ナタリズマブに準じた安全対策が課せられた場合の本剤のコンセプトの受容性については、44名全ての医師から、PML リスク管理体制が課せられた場合でも 5-ASA 製剤に上乗せする薬剤として本剤は十分受け入れられるとの支持が得られた[31)]。

また、想定する本剤の使用方法については、「5-ASA 製剤又は副腎皮質ホルモン製剤のいずれかによる治療を行っても効果不十分又は不耐である患者」を対象に本剤を使用する場合、「寛解導入治療として数週間（8 週間）使用するイメージ」を持つ医師は 44 名中 1 名であったのに対し、「寛解導入治療として病勢が安定するまで数ヵ月から 12 ヵ月以内で使用するイメージ」を持つ医師は 34 名であった。一方、5-ASA 製剤と同様、「寛解導入療法に加え、再燃予防を目的とした寛解維持療法としても数年間（2～3 年以上）使用するイメージ」を持つ医師は 9 名であった[32)]。

2.5.1.5.2.2　第三者調査機関による医師 Web 調査結果

前項のヒアリング内容について、より客観的な意見を聴取することを目的とし、第三者調査機関[redacted]による医師 Web 調査を実施した（平成[redacted]年[redacted]月実施）。調査対象は、潰瘍性大腸炎の患者に 5-ASA 製剤を処方している消化器内科医 150 名【HP（≧20 床）100 名、GP50 名】であり、過去 1 年間の担当 IBD 患者数は 1 人の医師あたり平均して 24.0 名であった。開発品 X として本剤のプロファイルだけ示し（表 2.5.1.5-2）、調査を実施した。

表 2.5.1.5-2　開発品 X のプロファイル

項目	内容
作用機序	[redacted]
適応	[redacted]
効果・効能	[redacted]
安全性	[redacted]
用法・用量	[redacted]
その他	[redacted]

調査結果のうち、前項内容と関連するものを以下に示す[33)]。

[redacted]

以上の調査結果は前項にて述べたヒアリング結果と概ね一致していると考えられる。

2.5.1.5.2.3　医学専門家等との相談

本剤の開発方針について医学専門家を含む 3 名の IBD の専門家に相談したところ、以下の意見を頂いた。

[redacted]

以上の結果を受け、[redacted]することが適切と判断した。[redacted]を目的に、[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）を実施した。その結果の主な助言を以下に示す（表 2.5.1.5-3）。

表 2.5.1.5-3　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]

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

[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）に基づき実施した国内第 III 相試験、AJM300/CT2 試験）において、主要評価項目（Mayo score による改善率【8 週】）における本剤のプラセボに対する優越性が検証されなかったことから、[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]〔1.13.2-12 参照〕）を実施した。[redacted]及び[redacted]について相談し、機構より以下の助言を受けた（表 2.5.1.5-4）。

表 2.5.1.5-4　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]

2.5.1.5.4　[redacted]相談（[redacted]相談、[redacted]）

[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]〔1.13.2-5 参照〕）を実施した。相談での機構の主な指導・助言は以下のとおりであった（表 2.5.1.5-5）。

表 2.5.1.5-5　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]

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

[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]〔1.13.2-10 参照〕）を実施した。相談での機構の主な指導・助言は以下のとおりであった（表 2.5.1.5-6）。

また、「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」（平成 27 年 4 月 27 日、薬食審査発 0427 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）を踏まえ、[redacted]に関する[redacted]相談（[redacted]相談、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]〔1.13.2-11 参照〕）を実施した。相談での機構の主な指導・助言は以下のとおりであった（表 2.5.1.5-7）。

表 2.5.1.5-6　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]

表 2.5.1.5-7　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]

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

[redacted]に関する[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]〔1.13.2-13 参照〕）を実施した。相談での機構の主な指導・助言は以下のとおりであった（表 2.5.1.5-8）。

表 2.5.1.5-8　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]

2.5.1.6 臨床データパッケージ

今回承認申請の対象とする臨床データパッケージに関して、評価資料、参考資料の一覧を示す。

表 2.5.1.6-1 評価資料

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（記載がある場合を除き経口投与）	例数	投与期間	資料番号【資料区分】
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）	〔5.3.3.1-1〕 【評価資料】
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	〔5.3.3.1-2〕 【評価資料】
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）	〔5.3.3.1-3〕 【評価資料】
国内第 I 相試験（AJM300/CP4）	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）： 240、480、960 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	23 例	合計 7 日	〔5.3.3.1-4〕 【評価資料】
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	〔5.3.3.1-5〕 【評価資料】
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	〔5.3.3.3-1〕 【評価資料】
国内薬物相互作用試験（1）（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（ミダゾラム経口投与）：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（ミダゾラム静脈内投与）：0.017 mg／kg	88 例	被験薬：14 日 被相互作用薬：単回（合計 5 回）	〔5.3.3.4-1〕 【評価資料】
国内薬物相互作用試験（2）（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）	〔5.3.3.4-2〕 【評価資料】
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）	〔5.3.4.1-1〕 【評価資料】

表 2.5.1.6-1　評価資料（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（記載がある場合を除き経口投与）	例数	投与期間	資料番号【資料区分】
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	〔5.3.5.1-1〕【評価資料】
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	〔5.3.5.1-2〕【評価資料】
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※ 再投与期：8 週※	〔5.3.5.1-3〕【評価資料】
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※ 再投与期：8 週※	〔5.3.5.1-4〕【評価資料】

※継続投与移行時は最大 24 週

表 2.5.1.6-2　参考資料

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（記載がある場合を除き経口投与）	例数	投与期間	資料番号【資料区分】
[redacted]試験（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] 例 [redacted] 例	[redacted]	〔5.3.3.1-6〕【参考資料】
[redacted]試験（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] 例	[redacted] 週	〔5.3.5.4-1〕【参考資料】
[redacted]試験（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] 例	[redacted] 週	〔5.3.5.4-2〕【参考資料】

2.5.1.7　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

国内で実施した臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、「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第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2」に規定する基準及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守して実施した。

外国で実施した臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則及び ICH-GCP を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

臨床試験（評価資料）で用いた製剤は、国内第 I 相試験（AJM-101、AJM-102）では 40 mg 錠を、国内第 I 相試験（AJM300/CP3、AJM300/CP4、AJM300/CP6）、国内薬物相互作用試験（AJM300/CP7、AJM300/CP8）、国内臨床薬理試験（AJM300-CP10）、潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び国内第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）では 120 mg 錠（申請製剤）であった。

120 mg 錠及び 40 mg 錠について、溶出挙動の類似性及び一貫性を溶出試験にて評価した。溶出挙動の類似性について、120 mg 錠 1 錠を標準製剤、40 mg 錠 3 錠を試験製剤として評価し、120 mg 錠及び 40 mg 錠の溶出挙動は評価基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は類似であると判断された（3.2.P.2.2.1〔表 3.2.P.2.2-6 参照〕）。臨床試験（評価資料）に用いたすべての製剤について、各規格試験条件にて溶出性を評価し、すべての製剤が溶出規格に適合したことから、臨床試験（評価資料）に用いた製剤は一貫して同様の溶出挙動を示すものと判断された（3.2.P.2.2.1〔表 3.2.P.2.2-8 参照〕）。

なお、市販予定製剤の成分及び分量は、臨床試験で用いた 120 mg 錠と同一である。

薬物動態に及ぼす食事の影響について、国内第 I 相試験（AJM-101、AJM300/CP3）にて日本人健康成人男性を対象として、AJM300 単回経口投与により検討した結果、80 mg～960 mg の用量の範囲で、血漿中 AJM300 並びに HCA2969 の C_{max} 及び AUC（$AUC_{(0\text{-}tz)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$、$AUC_{0\text{-}24}$）は、食後投与では空腹時投与よりも低下することが示唆された（2.7.1.2〔表 2.7.1.2-2 及び表 2.7.1.2-4 参照〕）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

(1) 健康成人での薬物動態

1) 吸収

国内第 I 相試験（AJM-101）で、日本人健康成人男性を対象に AJM300 の 40、80、160 及び 320 mg を空腹時に単回経口投与した際、活性代謝物 HCA2969 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tz)}$は用量比例性が示唆された。国内第 I 相試験（AJM300/CP3、AJM300/CP4）で、日本人健康成人男性を対象に臨床用量の 960 mg を含む 240、480 及び 960 mg を食後単回投与した際、HCA2969 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、用量比例性は認められなかったが、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ とも空腹時投与に比し用量に比例して増加する傾向がみられた（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-5 参照〕）。6 日間食後反復投与した際、反復投与 6 日目の HCA2969 の $C_{max(0\text{-}24h)}$及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、用量比例性は認められなかった（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-16 参照〕）。HCA2969 の反復投与 6 日目の $C_{max(0\text{-}24h)}$の 480 mg 群/240 mg 群比は約 2.1、960 mg 群/480 mg 群比は約 1.3、反復投与 6 日目の $AUC_{0\text{-}24}$ の 480 mg 群/240 mg 群比は約 2.3、960 mg 群/480 mg 群比は約 1.1 であり、480 mg では用量に比例した増加が認められたが、960 mg では用量に比例した増加はみられなかった。なお、反復投与 6 日目の HCA2969 の $C_{min(24h)}$は、960 mg 群が 240 mg 及び 480 mg 群に比し高めに推移した（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-17 参照〕）。

