目　次

2.5　臨床に関する概括評価 3
2.5.1　製品開発の根拠 3
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.4　有効性の概括評価 24
2.5.5　安全性の概括評価 43
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 58
2.5.7　参考文献 65

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
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last} 、AUC_{0-tz}、AUC_{0-t}	0 時間から最終定量時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CIOMS	医科学国際組織委員
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{min(24h)}$	1 回目投与後 24 時間値
CES	カルボキシルエステラーゼ
CYP	チトクローム P450
DDS	Drug Delivery System
EMA	欧州医薬品庁
eGFR	推算糸球体濾過量
FDA	米国食品医薬品局
JCV	JC ウイルス
HCA2969	AJM300 の活性代謝物
HCA2969-gluc	HCA2969 のグルクロン酸抱合体
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
IL	インターロイキン
LOCF	last observation carried forward
MAdCAM-1	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MFLX	モキシフロキサシン
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-糖たん白質
PML	進行性多巣性白質脳症
QTcF 間隔	Fridericia 法で補正した QTc 間隔
Ra	直腸上部
Rb	直腸下部
Rs	直腸 S 状部
S	S 状結腸
SASP	サラゾスルファピリジン
SOC	器官別大分類（MedDRA）
SRBC	ヒツジ赤血球
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
TQT	QT/QTc 評価試験
uAUC	血漿中遊離型薬物濃度の血漿中濃度－時間曲線下面積
uC_{max}	血漿中遊離型薬物濃度の最高血漿中濃度
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 RBC
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

AJM300（一般名：カロテグラストメチル。以下、本剤）は低分子 α4 インテグリン阻害剤のエステル型プロドラッグとして EA ファーマ株式会社によって見出された新規化合物であり、経口投与可能な錠剤である点で他の同クラス薬剤とは一線を画す。

クローン病と潰瘍性大腸炎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接着因子である Vascular Cell Adhesion Molecule-1（VCAM-1）と Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1（MAdCAM-1）の発現が亢進し、炎症性細胞の組織への浸潤が認められる。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、ヒト化抗 α4 インテグリンモノクローナル抗体（ナタリズマブ）が多発性硬化症及びクローン病に対して、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しての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。

本剤は、経口吸収性の向上を目的として設計されたエステル型プロドラッグである。生体内で代謝されて生成される活性代謝物 HCA2969 は、リンパ球などの炎症性細胞の表面上に発現する α4β1 インテグリンと血管内皮細胞上に発現する接着分子 VCAM-1 との結合及び α4β7 インテグリンと接着分子 MAdCAM-1 との結合を特異的に阻害することにより[4)]、炎症細胞の血管外遊走、腸管組織への定着を抑制する。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態学的側面

2.5.1.2.1 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。医科学国際組織委員（CIOMS）では「主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸特に直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30 歳以下の成人に多いが、小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性化の傾向がある。」と定義している[5)]。

代表的な自覚症状は、血便、粘血便、下痢、又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。軽症例では血便が少量で下痢を伴わない場合も多いが、より重症化すれば、水様性下痢と出血が混ざったトマトケチャップ様や、糞塊がなく滲出液と粘液に血液が混じった状態となる。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・右側又は区域性大腸炎）、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・急性激症型・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にわたる病勢コントロールが必要となる[5)]。

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で発癌リスクが高い。

本邦の罹患率や有病率は欧米に比べて低率であるが、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及び登録者証交付件数の合計の推移をみると毎年増加の一途をたどっており、平成 26 年度末には 170,781 人が登録されている[6]。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 で性差はみられない。

