Tablets 120 mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁　忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

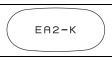
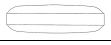
2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類C）を有する患者［9.3.1参照］

3. 組成・性状

3.1組成

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

3.2製剤の性状

販売名	カログラ錠120mg		
色・剤形	白色又は帯黄白色～帯黄緑白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	長径 約17.0mm　短径 約7.5mm　厚さ 約5.9mm		
重量	537.86 mg		
識別コード	EA2-K		

4. 効能又は効果

中等症の潰瘍性大腸炎（5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、5-アミノサリチル酸製剤による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

5.2 本剤は維持療法のために投与しないこと。本剤の進行性多巣性白質脳症（PML）発現リスクを考慮し、臨床試験では維持療法について検討していない。［7.2、11.1.1、17.1.1参照］

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はα4インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。

8.2 本剤と他の免疫抑制剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意すること。［7.2、11.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

PMLの発現リスクが高い可能性がある。［7.2、11.1.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類C）

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

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

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験（マウス）において、臨床推奨用量の1.33倍以上の曝露で左心房小型、胸骨分節糸状癒合、胸骨分節配列異常、腸短小（結腸）、着床後死亡数、着床後死亡率の高値及び生存胎児数の低値が認められている[1]。［2.2、9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤の乳汁中への移行が認められている[2]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

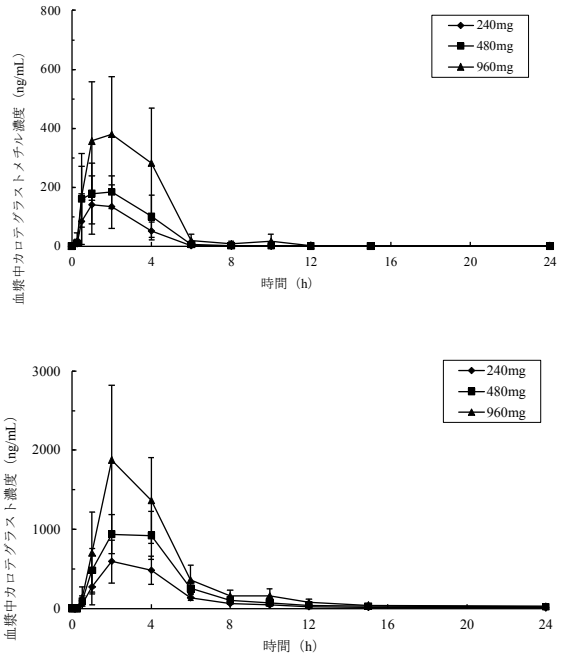
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性（18例）に本剤240、480、960 mg[注)]を単回経口投与したとき、カロテグラストメチル及び活性代謝物であるカロテグラストの血中濃度はそれぞれ投与1.8～2.3時間及び2.7～3.2時間後に最高血中薬物濃度（C_{max}）に到達し、消失半減期はそれぞれ8.4～15.8時間及び11.5～15.9時間であった[3]。



健康成人男性における食後単回投与時の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

	カロテグラストメチル			カロテグラスト		
	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6
$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	458※※	684±70※※※	1602±341	2990±721	5542±327	8998±2849
C_{max} (ng/mL)	168±88	241±101	541±154	653±224	1140±189	2012±934
T_{max} (h)	1.8±1.3	2.3±1.6	1.8±1.2	2.8±1.3	3.2±1.1	2.7±1.0
$t_{1/2(terminal)}$ (h)	8.4※※	13.0±17.5 ※※※	15.8±11.2	11.5±1.0	15.9±9.6	15.6±8.0

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

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性（18例）に本剤240、480、960 mg[注)]を1日3回6日間反復経口投与したとき、カロテグラストメチル及びカロテグラストの薬物動態パラメータは下表のとおりであった[4)]。

カロテグラストメチル	1日目			最終投与日（反復投与6日目）		
	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	755±311	1667±560	3134±1307	1187±176	2408±618	3121±788
C_{max} (ng/mL)	122±73	292±257	527±551	195±40	278±88	501±270
T_{max} (h)	10.2±3.8	11.4±2.0	6.5±3.2	10.0±1.1	7.7±3.0	9.3±3.6
$t_{1/2(terminal)}$ (h)	1.4±0.1 ※※	6.0±6.6	4.0±5.9	1.4±0.1 ※※※	24.8±46.1	5.6±8.2

投薬スケジュール：1日目 1日3回投与、2-4日目 休薬期間、5-10日目 1日3回投与
※投与前の臨床検査値逸脱のために1例脱落し、n=5
平均値±標準偏差、※※n=3、※※※n=4

カロテグラスト	1日目			最終投与日（反復投与6日目）		
	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	4710±1592	11313±3603	18978±7684	7660±1916	17457±3477	19790±5601
C_{max} (ng/mL)	466±200	1251±613	1989±1105	824±130	1732±354	2247±1019
T_{max} (h)	9.3±3.5	10.0±2.6	9.6±3.1	8.2±2.8	9.4±0.6	10.0±0.6
$t_{1/2(terminal)}$ (h)	6.5±3.1	8.9±4.1	9.6±4.1	18.3±12.4	26.9±24.0	14.1±7.9