2） 分布

^{14}C-AJM300 及び ^{14}C-HCA2969 を用いたヒトにおける *in vitro* 血漿たん白結合率は、0.9～9 μmol/L の AJM300 及び 3～30 μmol/L の HCA2969 で、それぞれ 99.2%～99.3%及び 99.6%～99.7%であり、検討した濃度範囲においてほぼ濃度依存性はなかった。500 ng/mL の ^{14}C-AJM300 及び ^{14}C-HCA2969 を用いたヒト血漿たん白成分との結合率について、AJM300 の結合率はヒト血清アルブミン（HSA）で 91.84%、ヒト γ-グロブリン（IgG）で 19.52%、ヒト α1-酸性糖たん白質（α1-AGP）で 90.80%であった。HCA2969 の結合率は HSA で 94.16%、IgG で 22.63%、α1-AGP では 42.66%であった〔2.7.2.2.1.2 参照〕。マスバランス試験（AJM300-CP9）での日本人健康成人男性を対象に ^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与したマスバランスの検討により、AJM300 の代謝物は血漿成分と強く結合すること（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-40 参照〕）及び放射能の赤血球への移行は少ないことが示唆された（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-38 参照〕）。

3） 代謝

国内第 I 相試験（AJM300/CP3）に参加した被験者の血漿及び尿試料にて、AJM300 の代謝物の検索を行った結果、血漿中には HCA2969、M-I 及び M-II 以外に、質量数が「AJM300+16」の代謝物及び HCA2969 のグルクロン酸抱合体（HCA2969-gluc）が、尿中には HCA2969、M-I 及び M-II が認められた。「AJM300+16」の代謝物はジクロロベンゼン環が水酸化された構造であることが示唆された。ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系ミクロソームを用いて AJM300 の代謝酵素を検討した結果、ヒトにおいて AJM300 は肝ミクロソームにおいて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それぞれ HCA2969 及び M-I へと代謝され、さらに M-I は M-II へと代謝されると考えられた。HCA2969 は主に UGT1A3 により HCA2969-gluc へグルクロン酸抱合代謝されると考えられた〔2.7.2.2.1.3 参照〕。

国内マスバランス試験（AJM300-CP9）で、日本人健康成人男性を対象に ^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与したマスバランスの検討により、AJM300 は血漿中及び糞中の微量成分であり、尿では検出されず、活性代謝物 HCA2969 は血漿、尿及び糞における主要代謝物であった。未知の代謝物は主要な成分ではなかった。AJM300 は、血漿中放射能の 4.1%を占めた。HCA2969 は、13.5%を占める最も主要な成分であった。他の代謝物は 4.2%以下であった（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-41、表 2.7.2.2-42 及び表 2.7.2.2-43 参照〕）。

4） 排泄

国内マスバランス試験（AJM300-CP9）で、^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与したマスバランスの検討により、投与後 72 時間までに 90.42%と放射能の大半が排泄された。投与後 168 時間での放射能の総回収率は 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%と、投与放射能のほとんどは糞中に排泄され、尿中への排泄は極めて少なかった（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-37 参照〕）。

（2） 蓄積性

国内第 I 相試験（AJM300/CP4）の反復投与試験にて、240 mg、480 mg 及び 960 mg を 1 日 3 回食後に 6 日間反復投与時の血漿中 AJM300 及び HCA2969 濃度のトラフ値は反復投与 2 日目で、定常状態となった（2.7.2.2.2〔図 2.7.2.2-14 参照〕）。反復投与 1 日目の血漿中 AJM300 及び HCA2969

の $C_{min(24h)}$（1回目投与後24時間値）並びに AUC_{0-24} に対する比の平均は、960 mg投与によりAJM300の $C_{min(24h)}$ は反復投与4日目で1.050、反復投与6日目で0.705、AUC_{0-24} は反復投与4日目で0.904、反復投与6日目で1.039であった。HCA2969の $C_{min(24h)}$ は反復投与4日目で0.970、反復投与6日目で0.948、AUC_{0-24} は反復投与4日目で0.975、反復投与6日目で1.083と比較的1に近かった（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-20 参照〕）。

（3） 潰瘍性大腸炎患者での薬物動態

国内第III相試験（AJM300/CT2）で、活動期潰瘍性大腸炎患者に960 mgを1日3回8週間経口投与した際の血漿中薬物濃度を検討した。血漿中AJM300、HCA2969、M-I及びM-II濃度は、いずれも初回投与期の2週に30例、4週に27例及び8週に1例で測定された。潰瘍性大腸炎患者における血漿中AJM300、HCA2969、M-I及びM-II濃度は、いずれも日本人健康成人男性とで大きな違いは認められなかった（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-53 参照〕）。

なお、国内第I相試験（AJM300/CP4）の結果から、反復投与6日目における1回目投与時のHCA2969の $T_{max\ (0-5h)}$ は、2.5時間から5.0時間であったため、血漿中薬物濃度の要約統計量は、各評価時点において採血時点前の最終服用時刻から採血時刻までの時間が2.5時間以上5.0時間以下の被験者を対象として算出した。

2.5.3.2 内因性要因

（1） 食事の影響

国内第I相試験（AJM300/CP3）にて日本人健康成人男性を対象として、240、480及び960 mgを単回経口投与時の食事の影響を2群2期クロスオーバー試験で検討した。

AJM300については、各群における空腹時投与に対する食後投与の比の平均は C_{max} が240 mg群で0.519、480 mg群で0.317及び960 mg群で0.662、AUC_{inf} が240 mg群で算出されず、480 mg群で0.455及び960 mg群で0.791であり、90%信頼区間はいずれのパラメータも規定した範囲（0.80～1.25）に含まれず、食後投与では空腹時投与よりもAJM300の血漿中濃度は低下することが示された。HCA2969については、空腹時投与に対する食後投与の比の平均は C_{max} が240 mg群で0.620、480 mg群で0.585及び960 mg群で0.815、AUC_{inf} が240 mg群で0.700、480 mg群で0.750及び960 mg群で0.976であったが、90%信頼区間は規定した範囲に含まれず、食後投与では空腹時投与よりもHCA2969の血漿中濃度は低下することが示唆された（2.7.1.2.2〔表 2.7.1.2-4 参照〕）。

（2） 性差の影響

薬物動態の性差の評価する臨床試験は実施していない。なお、国内第I相試験（AJM300/CP6）で日本人健康成人男性及び女性を対象として、QT/QTc間隔に及ぼす影響を検討した際の薬物動態パラメータについて、960 mgを単回投与時の C_{max} 及び AUC_{last} は、AJM300では女性が男性に比しそれぞれ1.5倍及び1.6倍大きく、体重補正値でそれぞれ1.3倍及び1.4倍大きかった（体表面積補正値も同様）。HCA2969ではいずれも女性が男性に比し約1.4倍大きく、体重補正値でいずれも約1.2倍大きかった（体表面積補正値も同様）（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-27 及び表 2.7.2.2-28 参照〕）。

(3) 肝機能、腎機能障害の影響

国内臨床薬理試験（AJM300-CP10）で、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の日本人肝機能障害者を対象として、AJM300 を単回経口投与した際の薬物動態を肝機能正常者と比較評価した。

軽度肝機能障害者では、肝機能正常者と比較して AJM300 の曝露量が若干小さく、遊離型 AJM300 の曝露量は、肝機能正常者と同程度であった。HCA2969 については、肝機能正常者と比較して C_{max} は同程度、AUC_{0-t} は約 1.6 倍で（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-50 参照〕）、遊離型 HCA2969 の $_{u}C_{max}$ 及び $_{u}AUC_{0-t}$ は、それぞれ約 1.6 倍及び約 2.3 倍であった（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-51 参照〕）。軽度肝機能障害者への投与は注意する必要があると考えられた。

中等度肝機能障害者（アルコール性肝炎、胆汁うっ滞型、各 1 例）は 2 例と少数で、アルコール性肝炎被験者の AJM300 及び HCA2969 の曝露量は軽度肝機能障害者の曝露量の範囲内か、若干高い程度であったが、胆汁うっ滞型被験者における AJM300 及び HCA2969 の曝露量は肝機能正常者と比較して顕著に高かった〔2.7.2.2.2（9）2）参照〕。中等度肝機能障害者への投与は軽度肝機能障害者と同様に注意する必要があると考えられた。

また、国内第 I 相試験（AJM300/CP4）では、本剤 240、480 及び 960 mg を 1 日 3 回 6 日間経口投与した時の 5 日目の AJM300 の尿中薬物排泄率の平均値が 0.00%、HCA2969 が 0.52%～0.95%と少なく（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-19 参照〕）、国内マスバランス試験（AJM300-CP9）では、投与後 168 時間での放射能の総回収率は 98.48%で、その内訳は累積糞中放射能排泄率が 95.67%、累積尿中放射能排泄率が 2.60%であり（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-37 参照〕）、投与放射能の尿中への排泄は極めて少なかったことから、本剤の薬物動態に及ぼす腎機能の影響は小さいものと考えられるため、腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

2.5.3.3 薬物相互作用

(1) 他剤に及ぼす影響

国内第 I 相試験（AJM300/CP7）で、CYP3A4 の典型的な基質を被相互作用薬として本剤との薬物相互作用を検討した。AJM300 はミダゾラム（経口投与）の薬物動態に影響を及ぼし、ミダゾラムの曝露は併用により AUC が 3 倍程度上昇した。AJM300 のミダゾラム経口併用投与時の CYP3A4 の阻害の強度は、平成 30 年 7 月 23 日に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より発出された「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」（以下、薬物相互作用ガイドライン）で“中程度の阻害薬”に該当した。AJM300 はアトルバスタチンの薬物動態に影響を及ぼし、アトルバスタチンの曝露は併用により AUC が 2 倍程度上昇した。曝露上昇の程度はミダゾラム経口併用投与時よりも小さく、CYP3A4 の阻害の受けやすさを反映したと推察された。AJM300 はプレゾニドロンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。AJM300 はミダゾラム（静脈内投与）の薬物動態に対しては影響を及ぼすと考えられたが、その影響はミダゾラム（経口投与）より小さいと考えられた。なお、AJM300 反復投与終了後 14 日目には、AJM300 による CYP3A4 阻害の影響は、ほぼ消失することが示唆された（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-31 参照〕）。