2.5.1.2.2　潰瘍性大腸炎治療に関する現状と治療ニーズ

2.5.1.2.2.1　寛解導入期

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」班による潰瘍性大腸炎治療指針が作成され、これに則って治療が行われている[7]。活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入療法において、重症例は状態により手術適応の検討があることを念頭に置く必要があり、重症化を防ぐうえでも、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。特に、治療継続中に急性増悪を起こした場合や寛解維持療法中に再燃を起こした場合には、前回の活動期と同一の治療法が奏効しないことや、より重症化することが多いため、治療の早期段階で使用可能な寛解導入薬の治療戦略上の意義は大きい。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、効果不十分な場合は経口副腎皮質ホルモン製剤治療（プレドニゾロン 1 日 30～40 mg）にて寛解導入が行われる。副腎皮質ホルモン製剤治療に対する抵抗性や依存性が認められた患者は難治例とされ、血球成分除去療法やタクロリムス経口投与、抗 TNF 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等が選択される。なお、副腎皮質ホルモン製剤治療で改善に至った患者の半数が 1 年後には難治例へ移行していると言われており[8]、特に抗 TNF 抗体製剤で十分な効果が得られない患者への治療が学会等で議論されている。このような状況を踏まえ、難治例に対する新たな治療薬が抗体製剤を中心として積極的に世界中で開発されており、より難治な患者に対して高次の治療選択肢を充足させる取り組みが活発に行われている。

潰瘍性大腸炎治療指針[7]によると、副腎皮質ホルモン製剤は 5-ASA 製剤の次に選択される薬剤に位置付けられている一方で、感染症等の副作用の問題が広く知られている。5-ASA 製剤の感染症リスクは無治療と変わらないが、副腎皮質ホルモン製剤では 3.3 倍上昇すると報告されている[9]。加えて、副腎皮質ホルモン製剤では高血糖、副腎機能抑制、骨粗鬆症等の多様な副作用が知られている[10]。中等症患者は、血便等の臨床症状を明確に認めるが発熱等の全身症状は軽度であり、ほとんどが外来で治療可能である[11]一方で、その副作用の懸念から副腎皮質ホルモン製剤の使用を回避するあまり、難治例と判断される前段階から、以下に述べる強力かつリスクの高い薬剤や、投与や管理が煩雑な薬剤や治療法を選択するケースが増えている。

血球成分除去療法は体外循環法であるため患者の身体的負担や時間的拘束が大きいと言われている。タクロリムス経口投与は、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おり[12)]、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[13)]。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のが難点である。抗 TNF 抗体製剤投与は、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に加え、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[14)，15)，16)]。その抗体製剤が中等症の時点から早期に導入されれば、それだけ早く二次無効に直面する事になり非致死性である潰瘍性大腸炎患者の生涯にわたる治療選択肢が確保できず、将来的な治療選択肢を失う恐れもある。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[17)]。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が、悪性腫瘍の発現も報告されている[18)]。

このように、中等症患者は強い副作用、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を伴う場合が散見され、5-ASA 製剤で効果不十分又は不耐となった場合に対する満足度の高い治療選択肢は存在していない。また、副作用の少ない次世代副腎皮質ホルモン製剤であるブデソニドの Drug Delivery System（DDS）製剤が開発中であるが[19)]、その作用メカニズムはこれまでの基本治療となんら変わらず、有効性の面で代替法としての意義は十分ではない。現在、難治例向けの抗体製剤の開発が盛んな一方で、経口低分子薬を中心として確立されるべき中等症に対する治療薬の開発が長年滞っているのが実情である。5-ASA 製剤で効果不十分又は不耐となった場合に、これまでのものとは異なる新規作用機序を有する薬剤かつ経口低分子薬に対する臨床現場からの要望は強く、本剤は、5-ASA 製剤と抗体製剤の間に存在する治療空白区域を埋めることができる寛解導入薬として期待されている。

2.5.1.2.2.2　寛解維持期

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、潰瘍性大腸炎治療指針[7)]に則り、主に 5-ASA 製剤の継続使用（場合によっては免疫調節剤を併用）が推奨される。一方、抗体製剤の対象となる難治例や重症例では、再燃時の治療選択肢が乏しいため外科的治療が必要となる場合もある。そもそも寛解に至るまでの治療に難渋しているため、再度の重症化を防ぐことを重視し、寛解導入療法に用いられた薬剤がそのまま寛解維持療法において継続使用されると考えられる。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り、実際、潰瘍性大腸炎治療指針[7)]によれば、難治例や重症例に対する寛解維持療法では、寛解導入治療に用いた免疫調節剤やインフリ