投薬スケジュール：1日目 1日3回投与、2-4日目 休薬期間、5-10日目 1日3回投与
※投与前の臨床検査値逸脱のために1例脱落し、n=5
平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人健康成人男性（6例）に本剤960 mgを単回経口投与したとき、カロテグラストメチルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は食事によりそれぞれ 33.8%、20.9%低下し、カロテグラストの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は食事によりそれぞれ18.5%、2.4%低下した[3)]。

16.3 分布

カロテグラストメチル及びカロテグラストの血漿蛋白結合率は、それぞれ 99.2%～99.3%及び 99.6%～99.7%であった（*in vitro*）。カロテグラストメチルの主な結合蛋白はアルブミン及びα1-酸性糖蛋白質であり、カロテグラストの主な結合蛋白はアルブミンであった（*in vitro*）。^{14}C 標識した本剤をラット及びイヌに単回経口投与したときの放射能の血球への移行性は低く、血球移行率は12.8%以下であった。^{14}C 標識した本剤をラットに単回経口投与後、大部分の組織中放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度を示し、血漿中放射能濃度の低下とともに速やかに低下した[5)]。

16.4 代謝

本剤は主にカルボキシルエステラーゼ 1（CES1）及び CYP3A4 による一次代謝によりカロテグラスト及び *N*-脱メチル体へと代謝され、さらに *N*-脱メチル体はエステル加水分解体へと代謝される（*in vitro*）。カロテグラストの一部は UGT1A3 によりグルクロン酸抱合体へと代謝される（*in vitro*）[6)]。

16.5 排泄

日本人健康成人男性（6例）に ^{14}C 標識した本剤70 mg[注)]を単回経口投与したとき、投与後168時間までの累積尿中放射能排泄率は 2.60%、累積糞中放射能排泄率は 95.67%であった[7)]。また、^{14}C 標識した本剤をラットに単回経口投与したとき、投与後48時間までの、累積尿中放射能排泄率は1.2%、累積糞中放射能排泄率は 35.7%及び累積胆汁中放射能排泄率は39.9%であり、本剤の主排泄経路は胆汁排泄を経由した糞中排泄と考えられた[8)]。胆汁排泄後の再吸収は9.7%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害被験者（6例）及び胆道閉塞のある被験者（1 例）を含む中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害被験者（2例）に本剤960 mgを単回経口投与した。軽度肝機能障害被験者では肝機能正常被験者と比較して、カロテグ

ラストメチルの曝露量（C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$）はそれぞれ0.7倍及び0.8倍であり、カロテグラストのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ1.1倍及び1.5倍であった。中等度肝機能障害被験者では、肝機能正常被験者と比較してカロテグラストメチルのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ2.5倍及び3.1倍であり、カロテグラストのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ2.1倍及び4.3倍であった[9]。[9.3.2参照]

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

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

日本人健康成人男性（20例）に本剤960 mgを1日3回14日間反復経口投与後、CYP3A4の基質であるミダゾラム（経口投与）5 mgを併用投与したとき、単独投与時と比較して、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ1.9倍及び3.1倍に上昇した。また、ミダゾラム（静脈内投与）0.017 mg/kgを併用投与したとき、単独投与時と比較して、ミダゾラムのAUC_{0-t}は1.5倍に上昇した[10]。［10.2参照］

16.7.2 アトルバスタチン

日本人健康成人男性（20例）に本剤960 mgを1日3回14日間反復経口投与後、CYP3A4の基質であるアトルバスタチン10 mgを併用投与したとき、単独投与時と比較して、アトルバスタチンのC_{max}は1.2倍であり、AUC_{0-t}は2.1倍に上昇した[10]。［10.2参照］

16.7.3 プレドニゾロン

日本人健康成人男性（20例）に本剤960 mgを1日3回14日間反復経口投与後、プレドニゾロン5 mgを併用投与したとき、プレドニゾロンのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ0.9倍及び1.1倍であった[10]。

16.7.4 リファンピシン

日本人健康成人男性（20例）に本剤960 mgとOATP1B1及びOATP1B3の阻害薬であるリファンピシン600 mgを併用投与したとき、単独投与時と比較して、カロテグラストメチルのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ2.1倍及び2.0倍、カロテグラストのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ4.8倍及び5.6倍に上昇した[11]。［10.2参照］

注） 本剤の用法及び用量は、カロテグラストメチルとして960 mg 1日3回投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相試験（検証試験）