(2) 他剤から受ける影響

国内第 I 相試験（AJM300/CP8）で、HCA2969 の肝臓への取り込みに関与する OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬との薬物相互作用を検討した。OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬はリファンピシンとした。血漿中 AJM300 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、リファンピシン併用投与によりいずれも AJM300 単独投与に比し約 2 倍に増加した。血漿中 AJM300 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比（90%信頼区間、以下同様）は、いずれも幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 に含まれなかったため、AJM300 はリファンピシンによる薬物動態的な相互作用を受けると判断した（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-35 参照〕）。血漿中 HCA2969 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、リファンピシン併用投与により AJM300 単独投与に比しそれぞれ約 4.5 倍及び約 5.6 倍に増加した。血漿中 HCA2969 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比は、いずれも幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 に含まれなかったため、HCA2969 はリファンピシンによる薬物動態的な相互作用を受けると判断した（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-36 参照〕）。

2.5.3.4 薬力学

(1) 血漿中リンパ球

HCA2969 の α4 インテグリン阻害作用の指標として、AJM300 投与による血漿中リンパ球の変化を検討した。国内第 I 相試験（AJM300/CP4）で、日本人健康成人男性に 240、480 及び 960 mg を 1 日 3 回食後に 6 日間反復経口投与時の反復投与 6 日目のリンパ球数の変化率（投与前日の同時刻のリンパ球数を基準）は、プラセボ群に比し、240 mg 群で 2～15 時間、480 mg 群で 2～15 時間、960 mg 群で 0～21 時間で有意な増加が認められ（2.7.2.2.2〔図 2.7.2.2-15 参照〕）、トラフに相当する反復投与終了日翌日の 0 時間でのリンパ球数の変化率は、960 mg 群のみで有意な増加が認められた（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-21 参照〕）。リンパ球数の変化率が 0%を上回った時間の AUC の用量反応関係及びリンパ球数の変化率の最大値とその用量反応関係から、リンパ球数の増加は 480 mg 以上の用量で頭打ちとなることが示唆されたが（2.7.2.2.2〔図 2.7.2.2-16、図 2.7.2.2-17 及び図 2.7.2.2-18 参照〕）、血漿中薬物濃度がトラフとなる時点にて、リンパ球数の変化率がプラセボ群に比し有意な増加が認められた 960 mg を 1 日 3 回食後反復投与することで、24 時間を通して薬理作用が持続すると示唆された。

2.5.3.5 QTc 間隔への影響

国内第 I 相試験（AJM300/CP6）で日本人健康成人男女を対象に、AJM300 480 mg 及び 960 mg の QT/QTc 間隔に及ぼす影響について MFLX を陽性対照薬として検討した。AJM300 480 mg 及び 960 mg 投与は QTcF 間隔に影響しないことが示された。AJM300 及び HCA2969 の血漿中薬物濃度の上昇に伴う ΔΔQTc 間隔及び ΔΔQT 間隔の延長は認められなかった。

一方、MFLX 投与は QTcF 間隔を 5 msec 以上延長させることが示された（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-22 参照〕）。なお、AJM300 480 mg 及び 960 mg 投与による AJM300 及び HCA2969 の血漿中薬物濃度の増加比は投与量の増加比よりも小さいことが示された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を評価した試験

本剤の有効性を評価した活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験の一覧（評価資料）を表 2.5.4.1-1 に示した。

第 II 相試験はプラセボを対照とした二重盲検比較試験により、AJM300/ET2 では AJM300 480 mg を、AJM300/ET3 では AJM300 960 mg を 1 日 3 回、8 週間経口投与した際の AJM300 の有効性を探索的に検討した。第 III 相試験は、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 ともにプラセボを対照とした二重盲検比較試験により、AJM300 960 mg を 1 日 3 回、8 週間経口投与した際の AJM300 の有効性を検証した。また、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 では、最大 24 週間経口投与した際の有効性及び休薬後に再投与した際の有効性についても検討した。

AJM300/CT2 を実施した結果、主要評価項目である 8 週の Mayo score による改善率にて、プラセボ群に対する本剤 960 mg 群の優越性が検証されなかった。その後に実施した AJM300/CT3 では、AJM300/CT2 の臨床試験成績に基づき、割付比率、対象患者、事前観察期、主要評価項目等の治験方法を AJM300/CT2 から変更して実施し、AJM300/CT2 で用いた Mayo score による改善率の定義を修正した主要評価項目の 8 週の Mayo score による改善率①にて、プラセボ群に対する本剤 960 mg 群の優越性が検証された。AJM300/CT2 と AJM300/CT3 での治験方法の主な相違点を表 2.5.4.1-1 に示した。

なお、AJM300/CT3 は 20[redacted] 年[redacted] 月 26 日時点で実施中であり、治験薬を投与された全被験者の初回投与期及び再投与期データ並びにデータロックした 20[redacted] 年[redacted] 月 26 日までに収集し得た非投与期データを基に記載した。

表 2.5.4.1-1 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験（評価資料）

試験区分 （試験番号）	試験 デザイン	試験の 目的	被験薬、対照薬 用法・用量	例数	投与期間	資料番号
第 II 相試験 （AJM300/ET2）	二重盲検	有効性 安全性	被験薬（AJM300）： 480 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	46 例	8 週	〔5.3.5.1.1〕
第 II 相試験 （AJM300/ET3）	二重盲検	有効性 安全性	被験薬（AJM300）： 960 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	102 例	8 週	〔5.3.5.1.2〕
第 III 相試験 （AJM300/CT2）	二重盲検	有効性 安全性 薬物動態	被験薬（AJM300）： 960 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	165 例	初回投与期：8 週※ 再投与期：8 週※	〔5.3.5.1.3〕
第 III 相試験 （AJM300/CT3）	二重盲検	有効性 安全性	被験薬（AJM300）： 960 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	203 例	初回投与期：8 週※ 再投与期：8 週※	〔5.3.5.1.4〕

※継続投与移行時は最大 24 週

表 2.5.4.1-2　AJM300/CT2 と AJM300/CT3 での治験方法の主な相違点

項目	AJM300/CT2	AJM300/CT3
割付比率	プラセボ群：AJM300 群=1：2	プラセボ群：AJM300 群=1：1
	＜変更理由＞ ・　割付比率についてプラセボ群に対し AJM300 群が高いことによる、プラセボ効果への影響を除くため。	
対象患者	・ 5-ASA 製剤効果不十分 ・ 5-ASA 製剤不耐 ・ 副腎皮質ホルモン製剤効果不十分 ・ 副腎皮質ホルモン製剤不耐	・ 5-ASA 製剤効果不十分 ・ 5-ASA 製剤不耐
	＜変更理由＞ ・　AJM300/CT2 試験の主たる対象である 5-ASA 製剤効果不十分例で、主要評価項目（Mayo score による改善率）について、本剤がプラセボ群に対し有意差が認められている。 ・　5-ASA 製剤不耐例の治療は医療ニーズが高い。 ・　本剤の位置づけは 5-ASA 製剤に上乗せされる薬剤であり、副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐を対象患者として規定する必要性はないため。	
事前観察期	設定せず	設定（二重盲検期に先立ちプラセボを被験者に単盲検下で 2 週間投与）
	＜変更理由＞ ・ 潰瘍性大腸炎の病勢推移を十分に見極めるとともに、治験薬（1 回 8 錠を 3 回／日）服薬による治療行為のみで症状が改善する被験者を評価の対象から除外するため。	
主要評価項目	「Mayo score による改善率」 以下の 2 つの条件を満たす割合 ・ 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	「Mayo score 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 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
	＜変更理由＞ ・ 粘膜寛解例（粘膜所見サブスコアが 1 点以下）では、長期にわたり寛解状態が維持され、腸管切除の頻度も低いことが報告されており、粘膜所見サブスコアが 2 点以上の活動性病変が 8 週間の投与により粘膜寛解に至る臨床的意義は大きいと考えられる。しかし、Mayo score による改善率は、Mayo score の合計点及び血便サブスコアの点数のみから改善が評価される指標である。AJM300/CT2 では、Mayo score による改善を達成したが粘膜所見の改善が認められない被験者がプラセボ群に多数存在した。したがって、Mayo score による改善率の定義に客観的かつ臨床的意義の高い「粘膜所見サブスコアが 1 点以下」を加えて、本剤の有効性を精度高く評価することとした。	

相違点を下線で示した。

表 2.5.4.1-2　AJM300/CT2 と AJM300/CT3 での治験方法の主な相違点（続き）

項目	AJM300/CT2	AJM300/CT3
継続投与の基準【8 週】	8 週評価時に Mayo score による改善がみられたが、Mayo score による寛解[*1] 又は粘膜所見サブスコアが 0 点に至らなかった患者	8 週評価時に Mayo score による改善①はみられたが、粘膜所見サブスコアが 0 点に至らなかった患者 ただし 8 週投与により Mayo score による改善①はみられないが継続投与を希望する被験者は治験責任医師や治験分担医師の判断により継続可とする
	＜変更理由＞ ・ Mayo score による改善に至らない被験者の治験薬継続投与を希望する意思等により、主要評価項目の評価時点である 8 週時の評価判定が恣意的となるリスクを考慮し、継続投与を希望する被験者は継続期に移行可能とした。	
継続投与終了の基準【12 週、16 週、20 週、24 週】	有効中止基準： ・ Partial Mayo score による寛解[*2] に達した時点	有効中止基準： ・ 粘膜所見サブスコアが 0 点に至った時点 ・ 血便サブスコアが 0 点に至った時点 無効中止基準： ・ Partial Mayo score による改善[*3] に至らない時点
	＜変更理由＞ ・ 粘膜治癒に至った時点で寛解導入療法の治療ゴールに達したと判断し、漫然と投与を続けるべきではないため。 ・ 頻回な大腸内視鏡検査実施は困難であり、粘膜治癒に代替する基準を「血便サブスコア=0 点」とした。 ・ 本剤は潜在的に PML 発症リスクを有し、本剤投与により効果が認められない場合に漫然と投与を継続するべきでないため、無効中止基準を設定した。	