キシマブ等の抗 TNF 抗体製剤、さらにはトファシチニブ経口投与、ベドリズマブ点滴静注などをそのまま寛解維持治療に用いることが推奨されている。一方、本剤の主な対象となる 5-ASA 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に、ペンタサ錠 2.25 g/日及びアサコール錠 2.4 g/日を継続投与した 1 年後の血便非発現率は 69.2%及び 76.9%と高値であり [20]、更に、5-ASA 製剤の高用量使用による寛解維持効果が報告されている [21]。また、ペンタサ錠とペンタサ注腸 1.0 g の週末 2 日間併用投与も有用であり、その非再燃率は 81.8%と高値である [22]。添付文書上、発現頻度 0.1%以上の重大な副作用はなく、長期使用しても副作用の頻度が少なく、本邦ではほとんどの患者で使用されている。本剤の寛解導入療法終了後に移行する寛解維持療法では、本邦の治療指針に則り、5-ASA 製剤を継続使用すると考えられる。

2.5.1.3 臨床試験実施に関する科学的背景・根拠

本剤と同じ α4 インテグリン阻害を作用機序とする IBD 治療薬として、ヒト化抗 α4 インテグリンモノクローナル抗体（ナタリズマブ）がクローン病患者及び多発性硬化症患者に対して、またヒト化抗 α4β7 インテグリンモノクローナル抗体（ベドリズマブ）が潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者に対して治療効果を示す臨床試験成績が報告されており [1),2),3)]、α4 インテグリン機能の抑制が IBD 治療として有効であることが示されている。

しかし、米国にて実施されたナタリズマブの臨床試験において被験者 3 例に進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML）が発症したことが 2005 年に報告された [23),24),25),26),27)]。PML は免疫不全状態が起こった時に JC ウイルス（JCV）が再活性化して発症すると言われており、1,000 万人中 0.9 人程度の確率で発症する非常に稀な疾患である。治療や免疫機能改善により回復する場合があるが、多くは進行性で生命的・機能的予後不良な疾患であることから、ナタリズマブは PML のリスクを十分に警告し、厳重な処方管理プログラム（TOUCH Prescribing Program）下での使用を前提として販売されている。最近では、PML に関するリスク・ファクターとして、①ナタリズマブの投与期間が長いこと（特に 24 ヵ月以上）、②免疫調節剤の投与経験があること（短期間の副腎皮質ホルモン製剤による治療を除く）及び③JCV に対する抗体が陽性であることの 3 点が特定されており [28),29),30)]、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）や欧州医薬品庁（European Medicines Agency; EMA）も添付文書等での注意喚起を行うよう指導を継続している。

以上より、α4 インテグリン阻害剤である本剤は IBD 治療として有効性が期待される一方で、PML 発症リスクは否定できないと考えられる。したがって、本剤は、そのリスクの低減を図りながら開発を進めてきた。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 第 I 相試験

[redacted]試験（[redacted]、参考資料）を参考にし、国内にて、AJM300　40、80、160、320 mg 単回投与での安全性、薬物動態、食事の影響を検討することを目的として、日本人健康成人男性志願者を対象とした第 I 相単回経口投与試験（AJM-101 試験）を計画、実施した（2003 年 12 月～2004 年 3 月）。また、反復投与での安全性、薬物動態、薬力学的を検討することを目

的として、日本人健康成人男性志願者を対象とした国内第 I 相反復経口投与試験（AJM-102 試験）を計画、実施した（20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月）。その後、さらに高用量での安全性、薬物動態、薬力学及び食事の影響を検討することを目的として、日本人健康成人男性志願者を対象とした AJM300 240、480、960 mg 単回投与の国内第 I 相単回経口投与試験（AJM300/CP3 試験）を計画、実施した（20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月）。引き続き、反復投与での安全性、薬物動態、薬力学的を検討することを目的として、国内第 I 相反復経口投与試験（AJM300/CP4 試験）を計画、実施した（20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月）。