5-アミノサリチル酸に対して効果不十分又は不耐の中等症の活動期にある日本人潰瘍性大腸炎患者（203例）を対象として実施された比較試験において、本剤960 mg又はプラセボを1日3回食後経口投与した。主要評価項目である8週時の改善率について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（p=0.0003）。8週までの副作用の発現頻度は、プラセボ群で13.9%（14/101例）、本剤群で16.7%（17/102例）であった。本剤群の主な副作用は、上咽頭炎2.0%（2/102例）、悪心2.0%（2/102例）、肝機能異常2.0%（2/102例）であった[12]。

	プラセボ群 (101例)	960mg群 (102例)
改善率[a]% (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場合
・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%

8週間の投与により粘膜治癒（内視鏡所見が正常）に至らなかった被験者には最大24週間まで継続投与し、血便の消失又は粘膜治癒に至った時点で投与を終了した。24週時の累積改善率は、プラセボ群22.8%（23/101例）、本剤群49.0%（50/102例）であった。継続投与例における8週以降24週までの副作用の発現頻度は、プラセボ群で12.0%（6/50例）、本剤群で5.8%（3/52例）であった。本剤群の副作用は、胃腸炎1.9%（1/52例）、上咽頭炎1.9%（1/52例）、頭痛1.9%（1/52例）、鼻出血1.9%（1/52例）であった。［5.2参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カロテグラストメチルは生体内で活性代謝物であるカロテグラストとなり、α4β1インテグリンとVascular cell adhesion molecule-1（VCAM-1）との結合及びα4β7インテグリンとMucosal addressin cell adhesion molecule-1（MAdCAM-1）との結合を阻害することによって、T細胞を含む炎症性細胞の血管内皮細胞への接着及び炎症部位への浸潤を阻害し、抗炎症作用を発揮する。

18.2 α4 インテグリンと接着分子との結合に対する阻害作用

カロテグラストは、ヒト、ラット及びマウスのα4β1インテグリン発現細胞とVCAM-1との結合及びヒト、ラット及びマウスα4β7インテグリン発現細胞とMAdCAM-1との結合を阻害した[13]。

18.3 ラット及びマウスにおけるリンパ球のホーミングに

対する作用

カロテグラストメチルは、ラット及びマウス小腸パイエル板へのリンパ球（腸間膜リンパ節細胞）のホーミングを阻害した[14]。

18.4 実験的腸炎に対する作用

インターロイキン-10 ノックアウト $CD4^+$ T 細胞移入マウス腸炎モデルにおいて、カロテグラストメチルは腸管重量増加、便性状スコア及び腸管組織への T 細胞浸潤を有意に抑制した[15]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

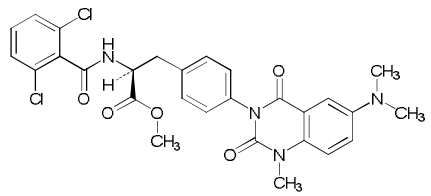
一般的名称：カロテグラストメチル（Carotegrast Methyl）［JAN］

化　学　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

分　子　式：$C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_5$

分　子　量：569.44

化学構造式：



性　　状：カロテグラストメチルは淡黄緑色の結晶性の粉末又は塊である。本品は、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、1-オクタノール又は水にほとんど溶けない。

融　　点：268℃

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

20. 取扱い上の注意

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

22. 包装

336 錠［8 錠（PTP）×21 シート×2 ピロー］

23. 主要文献

1) 社内資料：毒性試験「生殖発生毒性試験」（申請資料概要 2.6.6.6）
2) 社内資料：乳汁への移行（申請資料概要 2.6.4.6.5）
3) 社内資料：第 I 相試験結果（申請資料概要 2.7.6.3）
4) 社内資料：第 I 相試験結果（申請資料概要 2.7.6.4）
5) 社内資料：分布（申請資料概要 2.6.4.4）
6) 社内資料：代謝（申請資料概要 2.6.4.5）
7) 社内資料：臨床薬理試験結果（申請資料概要 2.7.6.5）
8) 社内資料：単回投与後の胆汁中排泄（申請資料概要 2.6.4.6.3）
9) 社内資料：第 I 相試験結果（申請資料概要 2.7.6.7）
10) 社内資料：薬物相互作用試験（1）結果（申請資料概要 2.7.6.8）
11) 社内資料：薬物相互作用試験（2）結果（申請資料概要 2.7.6.9）
12) 社内資料：第Ⅲ相試験結果（申請資料概要 2.7.6.14）
13) 社内資料：α4 インテグリンと接着分子との結合に対する阻害作用（申請資料概要 2.6.2.2.2）
14) 社内資料：α4 インテグリンの生物活性に対する作用（申請資料概要 2.6.2.2.3）
15) Sugiura T, et al.：J Crohns Colitis. 2013 Dec; 7(11): e533-42

24. 文献請求先及び問い合わせ先

EA ファーマ株式会社
くすり相談室
〒104-0042 東京都中央区入船二丁目 1 番 1 号
フリーダイヤル：0120-917-719

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川 3 丁目 1 番 3 号
フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