相違点を下線で示した。
*1：Mayo score が 2 点以下かつすべてのサブスコアが 1 点以下の被験者の状態
*2：以下の 2 つを満たす被験者の状態
・Partial Mayo score が 2 点以下
・全てのサブスコアが 1 点以下
*3：以下 2 つの条件を満たす被験者の状態
・0 週の Partial Mayo score と比較して 25%以上減少かつ 2 点以上減少
・血便サブスコアが 0 週と比較して 1 点以上減少又は 1 点以下

2.5.4.2 試験方法の概略

有効性の評価資料とした 4 試験の試験方法の概要を表 2.5.4.2-1 に示した。

表 2.5.4.2-1 試験方法の概要

試験区分		第 II 相試験		第 III 相試験	
試験番号		AJM300/ET2	AJM300/ET3	AJM300/CT2	AJM300/CT3
試験デザイン		プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験 （AJM300/CT3 の事前観察期は被験者に対し単盲検） （AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 の再投与期は無対照多施設共同単群試験）			
対象患者	主な選択基準	中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者			
		Mayo score が 6 点以上 10 点以下			
		「粘膜所見サブスコア*1」が 2 点以上かつ「血便サブスコア」が 1 点以上			
		20 歳以上 65 歳未満		16 歳以上 75 歳未満	
		経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）が効果不十分又は不耐			
		経口の副腎皮質ホルモン製剤が効果不十分又は不耐			－
	除外基準	直腸炎型		－	
投与群		AJM300 480 mg 群 プラセボ群	AJM300 960 mg 群 プラセボ群		
投与期間		8 週間		初回投与期：8 週間*2 再投与期：8 週間*2	
主要評価項目		Mayo score の変化量	－	－	－
		－	Mayo score による改善率*3		－
		－	－	－	Mayo score による改善率①*4
目標例数 登録例数		45 例 46 例（プラセボ群 15 例、480 mg 群 31 例）	120 例 102 例（プラセボ群 51 例、960 mg 群 51 例）	156 例 165 例（プラセボ群 59 例、960 mg 群 106 例）	198 例 203 例（プラセボ群 101 例、960 mg 群 102 例）
治験実施医療機関		11 施設	42 施設	64 施設	82 施設
治験期間*5		20[redacted]年[redacted]月 4 日～ 20[redacted]年[redacted]月 30 日	20[redacted]年[redacted]月 17 日～ 20[redacted]年[redacted]月 29 日	20[redacted]年[redacted]月 19 日～ 20[redacted]年[redacted]月 17 日	2018 年 6 月 6 日～ 20[redacted]年[redacted]月 26 日時点継続中

*1：AJM300/ET2 での名称は「内視鏡所見サブスコア」
*2：継続投与移行時は最大 24 週間
*3：以下 2 つの条件を満たす被験者の割合。AJM300/CT3 では副次評価項目。AJM300/ET3 での名称は「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
*4：以下 3 つの条件を満たす被験者の割合
・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
*5：最初の患者の同意日～最後の患者の検査・観察終了日

以下、有効性評価の重要な臨床データパッケージである第 III 相試験（AJM300/CT3、AJM300/CT2）について記載した。

2.5.4.2.1 対象患者

AJM300/CT3 の対象患者は、本剤の寛解導入効果を評価するため、中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者とした。選択基準として設定した Mayo score のサブスコアは、血便や明らかな粘膜所見が認められる基準として血便サブスコアが 1 点以上かつ粘膜所見サブスコアが 2 点以上とし、Mayo score の範囲は、6 点以上 10 点以下とした。本剤は潜在的に PML 発症リスクを有すること

からリスク・ベネフィットを考慮し、潰瘍性大腸炎治療指針に示される 5-ASA 製剤による治療を行っても効果不十分又は不耐の患者とした。各 5-ASA 製剤の効果不十分の定義は潰瘍性大腸炎治療指針及び国内で実施された潰瘍性大腸炎治療薬の臨床試験を参考に設定した。年齢は、潰瘍性大腸炎は若年層からの発症が多いため 16 歳以上とし、安全性に配慮し初回投与期において 75 歳以上の患者は対象外とした。

AJM300/CT2 の対象患者は、5-ASA 製剤による治療を行っても効果不十分又は不耐に加え、「副腎皮質ホルモン製剤による治療を行っても効果不十分又は不耐」も対象とした。その他の条件は AJM300/CT3 と同様とした。

2.5.4.2.2　用法・用量

AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での本剤の用法・用量は、960 mg を 1 日 3 回とした。

第 II 相試験（AJM300/ET2）で、8 週投与後の Mayo score の変化量は投与前に比し、480 mg 群で有意な低下を示したが、その程度はプラセボ群と大きな差は認められなかった。よって、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での用法・用量は、AJM300/CP4（第 I 相反復経口投与試験）にて反復投与時の忍容性が確認された 960 mg を 1 日 3 回とした。

2.5.4.2.3　対照薬

対照薬は、本剤の有効性及び安全性を適切に評価するためにプラセボとした。

2.5.4.2.4　評価指標

AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での評価指標は、潰瘍性大腸炎の臨床的病態活動度の評価指標として多くの臨床試験で用いられている Mayo score（表 2.5.4.2-2）を用いた。Mayo score は、排便回数サブスコア、血便サブスコア、粘膜所見サブスコア及び医師による全般的評価サブスコアの 4 つのサブスコアより構成され、サブスコアはそれぞれ 4 つの区分で評価される。

また、Mayo score のサブスコアから粘膜所見サブスコアを除いた 3 つのサブスコアより構成される Partial Mayo score についても評価指標に用いた。

表 2.5.4.2-2　Mayo score

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

*1：調査した 3 日間の平均値（小数点以下第一位を四捨五入）を「正常回数」と比較し、スコア化した。
*2：調査した 3 日間のうち最も重度な日の血便の状態をスコア化した。
*3：治験薬投与前の大腸内視鏡検査実施時に直腸及び S 状結腸のそれぞれの部位（S、Rs、Ra、Rb）のうち、もっとも活動性が高度な評価部位を特定し、その粘膜所見をスコア化した。治験薬投与後は、治験薬投与前と同一部位を評価対象としてスコア化した。治験薬投与後に潰瘍性大腸炎の悪化により大腸内視鏡検査を実施できなかった場合は、スコアを 3 とした。治験薬投与前及び投与後の大腸内視鏡検査は可能な限り同一医師が実施することとした。
*4：他の 3 つサブスコア及び問診結果を参考にスコア化した。

2.5.4.2.5　評価項目

各試験の主要評価項目及び 8 週投与時の主な副次評価項目を表 2.5.4.2-3 に示した。

1）　主要評価項目

①　AJM300/CT2

AJM300/CT2 では、主要評価項目を Mayo score による改善率とした。最近の潰瘍性大腸炎治療薬の臨床試験にて汎用されていることに基づいた。なお、Mayo score による改善率は、AJM300/CT3 にて副次評価項目に設定した。

②　AJM300/CT3

AJM300/CT3 では、主要評価項目を AJM300/CT2 で用いた Mayo score による改善率の定義を修正し、Mayo score による改善率①とした。粘膜寛解例（粘膜所見サブスコアが 1 点以下）では、長期にわたり寛解状態が維持され、腸管切除の頻度も低いことが報告されており、粘膜所見サブスコアが 2 点以上の活動性病変が 8 週間の投与により粘膜寛解に至る臨床的意義は大きいと考えられる。しかし、AJM300/CT2 の主要評価項目で用いた Mayo score による改善率は、Mayo score の合計点及び血便サブスコアの点数のみから改善が評価される指標である。AJM300/CT2 では、Mayo score による改善率を達成したが粘膜所見の改善が認められない被験者がプラセボ群に多数存在した。したがって、Mayo score による改善率の定義に客観的かつ臨床的意義の高い「粘膜所見サブスコアが 1 点以下」を加えて、本剤の有効性を精度高く評価することとした。

2） 副次評価項目

副次評価項目は、各試験を実施する背景等に基づきそれぞれ設定しており、試験ごとで異なる評価項目が存在する。本剤の有効性が検証された 960 mg の用量を用いて実施した AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 にて共通で設定された 8 週投与時の副次評価項目並びに AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 にて共通で設定された継続投与時、再投与時及び非投与期の副次評価項目を以下に示した。

① 8 週投与時の有効性

- Mayo score による改善率
- Mayo score による寛解率
- 粘膜寛解率
- 粘膜治癒率
- 血便消失率
- Mayo score 及び各サブスコアの推移
- Partial Mayo score の推移
- 末梢血中のリンパ球数の推移
- Partial Mayo score による改善率
- Partial Mayo score による累積寛解率
- 改変版 Mayo score による寛解率①

② 継続投与時の有効性

- 血便消失率
- Partial Mayo score による累積寛解率
- 末梢血中のリンパ球数の推移

③ 再投与時の有効性

- 血便消失率
- Partial Mayo score による累積寛解率
- Partial Mayo score の推移
- 末梢血中のリンパ球数の推移

④ 非投与期の有効性

- Partial Mayo score による累積再燃率
- Partial Mayo score による再燃までの期間
- Partial Mayo score の推移
- 非投与期潰瘍性大腸炎の治療状況