2.5.1.4.2　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした前期第 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、そして 960 mg の有効性及び安全性をそれぞれ検討した。

まず、中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とし、AJM300 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探索的に検討することを目的とした実薬及びプラセボ並行二重盲検試験（AJM300/ET2 試験）を計画、実施した（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）。その結果、主要評価項目の Mayo score 変化量はいずれの投与群でも 0 週に比し有意な低下が認められたが、8 週時点において投与群間での差は認められなかった〔2.7.3.2.1 参照〕。薬力学的指標とした Riley score（病理組織評価）において、粘膜の減少に対し 480 mg 投与群では有意な改善効果がみられた。また、高用量の国内第 I 相試験（AJM300/CP4 試験）の結果から、国内前期第 II 相試験（AJM300/ET2 試験）で用いた用量（AJM300 480 mg/回の 1 日 3 回投与）より更なる高用量によって高い有効性が得られると示唆されたことから、投与量を 960 mg/回に増量し、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探索的に検討することを目的としたプラセボ対照二重盲検比較試験（AJM300/ET3 試験）を計画、実施した（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）。その結果、主要評価項目である 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〔2.7.3.2.2 参照〕。

2.5.1.4.3　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験

2 つの第 III 相試験を実施している（うち、1 回目の試験は終了した）。1 回目の試験では、後述する[redacted]相談（[redacted] 及び[redacted]）での指導・助言を踏まえ、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・不耐である中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（AJM300/CT2 試験）を計画、実施した。本試験では AJM300 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 週間の投与により改善効果がみられたが寛解又は粘膜治癒に至らなかった被験者には最大 24 週間まで継続投与が可能な計画とした。更に、8 週間の投与により改善がみられた被験者に対し、再燃時には休薬期間を少なくとも 8 週間設けた上で非盲検下にて再投与も可能とした。なお、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た（20[redacted] 年[redacted]

月～20[redacted]年[redacted]月）。その結果、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、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%信頼区間は 1 を含んでいることから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〔2.7.3.2.3 参照〕。割付因子で調整しない解析では、プラセボ群 49.2%（29/59 例）、960 mg 群 61.3%（65/106 例）であり、両群の差（両側 95%信頼区間）は 12.2%（-3.5%～27.3%）で両側 95%信頼区間は 0 を含み、有意差を認めなかった。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と 960 mg 群との間に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））（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-21 及び表 2.7.3.3-27 参照〕）。Partial Mayo Score の推移においても、投与開始 2 週以降において、プラセボ群と 960 mg 群との間に有意差が認められた（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-45 参照〕）。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と 960 mg 群との間に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））（2.7.3.6〔表 2.7.3.6-9 参照〕）。得られた解析結果を基に、後述する[redacted]相談（[redacted]）を実施し、その指導・助言を踏まえ、追加第 III 相試験を計画、実施した（AJM300/CT3 試験）。AJM300/CT2 試験の主たる対象である 5-ASA 製剤効果不十分例では Mayo score による改善率についてプラセボ群と 960 mg 群との間に有意差が認められたこと、また 5-ASA 不耐例の治療は医療ニーズが高いことから、対象患者を 5-ASA 製剤効果不十分又は不耐に限定して実施している。

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、AJM300 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、再燃時には休薬期間を少なくとも 8 週間設けた上で再投与も可能とした。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。

2.5.1.4.4　QT/QTc 評価試験

後述する[redacted]相談（[redacted]）を踏まえ、QT/QTc を評価する国内第 I 相試験（AJM300/CP6 試験）を計画、実施した（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）。日本人健康成人男女を対象に、AJM300、プラセボを空腹時に単回経口投与し、モキシフロキサシン（以下、MFLX）を陽性対照薬として、AJM300 の 480 mg、960 mg 及び MFLX 400 mg の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を二重盲検比較試験にて検討した。