EA ファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目 1 番 1 号

26.2 販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野 19 番 48 号

目　次

1.8　添付文書（案）　3
1.8.1　効能・効果およびその設定根拠　3
1.8.2　用法・用量およびその設定根拠　4
1.8.3　使用上の注意（案）およびその設定根拠　7

略号一覧

略号	内容
5-ASA	5-アミノサリチル酸
AJM300	カロテグラストメチル
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
Cmax	最高血漿中濃度
HCA2969	AJM300 の活性代謝物
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

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能・効果およびその設定根拠

（1）　効能又は効果の設定根拠

4. 効能又は効果

中等症の潰瘍性大腸炎

（5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分な場合に限る）

本剤の効能又は効果を裏付ける主な試験成績として、5-ASA製剤（SASP製剤を含む）の効果不十分・不耐である中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第III相試験（AJM300/CT3試験）の成績を以下に示す。

主要評価項目である8週時のMayo scoreによる改善率①は、プラセボ群で20.8%（21/101例）、本剤 960 mg群で45.1%（46/102例）であった。Mayo scoreによる改善率①を目的変数、投与群及び割付因子（本登録時におけるMayo score、副腎皮質ホルモン製剤（経口剤、注射剤、局所製剤）・抗TNFα抗体製剤・免疫療法剤治療の有無、寛解導入療法開始日から本登録日までの期間）を説明変数としたロジスティック回帰分析（主効果モデル）を行った結果、本剤 960 mg群のプラセボ群に対するオッズ比は3.30（両側95%信頼区間：1.73～6.29）であり、両群間に有意な差を認めた（p=0.0003）。副次評価項目である8週時のMayo scoreによる改善率（AJM300/ET3試験及びAJM300/CT2試験にて主要評価項目として用いた評価項目）、粘膜寛解率、粘膜治癒率、血便消失率においてもプラセボ群と960 mg群との間に有意差が認められ、本剤の有効性が示された。安全性につき、有害事象の発現率、治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率は両群で大きな違いは認められず、本剤の安全性及び忍容性は良好であることが示された。

以上、本剤の効能又は効果を「中等症の潰瘍性大腸炎（5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

（2）　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、5-アミノサリチル酸製剤による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

5.2 本剤は維持療法のために投与しないこと。本剤の進行性多巣性白質脳症（PML）発現リスクを考慮し、臨床試験では維持療法について検討していない。［7.2、11.1.1、17.1.1参照］

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

他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブ投与による進行性多巣性白質脳症（以下、PML）発現リスクに関しては3つのリスク・ファクターが既に特定されているが、中でもナタリズマブの継続投与期間（特に2年を超える治療）が最も重要と考えられている[1),2),3)]。本剤のPMLリスクを完全に否定できない現状において、ナタリズマブのPML発現情報を考慮し、本剤の維持効果は検討していない。本剤による治療終了後の維持療法は、5-ASA製剤による治療あるいは本剤による治療開始前の治療などを行う。

以上、効能又は効果に関連する注意を設定した。

1.8.2 用法・用量およびその設定根拠

(1) 用法及び用量の設定根拠

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

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実施した（AJM300/CP3 試験及びAJM300/CP4 試験）。その結果、本剤 240～960 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、本剤の 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。

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、本剤 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Mayo scoreによる改善率は、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。副次評価項目であるMayo scoreによる寛解率、粘膜寛解率においても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[4)]。両試験成績を比較するために、AJM300/ET3 試験の主要評価項目と同定義である改善率を用いて、AJM300/ET2 試験の再解析を行った結果、両試験におけるプラセボ効果の違いはあるものの、480 mg群での改善率は 960 mg群の改善率に比べて明らかに低値であり、活動期潰瘍性大腸炎に対する寛解導入療法としての本剤の至適用量は 480 mg/回ではなく 960 mg/回の 1 日 3 回投与であると考えられた。

5-ASA製剤（SASP製剤を含む）の効果不十分・不耐である中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第III相試験（AJM300/CT3 試験）を実施した。主要評価項目である 8 週時のMayo scoreによる改善率①は、プラセボ群で 20.8%（21/101 例）、960 mg群で 45.1%（46/102 例）であった。Mayo scoreによる改善率①を目的変数、投与群及び割付因子（本登録時におけるMayo score、副腎皮質ホルモン製剤（経口剤、注射剤、局所製剤）・抗TNFα抗体製剤・免疫療法剤治療の有無、寛

解導入療法開始日から本登録日までの期間）を説明変数としたロジスティック回帰分析（主効果モデル）を行った結果、本剤 960 mg群のプラセボ群に対するオッズ比は 3.30（両側 95%信頼区間：1.73～6.29）であり、両群間に有意な差を認めた（p=0.0003）。副次評価項目である 8 週時の Mayo scoreによる改善率（AJM300/ET3 試験及びAJM300/CT2 試験にて主要評価項目として用いた評価項目）、粘膜寛解率、粘膜治癒率、血便消失率においてもプラセボ群と 960 mg群との間に有意差が認められ、本剤の有効性が示された。安全性につき、有害事象の発現率、治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率は両群で大きな違いは認められず、本剤の安全性及び忍容性は良好であることが示された。