表 2.5.4.2-3　主な有効性の評価項目

試験区分	第 III 相試験	
試験番号	AJM300/CT2	AJM300/CT3
主要評価項目		
Mayo score による改善率*[1]	○	－
Mayo score による改善率①*[2]	－	○
副次評価項目（8 週投与時）		
Mayo score による改善率*[1]	－	○
Mayo score による寛解率*[3]	○	○
粘膜寛解率*[4]	○	○
粘膜治癒率*[5]	○	○
血便消失率	○	○
Mayo score 及び各サブスコアの推移	○	○
Partial Mayo score の推移	○	○
末梢血中のリンパ球数の推移	○	○
Partial Mayo score による改善率*[6]	○	○
Partial Mayo score による累積寛解率*[7]	○	○
改変版 Mayo score による寛解率①*[8]	○	○
改変版 Mayo score による寛解率②*[9]	－	○
症状寛解率*[10]	－	○
寛解導入治療累積完了率*[11]	－	○
寛解導入治療完了までの期間	－	○
Modified Mayo score による寛解率 2*[12]	○	－

*1：以下 2 つの条件を満たす被験者の割合。AJM300/CT3 では副次評価項目。
・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
*2：以下 3 つの条件を満たす被験者の割合。
・0 週の Mayo score と比較して 30%以上減少かつ 3 点以上減少
・血便サブスコアがベースラインと比較して 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
*3：Mayo score 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。
*4：粘膜所見サブスコアが 1 点以下の被験者の割合。
*5：粘膜所見サブスコアが 0 点の被験者の割合。
*6：以下 2 つの条件を満たす被験者の割合。AJM300/CT3 は、累積値。
・0 週の Partial Mayo score と比較して 25%以上減少かつ 2 点以上減少
・血便サブスコアが 0 週と比較して 1 点以上減少又は 1 点以下
*7：以下の 2 つを満たす被験者の割合。
・Partial Mayo score が 2 点以下
・全てのサブスコアが 1 点以下
*8：以下 3 つを満たす被験者の割合。AJM300/CT2 での名称は「Modified Mayo score による寛解率 1」。
・血便サブスコアが 0 点
・排便回数サブスコアが 0 点
・粘膜所見サブスコアが 1 点以下
*9：以下の 3 つを満たす被験者の割合。
・血便サブスコアが 0 点
・排便回数サブスコアが 0 週と比較して 1 点以上減少かつ 1 点以下
・粘膜所見サブスコアが 1 点以下
*10：血便サブスコアと排便回数サブスコアの合計が 1 点以下の被験者の割合。
*11：下記のいずれかを満たす被験者の割合。
・粘膜所見サブスコアが 0 点
・血便サブスコアが 0 点（8 週～24 週）
*12：以下の 3 つを満たす被験者の割合。
・血便サブスコアが 0 点
・排便回数サブスコアが 1 点以下
・粘膜所見サブスコアが 1 点以下

2.5.4.2.6　投与期間

1）　AJM300/CT2

AJM300/CT2 の投与期間は、初回投与期検証期では 8 週とし、8 週投与により Mayo score による改善の基準に達したが Mayo score 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 24 週の投与を可能とし、Partial Mayo score による寛解に達した時点で投与を終了することとした。再投与期では 8 週投与により Mayo score による改善の基準に達したが Mayo score による寛解又は粘膜治癒には至らなかった被験者に対して初回投与期と同じ投与方法及び投与期間にて、前回の治験薬投与終了から 8 週以上の休薬期間を経て AJM300 を投与することとした。

2）　AJM300/CT3

AJM300/CT3 の投与期間は、初回投与期検証期では 8 週とし、8 週投与により Mayo score による改善①の基準に達したが「粘膜所見サブスコア」が 0 点に至らなかった被験者については、その後の継続投与期も含めて最大 24 週の投与を可能とし、12 週以降は規定の visit ごとに継続投与可否判定を実施し、「粘膜所見サブスコア」が 0 点に達した時点、「血便サブスコア」が 0 点に達した時点、Partial Mayo score 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終了することとした。なお、8 週投与により Mayo score による改善①はみられないが継続投与を希望する被験者も治験責任医師又は治験分担医師の判断により継続可とし、12 週以降「粘膜所見サブスコア」が 0 点に達した時点、「血便サブスコア」が 0 点に達した時点、Partial Mayo score による改善の基準を達成しない時点で投与を終了することとした。再投与期では初回投与期と同じ投与方法及び投与期間とし、前回の治験薬投与終了から 8 週以上の休薬期間を経て AJM300 を投与することとした。なお、初回投与期前に単盲検下（被験者に対し盲検）で被験者にプラセボ錠を 2 週間投与する事前観察期を設定し、潰瘍性大腸炎の病勢推移を十分に見極めるとともに、治験薬（1 回 8 錠を 3 回／日）服薬による治療行為のみで症状が改善する被験者を評価の対象から除外した。

いずれの試験も治験薬は 8 週評価日前日又は 24 週評価日前日の朝食後まで投与することとした。

2.5.4.2.7　解析方法

1）　AJM300/CT2

解析対象集団を FAS として、主要評価項目の Mayo score による改善率を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析（主効果モデル）を行った。プラセボ群と比較し、960 mg 群が有意に改善した場合、本剤の有効性が検証されたと判断することとした。

改善率を π、投与群を表すダミー変数を x_1、調整する共変量（割付因子）を x_2、x_3、x_4 とした。ここで、ロジスティック回帰モデルは以下のように表される。

$$\ln\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right)=\alpha+\beta_1 x_1+\beta_2 x_2+\beta_3 x_3+\beta_4 x_4$$

ただし、α は切片項、x_1 は投与群（プラセボ群の場合 x_1=0、960 mg 群の場合 x_1=1）、x_2 は適格性確認日における Mayo Score（6 点以上 7 点以下の場合 x_2=0、8 点以上 10 点以下の場合 x_2=1）、x_3 は適格性確認日における副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐の有無（効果不十分・不耐ではない場合 x_3=0、効果不十分・不耐の場合 x_3=1）、x_4 は今回の活動期における寛解導入療法開始

日から適格性確認日までの期間（4 週未満の場合、x_4=0、4 週以上の場合 x_4=1）とした。パラメータ α、β_1、β_2、β_3、β_4 を推定し、オッズ比を求めることとした。960 mg 群の有効性に対する検定仮説を以下のように設定した。

帰無仮説（H_0）：$\beta_1 = 0$

対立仮説（H_1）：$\beta_1 \neq 0$

8 週投与時の主な副次評価項目として、Mayo score による寛解率、粘膜寛解率、粘膜治癒率、血便消失率を算出し、プラセボ群と 960 mg 群との群間差及び差の両側 95%信頼区間を算出した。

Mayo score 及び各サブスコアの推移、Partial Mayo score の推移、末梢血中のリンパ球数の推移は、評価時点ごとに各群の要約統計量、平均値の両側 95%信頼区間並びにプラセボ群と 960 mg 群との群間差及び差の両側 95%信頼区間を算出した。

再投与時の副次評価項目の解析については、各被験者での初回投与期及び再投与期のうち、AJM300 が投与された期の数を AJM300 投与回数と定義し、評価時点、AJM300 投与回数ごとに解析項目の要約統計量及びその 95%信頼区間を算出した。AJM300 投与回数ごとの集計対象を表 2.5.4.2-4 に示した。

表 2.5.4.2-4　AJM300 投与回数ごとの集計対象

AJM300 投与回数 0	初回投与期プラセボ群の初回投与期を指す
AJM300 投与回数 1	初回投与期プラセボ群の再投与期 1 回目と初回投与期 960 mg 群の初回投与期を指す
AJM300 投与回数 2	初回投与期プラセボ群の再投与期 2 回目と初回投与期 960 mg 群の再投与期 1 回目を指す

初回投与期及び再投与期での治験薬投与開始後の欠測値（単調な欠測）は、治験薬投与後でかつ同一症例の中止時の値又は欠測前の最後の値にて Last observation carried forward（LOCF）により補完した。非単調な欠測は補完しなかった。非投与期の単調な欠測は、同一症例の中止時の値又は欠測前の最後の値（治験薬投与終了時を含む）にて LOCF により補完した。初回投与期、再投与期及び前回の非投与期の値による補完はしなかった。非単調な欠測は補完しなかった。

2）　AJM300/CT3

解析対象集団を FAS として、主要評価項目の Mayo score による改善率①を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析（主効果モデル）を行った。プラセボ群と比較し、960 mg 群が有意に改善した場合、本剤の有効性が検証されたと判断することとした。

Mayo score による改善率①を π、投与群を表すダミー変数を x_1、調整する共変量（割付因子）を x_2、x_3、x_4 とした。ここで、ロジスティック回帰モデルは以下のように表される。

$$\ln\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4$$

ただし、α は切片項、x_1 は投与群（プラセボ投与群の場合 x_1=0、960 mg 群の場合 x_1=1）、x_2 は本登録時における Mayo Score（6 点以上 7 点以下の場合 x_2=0、8 点以上 10 点以下の場合 x_2=1）、x_3 は今回の活動期における副腎皮質ホルモン製剤、抗 TNFα 抗体製剤、免疫療法剤治療の有無（副腎皮質ホルモン製剤、抗 TNFα 抗体製剤、免疫療法剤のいずれかによる治療ありの場合 x_3=0、副腎皮質ホルモン製剤、抗 TNFα 抗体製剤、免疫療法剤のいずれにおいても治療なしの場合 x_3=1）、x_4 は今回の活動期における寛解導入療法開始日から本登録日までの期間（4 週未満の場合 x_4=0、4

週以上の場合 x_4=1）とした。パラメータ α、β_1、β_2、β_3、β_4 を推定し、オッズ比を求めることとした。960 mg 群の有効性に対する検定仮説を以下のように設定した。