2.5.1.4.5　臨床薬物相互作用試験

後述する[redacted]相談（[redacted]）を踏まえ、臨床薬物相互作用を評価する国内第 I 相試験（AJM300/CP7 試験及び AJM300/CP8 試験）を計画、実施した（AJM300/CP7 試験 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、AJM300/CP8 試験 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）。日本人健康成人男性を対象に、AJM300 反復経口

投与後、AJM300 及び被相互作用薬（ミダゾラム経口投与剤、プレドニゾロン経口投与剤、アトルバスタチン経口投与剤及びミダゾラム注射剤）を空腹時に単回投与し、AJM300 の CYP3A4 阻害作用が被相互作用薬の体内動態及び安全性に与える影響を検討した（AJM300/CP7 試験）。また、日本人健康成人男性を対象に、AJM300（被相互作用薬）単独、又は AJM300 とリファンピシン（相互作用薬）の併用で空腹時に単回経口投与し、リファンピシンの有機アニオントランスポーターペプチド（以下、OATP）1B1 及び OATP1B3 阻害作用が AJM300 の薬物動態（PK）及び安全性に及ぼす影響を検討した（AJM300/CP8 試験）。

2.5.1.4.6　ヒトマスバランス試験

後述する[redacted]相談（[redacted]）を踏まえ、^{14}C-AJM300 単回経口投与後の吸収、代謝、及び排泄について検討する国内臨床薬理試験（AJM300-CP9 試験）を計画、実施した（2019 年 7 月～2019 年 11 月）。日本人健康成人男性を対象として、^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与した際の、放射能の排泄経路と体内からの消失を検討した。

2.5.1.4.7　肝機能障害者における薬物動態試験

日本人肝機能障害者を対象に、AJM300 を単回経口投与した際の安全性、忍容性及び PK を肝機能正常者と比較評価することを目的とした多施設共同、非盲検、臨床薬理試験（AJM300-CP10 試験）を計画、実施した（2019 年 11 月～2020 年 10 月）。

なお、以上の試験に加え、現在までに[redacted]試験（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、参考資料）[redacted]試験（[redacted]試験、20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、参考資料）、及び[redacted]試験（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、参考資料）を終了している。

2.5.1.5　実施した[redacted]相談

本剤の[redacted]について[redacted]相談を実施した。

その他、[redacted]、[redacted]について[redacted]相談を行い、各相談で得られた助言を踏まえて開発を進めた。

2.5.1.5.1　[redacted]相談（[redacted]相談（オーファン以外）、[redacted]）

本剤の開発について、[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]〔1.13.2-8 参照〕）を実施し、[redacted]及び[redacted]について相談し、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より以下の助言を受けた（表 2.5.1.5-1）。

表 2.5.1.5-1　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日の対面助言における機構見解

相談事項	見解
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

2.5.1.5.2　[redacted]相談（[redacted]相談（オーファン以外）、[redacted]）

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日の対面助言（受付番号[redacted]）における[redacted]との助言を受け、第 II 相試験（AJM300/ET3）参加医師を対象としたヒアリング、第三者調査機関による医師 Web 調査、医学専門家等との相談等を実施し、本剤の開発方針について再検討した。

2.5.1.5.2.1　ヒアリング結果（第 II 相試験（AJM300/ET3）参加医師の見解）

本剤のコンセプト及び開発方針の検討にあたり、AJM300/ET3 試験に参加した医師（44 名）を対象に、以下に関するヒアリングを実施した（20[redacted]年[redacted]～[redacted]月実施）。

- 市販後にナタリズマブに準じた厳格な安全対策（PML に対する注意喚起、PML リスク等について十分に説明できる医師・医療機関の連携下での使用に限定する、等）が課された場合でも、「5-ASA 製剤に上乗せする薬剤」として、本剤が医療現場で受け入れ可能かどうか。
- 本剤のリスク・ベネフィットを踏まえた上で想定する本剤の使用方法について。