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

（2） 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

本剤の PML リスクを完全に否定できない現状において、ナタリズマブの PML 発現情報に基づき、1 回あたりの投与期間を最長 6 ヵ月と制限し、投与開始 8 週以降に継続投与を許容する場合、漫然と投与されないよう、「血便サブスコアが 0 点に至った場合」又は「粘膜治癒に至った場合」に投与終了とした。また、ナタリズマブ投与において、末梢血中リンパ球増加作用消失後、髄液中の CD4/CD8 比が回復するまでに 2 ヵ月を要するとの報告[5)] を踏まえ、本剤を再投与する際も 8 週間の休薬期間を設け、本剤の第 III 相試験を実施した。

AJM300/CT3 試験において、本剤は、8 週時の主要評価項目において、プラセボに対する優越性が確認された。また、8 週投与で粘膜治癒に至らなかった場合にさらに最大 24 週まで継続投与を可能とし、本剤の継続投与による治療効果が認められ、忍容性と安全性も許容し得るものと考えられた。なお、1 回あたりの投与期間として最長 6 ヵ月を超えて投与したときの本剤の安全性及び有効性は確立していない。また、本剤を再投与した際の Partial Mayo Score の推移や血便消失率等は、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回（プラセボ投与）に比して高い改善傾向を示し、その傾向は投与回数を重ねても同様であった。また、例数は限られているものの、本剤の再投与により、有害事象の発現率、治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率に明らかな増加は認められず、PML リスクの上昇を示唆する所見も見られなかった（AJM300/CT2 試験でも同様）。これまでの投与経験に基づくと、本剤の累積投与期間は最長 490 日であり、AJM300/CT2 試験では、投与終了後 2 年間の調査においても PML 発現は 1 例もなかった。

以上、AJM300/CT3 試験の結果及びナタリズマブの情報より、治療効果の判定と本剤の投与継続を検討する時点、最大投与期間、再投与する際の休薬期間を設定した。

1） Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012; 366:1870-80.

2） Kornek B. An update on the use of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. Patient Prefer Adherence. 2015; 9:675-84.

3） Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. Lancet Neurol. 2017; 16:925-33.

4） Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R, et al. Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of α4 Integrin, in Induction Therapy for Patients With Active Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2015; 149:1775-83.

5） Stüve O, Marra CM, Bar-Or A, Niino M, Cravens PD, Cepok S, et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. Arch Neurol. 2006; 63:1383-7.

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績及び同種同効品の使用上の注意を参考に下記のように設定した。

(1) 禁忌の設定根拠

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

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

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

2.2 マウスの胚・胎児発生に関する試験において、臨床推奨用量の 1.33 倍以上の曝露で左心房小型、胸骨分節糸状癒合、胸骨分節配列異常、腸短小（結腸）、着床後死亡数、着床後死亡率の高値及び生存胎児数の低値を認めたため設定した。

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

(2) 重要な基本的注意の設定根拠

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は α4 インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。

8.2 本剤と他の免疫抑制剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際は PML の発現に十分注意すること。［7.2、11.1.1 参照］

8.1 中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験 4 試験（AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）の併合解析において、感染症と定義した副作用発現率は 960 mg 群 2.3%（6/259 例）、プラセボ群 3.5%（8/226 例）であり、960 mg 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、本剤の α4 インテグリン阻害作用により、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性が否定できないことから設定した。

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

(3) 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

PML の発現リスクが高い可能性がある。［7.2、11.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）

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

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

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験（マウス）において、臨床推奨用量の 1.33 倍以上の曝露で左心房小型、胸骨分節糸状癒合、胸骨分節配列異常、腸短小（結腸）、着床後死亡数、着床後死亡率の高値及び生存胎児数の低値が認められている。［2.2、9.4 参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

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

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

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

9.4 本剤は、妊娠可能な女性に対し催奇形性のリスクを有することから設定した。本剤の第 I 相反復経口投与試験（AJM300/CP4 試験）において、AJM300 960mg を 1 日 3 回 6 日間反復経口投与したとき、活性本体である HCA2969 の消失半減期は 14.074 時間であった。このことから、本剤投与終了後、消失半減期の 5 倍である 70.37 時間の経過で、血漿中の HCA2969 の濃度は約 97%消失すると考えられた。以上より、本剤投与終了後に必要な避妊期間は 3 日間とした。

9.5 マウスの胚・胎児発生に関する試験において、臨床推奨用量の 1.33 倍以上の曝露で左心房小型、胸骨分節糸状癒合、胸骨分節配列異常、腸短小（結腸）、着床後死亡数、着床後死亡率の高値及び生存胎児数の低値を認めたため設定した。