帰無仮説（H_0）：$\beta_1 = 0$

対立仮説（H_1）：$\beta_1 \neq 0$

初回投与期の副次評価項目である Mayo score による改善率、Mayo score による寛解率、粘膜寛解率、粘膜治癒率、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、改変版 Mayo score による寛解率①、改変版 Mayo score による寛解率②、症状寛解率、寛解導入治療累積完了率は、投与群ごとに評価時点までに一度でも解析項目を達成した例数を集計し、割合及びその両側 95%信頼区間を算出した。プラセボ群と 960 mg 群との群間差及び差の両側 95%信頼区間を算出した。なお、血便消失率は投与群ごと及び評価時点ごとについても算出した。寛解導入治療完了までの期間は、投与群ごとに解析対象症例数、イベント（寛解導入治療完了例）数、打ち切り数を求め、投与群ごとに Kaplan-Meier 法による推定、群間の Log-rank 検定を実施した。

Mayo score の推移、Mayo score 各サブスコアの推移、Partial Mayo score の推移、便中カルプロテクチン値の推移及び末梢血中の白血球分画数の推移は、評価時点ごとに各群の要約統計量、平均値の両側 95%信頼区間並びにプラセボ群と 960 mg 群との群間差及び差の両側 95%信頼区間を算出した。

AJM300 投与回数ごとの解析については、AJM300/CT2 と同様に実施した。

初回投与期、再投与期及び非投与期での欠測値は、AJM300/CT2 と同様に取り扱った。

2.5.4.3 対象となった患者集団の特性

2.5.4.3.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 では、対象を中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者とし、Mayo score のサブスコアは血便サブスコアが 1 点以上かつ粘膜所見サブスコアが 2 点以上とし、Mayo score の範囲は、6 点以上 10 点以下とした。試験参加前の既存治療に対する条件は、いずれの試験も経口の 5-ASA（SASP を含む）が効果不十分又は不耐の患者を対象とし、AJM300/CT2 では、経口の副腎皮質ホルモン製剤が効果不十分又は不耐の患者も対象とした。

性別及び年齢は、AJM300/CT2 と AJM300/CT3 の間に違いはなかった。原疾患の特性について、罹病期間、0 週の Mayo score、5-ASA 製剤効果不十分・不耐、副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐及び今回の活動期における治療法での経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）使用状況等は、AJM300/CT2 と AJM300/CT3 の間に違いはなかった（2.7.3.6〔表 2.7.3.6-7 及び表 2.7.3.6-8 参照〕）。

2.5.4.3.2 仮登録又は本登録されなかった被験者の理由別集計

AJM300/CT3 について、無作為化されなかった症例の理由別集計を表 2.5.4.3-1 に示した。

同意取得症例 296 例のうち、仮登録されなかった症例は 63 例であった。また、仮登録された 233 例のうち、本登録時に無作為化されなかった症例は 30 例であった。主な脱落理由は、選択基準 2.「病態活動性スコアに関する基準の全てを満たす中等症の潰瘍性大腸炎患者」に合致せずで、仮登録時 34 例及び本登録時 22 例で計 56 例であった。

主な脱落理由から、本剤の適正使用において留意すべき事項がないかを検討した。仮登録及び本登録時選択基準2.は、Mayo scoreから中等症の潰瘍性大腸炎患者を選択するための基準である。血便サブスコアが 0 点、粘膜所見サブスコアが 2 点未満及び Mayo score が 6 点未満の軽症例や Mayo score が 10 点を超える重症例が本基準にて除外された。本剤の効能・効果は「中等症の潰瘍性大腸炎」を想定しており、医療現場において本基準にて除外されるような患者に本剤は投与されないと考えられた。

以上、仮登録及び本登録の不適格例の多くは有効性の評価のために設定された基準によるものであった。

表 2.5.4.3-1　無作為化されなかった症例の理由別集計（AJM300/CT3）

無作為化されなかった同意取得例の脱落理由（仮登録脱落と本登録脱落の合計）		
	選択基準に合致しなかった又は除外基準に合致した基準	例数
選択基準	1.潰瘍性大腸炎患者と診断された患者	1
	2.病態活動性スコアに関する以下の基準のすべてを満たす中等症の潰瘍性大腸炎患者	56
	【仮登録日】 ・ Mayo score が 6 点以上 10 点以下 ・ 「粘膜所見サブスコア」が 2 点以上 ・ 「血便サブスコア」が 1 点以上	34
	【本登録日】 ・ Mayo score が 6 点以上 10 点以下 ・ 「粘膜所見サブスコア」が 2 点以上 ・ 「血便サブスコア」が 1 点以上	22
	3.経口の 5-ASA 製剤（サラゾスルファピリジン（SASP）製剤を含む）による治療を行っても効果不十分又は不耐の患者	1
	小計	57
除外基準	仮登録 1.併用禁止の薬物療法又は処置を、規定した期間内に実施した患者	3
	仮登録 2.併用が制限される薬物療法を、規定した期間内に用量を変更した患者	2
	仮登録 3.広範囲な粘膜の脱落又は深掘れ潰瘍が認められる患者	1
	仮登録 4.経口の副腎皮質ホルモン製剤に対し依存性を呈する患者	3
	仮登録 6.高度な大腸の狭窄を有する、又は高度な大腸狭窄による症状が疑われる患者	1
	仮登録 8.本登録 4.白血球数が 3000/μL 以下を示す患者	3
	仮登録 10.臨床的に感染性腸炎（クロストリジウム感染、サイトメガロウィルス感染症等を含む）の合併が疑われる患者	2
	仮登録 13.以下の状態にある患者 ・ 重篤な心疾患 ・ 腎障害 ・ 肝障害	2
	本登録 6.抗 HIV-1,2 抗体が陽性の患者	1
	仮登録 23.その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者	10
	小計	28
中止基準	2.被験者都合：転居・転医等、被験者の都合により被験者から中止の申し出があった場合	6
	3.有害事象：有害事象の発現により治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与継続が困難と判断した場合、又は有害事象の発現により被験者から中止の申し出があった場合	1
	4.登録後不適格判明：登録後、対象患者として不適格であることが判明した場合	2
	8.その他：上記以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合又は治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を必要と判断した場合	1
	小計	10
合計 [1)]		95

1）脱落理由に重複あり

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）　表 10.1-1

2.5.4.4　有効性の評価結果

有効性評価の重要な臨床データパッケージである第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の結果を記載した。

2.5.4.4.1　AJM300/CT2

2.5.4.4.1.1　主要評価項目

FAS の 165 例（プラセボ群 59 例、960 mg 群 106 例）にて、主要評価項目である初回投与期検証期の 8 週の Mayo score による改善率は、Mayo score による改善率を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析（主効果モデル）として解析した結果、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 を含み群間に有意差を認めなかった（Waldχ^2 検定での p 値は p=0.1092）（表 2.5.4.4-1）。割付因子で調整しない Mayo score による改善率は、プラセボ群 49.2%（29/59 例）、960 mg 群 61.3%（65/106 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差の推定値（両側 95%信頼区間）は 12.2%（-3.5%～27.3%）であり、有意差は認められなかった（表 2.5.4.4-2）。被験者背景による部分集団解析した結果、プラセボ群、960 mg 群のいずれも 10 例以上の部分集団であった項目のうち、5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）効果不十分の層及び罹病期間の 1 年以上 5 年未満の層において、960 mg 群のプラセボ群に対する Mayo score による改善率の差（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 18.2%（1.3%～33.9%）及び 29.7%（4.6%～49.8%）であり、全集団の結果とは異なり有意差が認められた。

表 2.5.4.4-1　Mayo score による改善率【初回投与期 8 週】（AJM300/CT2）（FAS）

【主効果モデル】

［固定効果の検定］

要因名	自由度	Wald χ^2	
		統計量	p値
投与群	1	2.57	p=0.1092
適格性確認日におけるMayo score	1	0.29	p=0.5892
適格性確認日における副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐の有無	1	0.16	p=0.6886
今回の活動期における寛解導入療法開始日から適格性確認日までの期間	1	4.29	p=0.0384

［パラメータ推定値］

パラメータ名		自由度	推定値	標準誤差	Wald χ^2		Exp
					統計量	p値	（推定値）
切片		1	0.3090	0.3773	0.67	p=0.4128	1.36
投与群	プラセボ群	-	0.0000	-	-	-	1.00
	AJM300 960mg群	1	0.5361	0.3346	2.57	p=0.1092	1.71
適格性確認日におけるMayo score	6以上7以下	-	0.0000	-	-	-	1.00
	8以上10以下	1	0.1749	0.3239	0.29	p=0.5892	1.19
適格性確認日における副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐の有無	効果不十分・不耐ではない	-	0.0000	-	-	-	1.00
	効果不十分・不耐	1	-0.1904	0.4752	0.16	p=0.6886	0.83
今回の活動期における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	-	0.0000	-	-	-	1.00
	4週以上	1	-0.7049	0.3404	4.29	p=0.0384	0.49

［オッズ比］

比較	推定値	両側95%信頼区間
プラセボ群 vs AJM300 960mg群	1.71	0.89～3.29

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-1

表 2.5.4.4-2　割付因子で調整しない Mayo score による改善率（AJM300/CT2）（FAS）

投与群	解析対象例数	改善例	改善率（%）	95%信頼区間	改善率の差	差の 95%信頼区間	統計量*1	p 値*1
プラセボ群	59	29	49.2	36.8～61.6	-	-	-	-
960 mg 群	106	65	61.3	51.8～70.0	12.2	-3.5～27.3	2.29	p=0.1303

*1：χ^2 検定

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-3

2.5.4.4.1.2　副次評価項目（初回投与期検証期及び継続期）

初回投与期検証期及び継続期で設定した副次評価項目について、一部の評価項目で 960 mg 群がプラセボ群に対して有意な改善効果を示した。

Mayo score のサブスコアにて定義した有効率について、8 週での粘膜寛解率及び血便消失率は、960 mg 群はプラセボ群に対し有意に高かった（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-21 及び表 2.7.3.3-27 参照〕）。8 週での Mayo score による寛解率、粘膜治癒率及び改変版 Mayo score による寛解率①は、両群間に有意差は認められなかった（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-18、表 2.7.3.3-24 及び表 2.7.3.3-51 参照〕）。