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

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

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

(4) 相互作用の設定根拠

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

本剤の薬物相互作用に関する臨床試験（AJM300/CP7試験及びAJM300/CP8試験）の結果に基づいて設定した。

(5) 副作用の設定根拠

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

副作用の発現状況は、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験（AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）において、予定される臨床用量を投与された被験者で報告された副作用に基づいて記載した。

上記臨床試験では、重篤な副作用として「視神経脊髄炎スペクトラム障害」1 件が報告されたが、当該事象は「治験開始以前より有していたと考えられる視神経脊髄炎スペクトラム疾患の悪化と判断され、症状悪化は治験薬投与前より始まっていた可能性もある」とされたことから、患者背景の影響が大きいと評価した。一方、本剤の国内外臨床試験において PML の確定診断に至った症例は報告されていないが、本剤と同一の機序を有する他剤において PML の発現例が報告されている。以上より、「重大な副作用」に「進行性多巣性白質脳症（PML）」を設定した。

「その他の副作用」は、上記臨床試験において予定される臨床用量を投与された被験者に発現した副作用のうち、同系統含め 2 件以上認められた副作用を設定した。

(6) 適用上の注意の設定根拠

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

目　次

1.9　一般的名称に係る文書.....2

1.9　一般的名称に係る文書

（1）　一般的名称（JAN）

平成 22 年 11 月 11 日付薬食審査発 1111 第 1 号により以下のとおり通知された（登録番号：21-4-B8）。

（日本名）カロテグラストメチル

（英　名）Carotegrast Methyl

化学名

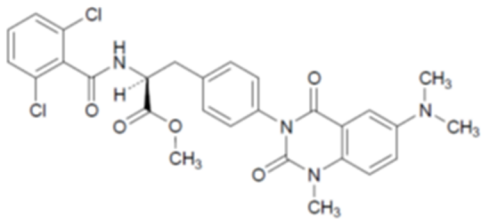
（日本名）

(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

構造式



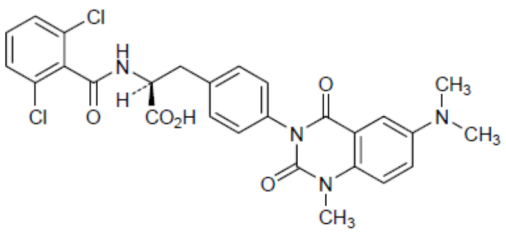
（2）　国際一般名（INN）

carotegrast　［r-INN: List 64, WHO Drug Information, Vol.24, No.3, 2010］

化学名

(2*S*)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-3-{4-[6-(dimethylamino)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl]phenyl}propanoic acid

構造式



薬食審査発 1111 第 1 号
平成 22 年 11 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

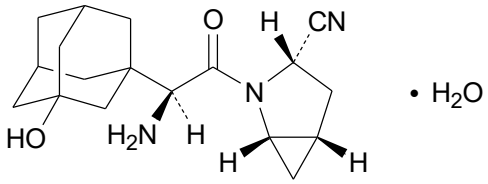
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

登録番号：　**21-4-B6**

JAN（日本名）: サキサグリプチン水和物

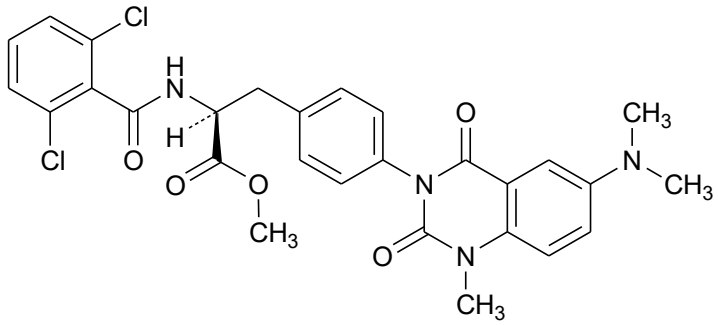
JAN（英　名）: Saxagliptin Hydrate



登録番号：　**21-4-B8**

JAN（日本名）: カロテグラストメチル

JAN（英　名）: Carotegrast Methyl



登録番号：　**21-4-B9**

JAN（日本名）: コンドリアーゼ

JAN（英　名）: Condoliase

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 64

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 64

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

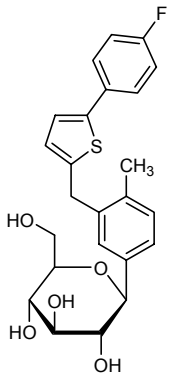
Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 64

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

canagliflozinum

canagliflozin	(1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol
canagliflozine	(1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophényl)thiophén-2-yl]méthyl}-4-méthylphényl)-D-glucitol
canagliflozina	(1*S*)-1,5-anhidro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il]metil}-4-metilfenil)-D-glucitol

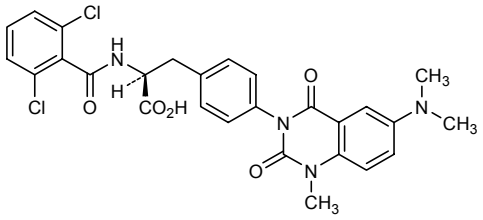
$C_{24}H_{25}FO_5S$



carotegrastum

carotegrast	(2*S*)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-3-{4-[6-(dimethylamino)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl]phenyl}propanoic acid
carotégrast	acide (2*S*)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-3-{4-[6-(diméthylamino)-1-méthyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl]phényl}propanoïque
carotegrast	ácido (2*S*)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-{4-[6-(dimetilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il]fenil}propanoico

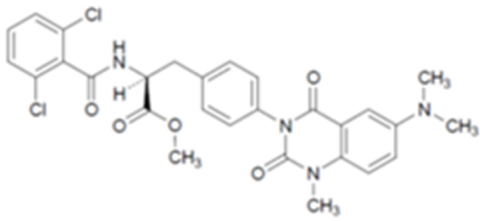
$C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_5$



目　次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>Methyl (2S)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-3-{4-[6-(dimethylamino)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]phenyl}propanoate
（別名　カロテグラストメチル）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：カロテグラストメチル
製剤：カログラ錠 120 mg（1 錠中にカロテグラストメチル 120 mg を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
<table>
<tr><td>急性</td><td colspan="5">概略の致死量（mg/kg）</td></tr>
<tr><td></td><td>動物種</td><td></td><td colspan="3">経口</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>♂</td><td colspan="3">＞1000</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>♀</td><td colspan="3">＞1000</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ</td><td>♂</td><td colspan="3">＞800</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>♀</td><td colspan="3">＞800</td></tr>
<tr><td>亜急性</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>60、250、1000</td><td>＞1000</td><td>特に認められず</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>100、300、1000</td><td>＞1000</td><td>特に認められず</td></tr>
<tr><td>慢性</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>26 週</td><td>経口</td><td>30、100、300、600</td><td>＞600</td><td>特に認められず</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ</td><td>39 週</td><td>経口</td><td>30、100、300、1000</td><td>＞1000</td><td>特に認められず</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率※　75 例／317 例＝23.7%　　臨床検査異常値　21 例／317 例＝6.6%
※臨床検査異常値の異常を含む
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td></td><td>臨床検査異常の種類</td><td>例数</td><td></td></tr>
<tr><td>上咽頭炎</td><td>11</td><td></td><td>白血球数増加</td><td>5</td><td></td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>9</td><td></td><td>尿中蛋白陽性</td><td>4</td><td></td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>5</td><td></td><td>アミラーゼ増加</td><td>3</td><td></td></tr>
<tr><td>白血球数増加</td><td>5</td><td></td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3</td><td></td></tr>
<tr><td>上気道の炎症</td><td>4</td><td></td><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>3</td><td></td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>4</td><td></td><td>C-反応性蛋白増加</td><td>3</td><td>等</td></tr>
<tr><td>尿中蛋白陽性</td><td>4</td><td>等</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>EA ファーマ株式会社　　製剤：製造
共同開発会社　キッセイ薬品工業株式会社</td></tr>
</table>

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書								
3.2.S 原薬								
3.2.S.1 一般情報								
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1	名称（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2	構造（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3	一般特性（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1	製造業者（カロテグラストメチル、[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（カロテグラストメチル、[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3	原材料の管理（カロテグラストメチル、[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（カロテグラストメチル、[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（カロテグラストメチル、[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（カロテグラストメチル、[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2	不純物（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1	規格及び試験方法（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4	ロット分析（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質								
3.2.S.5	3.2.S.5	標準品又は標準物質（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	3.2.S.6	容器及び施栓系（カロテグラストメチル、[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3	安定性データ（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-1	カロテグラストメチルの長期保存試験（25℃／60% RH）（36ヵ月中間報告書）（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-2	カロテグラストメチルの加速試験（40℃／75%RH）（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-3	カロテグラストメチルの苛酷試験（温度）（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-4	カロテグラストメチルの苛酷試験（温湿度）（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-5	カロテグラストメチルの苛酷試験（曝光）（カロテグラストメチル,[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P 製剤								
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1	3.2.P.1	製剤及び処方（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1	製剤成分（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2	製剤（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3-1	製造工程の開発の経緯（製造工程の開発戦略）（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.2.3-2	製造工程の開発の経緯（メチルセルロースの粘度の影響）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.2.3-3	製造工程の開発の経緯（造粒工程の影響）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4	容器及び施栓系（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1	製造者（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2	製造処方（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1	規格及び試験方法（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6	新規添加剤（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1	規格及び試験方法（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-2	分析法バリデーション（類縁物質）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-3-1	分析法バリデーション（残留溶媒：特異性、定量限界、検出限界及びシステム適合性）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-3-2	分析法バリデーション（残留溶媒：直線性、真度、併行精度、室内再現精度及び範囲）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-4	分析法バリデーション（含量均一性試験）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-5	分析法バリデーション（溶出試験）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-6	分析法バリデーション（定量法）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-7	分析法バリデーション（光学異性体）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4	ロット分析（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5	不純物の特性（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	3.2.P.6-1	標準品又は標準物質（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	3.2.P.7	容器及び施栓系（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（AJM300、錠剤）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1-1	実測値測定（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	3.2.P.8.3-1-2	実測値測定最終報告書変更書（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-2	長期保存試験（25℃／60%RH）（48ヵ月中間報告書）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-3	加速試験（40℃／75%RH）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-4	苛酷試験（温度及び湿度）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-5	苛酷試験（曝光）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-6	苛酷試験（PTPシート）（AJM300、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.A その他								
3.2.A.1	3.2.A.1	製造施設及び設備（AJM300、EAファーマ株式会社）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.2	3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（AJM300、錠剤、EAファーマ株式会社）	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.3	3.2.A.3	添加剤	[redacted]	－	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料								
3.2.R	該当なし							
3.3 参考文献								
3.3	該当なし							