Mayo score 及びサブスコアの推移について、血便サブスコアは 4 週及び 8 週、医師による全般的評価サブスコアは 2 週～8 週、Partial Mayo score は 2 週～8 週の評価時点で 960 mg 群はプラセボ群に対し有意に低かった（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-36、表 2.7.3.3-42 及び表 2.7.3.3-45 参照〕）。Mayo score の推移、排便回数サブスコア及び粘膜所見サブスコアは、両群間に有意差は認められなかった（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-30、表 2.7.3.3-33 及び表 2.7.3.3-39 参照〕）。

2 週～24 週での血便消失率は 4 週～24 週の評価時点で、960 mg 群はプラセボ群に対し有意差が認められた（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-58 参照〕）。

本剤の薬力学的パラメータについて、リンパ球数は 2 週～8 週の評価時点で 960 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった（2.7.3.3.2.1〔図 2.7.3.3-2 参照〕）。

2.5.4.4.1.3　副次評価項目（再投与時）

再投与時の副次評価項目の結果より、本剤を再投与した際の有効性が示された。

Mayo score のサブスコアにて定義した有効率について、血便消失率及び Partial Mayo score による累積寛解率は、投与回数 1 回及び 2 回がプラセボ投与に比して 24 週までのいずれの評価時点でも高い傾向を示し、また、投与回数 1 回及び 2 回で同様であった（2.7.3.3.2.4〔表 2.7.3.3-61 及び表 2.7.3.3-64 参照〕）。Partial Mayo score の推移は 4～24 週の評価時点で投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比して低い傾向を示し、また、投与回数 1 回及び 2 回で同様であった（2.7.3.3.2.4〔図 2.7.3.3-4 参照〕）。

本剤の薬力学的パラメータについて、4 週から 24 週でのリンパ球数の推移は、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比して 4 週から 20 週で高い傾向を示し、また、投与回数 1 回及び 2 回で同様であった（2.7.3.3.2.4〔図 2.7.3.3-5 参照〕）。

2.5.4.4.2　AJM300/CT3

2.5.4.4.2.1　主要評価項目

FAS の 203 例（プラセボ群 101 例、960 mg 群 102 例）にて、主要評価項目である Mayo score による改善率①【初回投与期 8 週】は、Mayo score による改善率①を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰分析（主効果モデル）として解析した結果、960 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比（両側 95%信頼区間）は 3.30（1.73～6.29）であり、両群間に有意差が認められた（Waldχ^2 検定での p 値は p=0.0003）（表 2.5.4.4-3）。解析対象集団を PPS とした場合も主解析と同様に両群間に有意差が認められた。割付因子で調整しない Mayo score による改善率①（累積値）は、8 週でプラセボ群 20.8%（21/101 例）、960 mg 群 45.1%（46/102 例）、24 週でプラセボ群 22.8%（23/101 例）、960 mg 群 49.0%（50/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 8 週で 24.3%（11.4%～36.1%）、24 週で 26.2%（13.1%～38.1%）であり、いずれの評価時点でも両群間に有意差が認められた（表 2.5.4.4-4）。Mayo score による改善率①【初回投与期 8 週】の被験者背景による部分集団解析にて、プラセボ群及び 960 mg 群のいずれも 10 例以上であった層のうち、年齢 20 歳以上 30 歳未満以外の層で、全体の結果と同様、960 mg 群の Mayo score による改善率①がプラセボ群を上回っていた。

表 2.5.4.4-3　Mayo score による改善率①の調整解析【初回投与期 8 週】（AJM300/CT3）（FAS）

【主効果モデル】

［固定効果の検定］

要因名	自由度	Wald χ^2	
		統計量	p値
投与群	1	13.20	p=0.0003
本登録日におけるMayo score	1	2.98	p=0.0844
今回の活動期における副腎皮質ホルモン製剤、抗TNF-α抗体製剤、免疫療法剤治療のいずれかの治療の有無	1	9.77	p=0.0018
今回の活動期における寛解導入療法開始日から本登録日までの期間	1	1.21	p=0.2711

［パラメータ推定値］

パラメータ名		自由度	推定値	標準誤差	Wald χ^2		Exp
					統計量	p値	（推定値）
切片		1	-2.2771	0.5456	17.42	p<0.0001	0.10
投与群	プラセボ群	-	0.0000	-	-	-	1.00
	960 mg群	1	1.1946	0.3288	13.20	p=0.0003	3.30
本登録日におけるMayo score	6以上7以下	-	0.0000	-	-	-	1.00
	8以上10以下	1	-0.5601	0.3246	2.98	p=0.0844	0.57
今回の活動期における副腎皮質ホルモン製剤、抗TNF-α抗体製剤、免疫療法剤治療のいずれかの治療の有無	あり	-	0.0000	-	-	-	1.00
	なし	1	1.2928	0.4136	9.77	p=0.0018	3.64
今回の活動期における寛解導入療法開始日から本登録日までの期間	4週未満	-	0.0000	-	-	-	1.00
	4週以上	1	0.3983	0.3619	1.21	p=0.2711	1.49

［オッズ比］

比較	推定値	両側95%信頼区間
プラセボ群 vs 960 mg群	3.30	1.73～6.29

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-1

表 2.5.4.4-4　割付因子で調整しない Mayo score による累積改善率①【初回投与期】（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象症例数	改善症例	改善率（%）	95%信頼区間	960 mg 群のプラセボ群に対する比較		χ^2 検定	
						改善率の差	差の 95%信頼区間	統計量	p 値
8 週	プラセボ群	101	21	20.8	14.0～29.7	-	-	-	-
	960 mg 群	102	46	45.1	35.8～54.8	24.3	11.4～36.1	13.56	p=0.0002
24 週	プラセボ群	101	23	22.8	15.7～31.9	-	-	-	-
	960 mg 群	102	50	49.0	39.5～58.6	26.2	13.1～38.1	15.18	p<0.0001

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-2

2.5.4.4.2.2　副次評価項目（初回投与期検証期及び継続期）

初回投与期検証期及び継続期で設定した多くの副次評価項目の結果は、960 mg 群がプラセボ群に対して有意な改善効果を示し、主要評価項目の結果を支持するとともに 8 週を超える継続投与での有効性を示した。

Mayo score のサブスコアにて定義した有効率について、8 週及び 24 週での Mayo score による改善率、粘膜寛解率及び粘膜治癒率は、いずれの評価時点でも 960 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-16、表 2.7.3.3-22 及び表 2.7.3.3-25 参照〕）。8 週から 24 週での累積血便消失率、症状寛解率及び寛解導入治療累積完了率は、いずれの評価時点でも 960 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった（2.7.3.3.2.3〔表 2.7.3.3-59 参照〕、2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-54

及び表 2.7.3.3-56 参照〕）。2 週から 24 週での血便消失率、Partial Mayo score による累積改善率及び Partial Mayo score による累積寛解率は、血便消失率及び Partial Mayo score による累積寛解率の 2 週を除く評価時点で 960 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-28、表 2.7.3.3-48 及び表 2.7.3.3-50 参照〕）。8 週及び 24 週での Mayo score による寛解率、改変版 Mayo score による寛解率①及び改変版 Mayo score による寛解率②は、いずれの評価時点でも両群間に有意差は認められなかった（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-19、表 2.7.3.3-52 及び表 2.7.3.3-53 参照〕）。

Mayo score 及びサブスコアの推移について、8 週及び 24 週での Mayo score の推移は、いずれの評価時点でも 960 mg 群がプラセボ群に対して有意に低かった（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-31 参照〕）。2 週から 24 週での排便回数サブスコアの推移、血便サブスコアの推移、粘膜所見サブスコアの推移、医師による全般的評価サブスコアの推移及び Partial Mayo score の推移は、血便サブスコア及び医師による全般的評価サブスコアの 2 週を除く評価時点で 960 mg 群がプラセボ群に対して有意に低かった（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-34、表 2.7.3.3-37、表 2.7.3.3-40、表 2.7.3.3-43 及び表 2.7.3.3-46 参照〕）。

2.5.4.4.2.3　副次評価項目（再投与時）

再投与時の副次評価項目の結果より、本剤を再投与した際の有効性が示された。

Mayo score のサブスコアにて定義した有効率について、8 週から 24 週での累積血便消失率、4 週から 24 週での Partial Mayo score による累積改善率及び Partial Mayo score による累積寛解率は、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比していずれの評価時点でも高い傾向を示し、また、投与回数 1 回及び 2 回で同様であった（2.7.3.3.2.4〔表 2.7.3.3-62、表 2.7.3.3-63 及び表 2.7.3.3-65 参照〕）。

Mayo score 及びサブスコアの推移について、4 週から 24 週での Partial Mayo score の推移、排便回数サブスコア、血便サブスコア及び医師による全般的評価サブスコアは、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比して低い傾向を示し、また、投与回数 1 回及び 2 回で同様であった（2.7.3.3.2.4〔表 2.7.3.3-66、表 2.7.3.3-68、表 2.7.3.3-69 及び表 2.7.3.3-70 参照〕）。

本剤の薬力学的パラメータについて、4 週から 24 週でのリンパ球数の推移は、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比して 4 週で高い傾向を示し、また、投与回数 1 回及び 2 回で同様であった（2.7.3.3.2.4〔表 2.7.3.3-67 参照〕）。

2.5.4.4.3　第 III 相試験の 2 試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）で得られた 8 週投与時の有効性結果の差異に関する考察