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1	4.2.1.1-1	Mn^{2+}存在下における[^{3}H]HCA2969のJurkatへの結合親和性の検討	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-2	Mn^{2+}存在下における[^{3}H]HCA2969のRPMI-8866への結合親和性の検討	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-3	Mn^{2+}存在下における[methyl-^{3}H]HCA2969のTK-1への結合親和性の検討	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-4	In Vitro Pharmacology -Study of HCA-2990, HCA2969 and HCA-0138- Study No. 6408	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	海外	－	評価
	4.2.1.1-5	In Vitro Pharmacology -Study of HCA-2990, HCA2969 and HCA-0138- Study No. 6406	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	海外	－	評価
	4.2.1.1-6	Jurkatとrecombinant human VCAM-1/Fc Chimeraの固相結合アッセイを用いた、HCA2969および[redacted]の結合阻害活性測定	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-7	RPMI-8866とrecombinant rat MAdCAM-1/Fc Chimeraの固相結合アッセイを用いた、HCA2969および[redacted]の結合阻害活性測定	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-8	Jurkatとrecombinant human ICAM-1/Fc Chimeraの固相結合アッセイを用いたHCA2969の結合阻害活性測定	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-9	RBL-2H3とrecombinant mouse VCAM-1/Fc Chimeraの固相結合アッセイを用いた、HCA2969および[redacted]の結合阻害活性測定	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-10	RBL-1とrecombinant rat MAdCAM-1/Fc Chimeraの固相結合アッセイを用いた、HCA2969および[redacted]の結合阻害活性測定	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-11	L1-2とrecombinant mouse VCAM-1/Fc Chimeraの固相結合アッセイを用いた、HCA2969および[redacted]の結合阻害活性測定	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-12	TK-1とrecombinant mouse MAdCAM-1/Fc Chimeraの固相結合アッセイを用いた、HCA2969および[redacted]の結合阻害活性測定	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-13	Jurkatとrecombinant human VCAM-1/Fc Chimeraの固相結合アッセイを用いた血清存在下におけるHCA2969の阻害活性測定	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.2.1.1-14	In vivoホーミングモデル(マウス)におけるAJM300の抑制作用の検討	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-15	In vivoホーミングモデル(ラット)におけるAJM300の抑制作用の検討	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-16	In vivoホーミングモデル(ラット)におけるAJM300の抑制作用の検討(II)	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-17	マウス末梢血中のリンパ球数に対するAJM300の単回経口投与の影響	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-18	ラット末梢血中の白血球数に対するAJM300の影響	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-19	IL-10 ノックアウト $CD4^+$ T 細胞移入マウス腸炎モデルにおけるAJM300の作用	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-20	IL-10 ノックアウト $CD4^+$ T 細胞移入マウス腸炎モデルにおけるAJM300M1製剤混餌投与条件下のAJM300の薬物動態	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-21	IL-10 ノックアウト $CD4^+$ T 細胞移入マウス腸炎モデルにおけるAJM300と抗マウスα4インテグリンモノクローナル抗体(PS/2)の薬効比較	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.1-22	Jurkatとrecombinant human VCAM-1/Fc Chimeraの固相結合アッセイを用いたAJM300、HCA2969、HCA3047及びHCA3053の阻害活性測定	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
4.2.1.2	4.2.1.2-1	ヒト末梢血由来単核球のナチュラルキラー細胞媒介性細胞傷害活性に対するHCA2969の効果	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.2-2	Phytohemagglutinin-L刺激によるヒト末梢血由来単核球の増殖能に対するHCA2969の効果	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.2-3	ラットにおける遅延型過敏反応に対するAJM300の作用	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
4.2.1.3	4.2.1.3-1	AJM300の安全性薬理試験－ラット一般症状に対する作用検討－	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.3-2	AJM300の安全性薬理試験－イヌ覚醒下循環器に対する作用検討－	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価
	4.2.1.3-3	AJM300の安全性薬理試験－hERG発現細胞を用いたhERG電流に対する作用検討－	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	資料目録に記載	国内	－	評価