AJM300/CT2 では、主要評価項目である 8 週の Mayo score による改善率にて、プラセボ群に対する本剤 960 mg 群の優越性が検証されなかった。AJM300/CT3 では、AJM300/CT2 の臨床試験成績から得られた知見に基づき、割付比率、対象患者、事前観察期及び主要評価項目等の治験方法を AJM300/CT2 から変更して実施した（2.7.3.1.1〔表 2.7.3.1-2 参照〕）。その結果、AJM300/CT3 では、主要評価項目である 8 週の Mayo score による改善率①にて、プラセボ群に対する本剤 960 mg 群の優越性が検証された。

AJM300/CT3 で得られた有効性成績について、その一貫性を確認することを目的に、AJM300/ET3 及び AJM300/CT2 の被験者データを用いて Mayo score による改善率①を解析した。解析対象は FAS の全症例、5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）効果不十分例及び 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含

む）効果不十分又は不耐例とした。AJM300/ET3 及び AJM300/CT2 の被験者データを用いたいずれの解析対象での解析結果も、AJM300/CT3 と同様に 960 mg 群はプラセボ群に比し有意に高く、本剤の有効性が示された（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-11、表 2.7.3.3-12 及び表 2.7.3.3-13 参照〕）。

以上より、AJM300/CT3 にて検証された本剤 960 mg の有効性は、AJM300/ET3 及び AJM300/CT2 データを用いた解析結果により、その一貫性が確認された。

2.5.4.5　有効性に関する考察

2.5.4.5.1　申請する効能・効果の裏付け

市販後に本剤の使用が予想される患者は、潰瘍性大腸炎の基礎治療薬である経口の 5-ASA 製剤に効果不十分又は不耐の潰瘍性大腸炎患者を想定している。

本剤の用量に 960 mg を用いて実施した AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 はいずれも、中等症の潰瘍性大腸炎患者で、経口の 5-ASA 製剤による治療を行っても効果不十分又は不耐の患者を対象としており、治験対象集団と市販後の使用が予想される患者集団は一致していると考えられる。なお、AJM300/ET3 及び AJM300/CT2 はいずれも経口の副腎皮質ホルモン製剤による治療を行っても効果不十分又は不耐の患者についても対象として実施したが、それらが全体に占める割合は、AJM300/ET3 で 6.9%及び AJM300/CT2 で 13.3%と少なく、大半が経口の 5-ASA 製剤に効果不十分又は不耐の患者であった。また、市販後では、本剤が経口の 5-ASA 製剤と併用される可能性があるが、AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 はいずれもその併用を許容しており、市販後に想定される状況と同様と考えられる〔2.7.3.3.1 参照〕。よって、本剤の投与が想定される主要な患者が対象となったと考える。

AJM300/CT3 では、5-ASA 製剤による治療を行っても効果不十分又は不耐の中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、主要評価項目である Mayo score による改善率①について、本剤の 960 mg を 1 日 3 回投与のプラセボに対する優越性が検証された。よって、中等症の活動期潰瘍性大腸炎に対する本剤の寛解導入効果が確認された。なお、寛解維持治療に関する臨床試験は実施していない。

AJM300/CT3 では、本剤 960 mg を 1 日 3 回投与により、人口統計学的変数（性、年齢、体重）及び潰瘍性大腸炎の疾患特性（病型、投与期開始時の Mayo score）を含むいずれの被験者背景においても有効性が認められた。

よって、本剤の効能又は効果は、「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）」とした。

2.5.4.5.2　用法・用量の設定

2.5.4.5.2.1　用法

活性代謝物 HCA2969 について、AJM300 960 mg を単回空腹時投与に対する食後投与の比の平均は C_{max} が 0.815 及び AUC_{inf} が 0.976 で、食後投与では空腹時投与よりも血漿中濃度は低下することが示唆された（2.7.1.2.2〔表 2.7.1.2-4 参照〕）。一方、本剤との併用が想定される各経口の 5-ASA 製剤はいずれも食後投与であり、本剤も食後投与とすることで良好なアドヒアランスが期待できることから用法は食後投与とした。

2.5.4.5.2.2　用量

（1）　薬物動態／薬力学

HCA2969 の $C_{max(0\text{-}24h)}$及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、AJM300 の 240、480 及び 960 mg を 1 日 3 回食後反復投与した際、480 mg までは用量に比例した増加が認められたが、960 mg では用量に比例した増加はみられなかった。一方、HCA2969 の $C_{min(24h)}$（1 回目投与後 24 時間値）は反復投与期間を通して 960 mg 投与が 480 mg 投与に比し高めに推移した。また、本剤の薬理作用の指標である末梢血中リンパ球数について、血漿中薬物濃度がトラフとなる時点にて、リンパ球数の投与前に対する変化率がプラセボ群に比し有意な増加を認めたのは 960 mg 投与のみであり、960 mg が 24 時間を通して薬理作用を持続させる可能性が示唆された〔2.7.2.3.2 参照〕。これらのことから、用量は 1 回 960 mg を 1 日 3 回とした。

（2）　有効性

第 II 相試験の AJM300/ET2 及び AJM300/ET3 をそれぞれ 480 mg 及び 960 mg の用量で実施した。いずれも経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）又は経口の副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした。480 mg を 1 日 3 回 8 週間投与により主要評価項目である Mayo score の変化量について、プラセボとの間に有意差は認められなかった（AJM300/ET2）。960 mg を 1 日 3 回 8 週間経口投与により、主要評価項目である Mayo score による改善率について、プラセボとの間に有意差が認められた（AJM300/ET3）。2 つの試験は、それぞれ異なる主要評価項目で実施したことから、AJM300/ET3 での主要評価項目の Mayo score による改善率を用いて解析した結果、480 mg 群（48.4%）は 960 mg 群（62.7%）に比し低かった〔2.7.3.4.2 参照〕。

第 III 相試験（AJM300/CT3）では、5-ASA 製剤効果不十分又は不耐の中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、主要評価項目である 8 週の Mayo score による改善率①にて、プラセボ群に対する 960 mg の優越性が検証された〔2.7.3.2.4 参照〕。

以上のことから、有効性の観点からは、活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入療法に用いる本剤の至適用量は 960 mg と考えられた。

2.5.4.5.2.3　本剤の使用方法

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が、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 週までの継続投与を検討した。その結果、本剤の継続投与による治療効果が認められ〔2.7.3.3.2.3 参照〕、忍容性と安全性も許容し得るものと考えらえた〔2.7.4.5.2 参照〕。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 回に比して高い改善傾向を示した〔2.7.3.3.2.4 参照〕。PML 発症リスクに関しては、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[34)] 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、第 III 相試験を実施した。市販後においても AJM300/CT3 試験に準じた本剤の使用方法を想定している。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

AJM300 の安全性評価には、評価資料として国内で実施した活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の 4 試験を用いた（2.7.4.1.1.1〔表 2.7.4.1-1 参照〕）。なお、第 III 相試験（AJM300/CT3）は 20[redacted]年[redacted]月 26 日時点で実施中であり、治験薬を投与された全被験者の初回投与期及び再投与期データ並びにデータロックした 20[redacted]年[redacted]月 26 日までに収集し得た非投与期データを基に記載した。これらの 4 試験は、プラセボ対照試験で被験者の選択基準及び除外基準が類似しており、第 II 相試験の投与期間と第 III 相試験の検証期の投与期間が 8 週間であることから、8 週投与時の有害事象について併合解析した。また、第 III 相試験の 2 試験は、初回投与期 24 週（検証期 8 週＋継続期 16 週）、再投与期 24 週（8 週投与期＋継続期 16 週）を同様に設けたため、AJM300 を再投与した際の安全性評価として、初回投与期及び再投与期で本剤が投与された期の数を AJM300 投与回数と定義し、AJM300 投与回数ごとに有害事象を評価した（2.7.4.1.1.1〔表 2.7.4.1-3 参照〕）。

安全性評価の参考には、[redacted]試験（[redacted]）及び[redacted]試験（[redacted]）の[redacted]を用い（[redacted]）、重篤な有害事象、重要な有害事象として収集した神経症状及び投与中止に至った有害事象について検討した。

また、健康成人男女を対象に QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した第 I 相試験（AJM300/CP6）、健康成人男性を対象に本剤の 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薬物相互作用試験（1）（AJM300/CP7）、リファンピシンの OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用が本剤の薬物動態及び安全性に与える影響を検討した薬物相互作用試験（2）（AJM300/CP8）及び肝機能障害患者を対象に本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を肝機能正常者と比較検討した臨床薬理試験（AJM300-CP10）の結果を評価した。

2.5.5.1 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

[redacted]試験（[redacted]）を実施中に、米国においてナタリズマブ投与による PML 発症の報告を受け[23),24)]、各試験においては、本剤投与時における PML 発症の可能性を考慮し、PML の初発症状である「神経症状」を重要な有害事象として収集し、安全性評価項目の一つとして評価した。

2.5.5.2 非臨床試験からの情報〔2.4.5 参照〕

単回投与毒性試験におけるラットの概略の致死量は 1000 mg/kg 超、イヌの概略の致死量は 800 mg/kg 超であった。

反復投与毒性試験では、AJM300 投与の影響として、リンパ球数の高値、脾臓の辺縁帯における細胞数減少及び白脾髄（辺縁帯を除く）細胞成分の増加が認められた。白脾髄（辺縁帯を除く）細胞成分の増加の発生機序は明らかでないが、リンパ球数の高値及び脾臓の辺縁帯における細胞数減少については、AJM300 の活性代謝物である HCA2969 の薬理作用である α4 インテグリン阻害作用と関連した変化と考えられた。これらの変化は、休薬により回復若しくは回復傾向を示すと共に、がん原性試験においてリンパ造血器系腫瘍の発生や免疫学的異常を示唆する病変の発生