はなく、免疫毒性試験においてAJM300はSRBCに対する特異抗体産生能に影響を与えなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。

生殖発生毒性試験では、マウスの胚･胎児発生に関する試験において、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る催奇形性が認められた。同様の催奇形性変化は、マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で実施した生存胎児を用いた検査では認められなかったことから、HCA2969の催奇形性作用については器官形成期における曝露が大きく関与しているものと推察された。

AJM300の最大臨床用量において、予測不可能で重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられたが、生殖発生毒性試験の結果を考慮して、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けるべきであると考えられた。

安全性薬理試験の結果から、臨床用量を投与した場合のヒト血漿中薬物濃度域では、臨床において標的組織以外の中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用が発現する可能性は低いと判断された。

2.5.5.3　全般的な曝露状況

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）において、8週投与時の安全性評価における被験者数の合計は、プラセボ群226例、480 mg群31例、960 mg群259例であった。第III相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）において、AJM300投与回数ごとの安全性評価における被験者数の合計は、投与回数0回が160例、1回が235例、2回が66例であった。なお、AJM300投与回数0回の例数は初回投与期のプラセボ群の例数を示す。

8週投与時における治験薬投与期間は、プラセボ群50.7±13.1日（平均値±標準偏差、以下同様）、480 mg群51.9±13.3日、960 mg群53.0±10.4日であり、群間の治験薬投与期間に大きな違いはなかった。AJM300累積投与期間は、480 mg群51.9±13.3日、960 mg群90.7±72.6日であった。960 mg群の累積投与期間の最大値は490日、累積投与期間区分ごとの症例の割合は、50～64日が47.1%（122/259例）で最も高く、65～161日が25.9%（67/259例）、162日以上が13.9%（36/259例）であった。

なお、安全性評価の参考に用いた[redacted]試験（[redacted]）及び[redacted]試験（[redacted]）の被験者の合計は、[redacted]であった。

2.5.5.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第II相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第III相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）を併合した被験者背景は、プラセボ群、480 mg群、960 mg群の順で、男性の割合は、57.1%（129/226例）、58.1%（18/31例）、61.8%（160/259例）、年齢は、42.3±12.8歳（平均値±標準偏差、以下同様）、40.4±10.8歳、42.8±12.9歳、体重は、62.59±12.84 kg、60.91±11.96 kg、62.59±12.30 kg、罹病期間は、7.185±6.844年、7.517±6.687年、7.162±6.742年であり、群間に大きな違いはなかった。

2.5.5.5　有害事象及び副作用

（1）　比較的よく見られる有害事象

1）　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

①　8 週投与時の有害事象についての併合解析

実薬群全体で 2%以上発現した有害事象は、上咽頭炎、頭痛、悪心及び白血球数増加であり、480 mg 群の上咽頭炎の発現率がプラセボ群及び 960 mg 群と比較し高い傾向にあったが、960 mg 群とプラセボ群の発現率に違いはなかった（表 2.5.5.5-1）。

実薬群全体で 2%以上発現した副作用は、悪心であり、群間に大きな違いは認められなかった（表 2.5.5.5-2）。

表 2.5.5.5-1　比較的よく見られる有害事象（実薬群全体で 2%以上発現した有害事象）【第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析】

投与群		プラセボ群	480 mg 群	960 mg 群	実薬群
解析対象症例数		226	31	259	290
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	27 (11.9)	7 (22.6)	23 (8.9)	30 (10.3)
神経系障害	頭痛	7 (3.1)	1 (3.2)	6 (2.3)	7 (2.4)
胃腸障害	悪心	2 (0.9)	1 (3.2)	8 (3.1)	9 (3.1)
臨床検査	白血球数増加	1 (0.4)	1 (3.2)	6 (2.3)	7 (2.4)

例数（%）
Dictionary：MedDRA Ver.23.1
Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 7.3.1(1)

表 2.5.5.5-2　比較的よく見られる副作用（実薬群全体で 2%以上発現した副作用）【第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析】

投与群		プラセボ群	480 mg 群	960 mg 群	実薬群
解析対象症例数		226	31	259	290
胃腸障害	悪心	1 (0.4)	0	7 (2.7)	7 (2.4)

例数（%）
Dictionary：MedDRA Ver.23.1
Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 7.3.1(2)

②　AJM300 投与回数ごとの有害事象についての併合解析

投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 2%以上発現した有害事象は、上咽頭炎、頭痛、上気道の炎症、咳嗽息及び悪心であり、副作用は、上咽頭炎及び悪心であった（表 2.5.5.5-3）。

有害事象及び副作用の発現率は投与回数の間に大きな違いは認められなかった（表 2.5.5.5-4）。

表 2.5.5.5-3　比較的よく見られる有害事象（投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 2%以上発現した有害事象）【第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析】

投与回数		0 回	1 回	2 回
解析対象症例数		160	235	66
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	18 (11.3)	27 (11.5)	8 (12.1)
神経系障害	頭痛	4 (2.5)	6 (2.6)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	6 (3.8)	6 (2.6)	1 (1.5)
	咳嗽息	1 (0.6)	0	2 (3.0)
胃腸障害	悪心	1 (0.6)	8 (3.4)	1 (1.5)

例数（%）
Dictionary：MedDRA Ver.23.1
Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 7.3.2(1)

表 2.5.5.5-4　比較的よく見られる副作用（投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 2%以上発現した副作用）【第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析】

投与回数		0 回	1 回	2 回
解析対象症例数		160	235	66
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	6 (3.8)	8 (3.4)	4 (6.1)
胃腸障害	悪心	1 (0.6)	7 (3.0)	1 (1.5)

例数（%）
Dictionary：MedDRA Ver.23.1
Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 7.3.2(2)

(2)　重度の有害事象及び副作用

1)　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

①　8 週投与時の有害事象についての併合解析

重度の有害事象及び副作用は、プラセボ群では 0.4%（1/226 例）、480 mg 群では 3.2%（1/31 例）、960 mg 群では 0.4%（1/259 例）に認められ、発現した事象はプラセボ群が頭痛及び発熱、480 mg 群が潰瘍性大腸炎、960 mg 群が視神経脊髄炎スペクトラム障害であった（2.7.4.2.1.1〔表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 参照〕）。

②　AJM300 投与回数ごとの有害事象についての併合解析

重度の有害事象は、投与回数 0 回では 0.6%（1/160 例）、投与回数 1 回では 0.4%（1/235 例）、投与回数 2 回では 1.5%（1/66 例）に認められ、発現した事象は投与回数 0 回が頭痛及び発熱、投与回数 1 回が視神経脊髄炎スペクトラム障害、投与回数 2 回が潰瘍性大腸炎であった（2.7.4.2.1.1〔表 2.7.4.7-7 参照〕）。重度の副作用は、投与回数 0 回では 0.6%（1/160 例）、投与回数 1 回では 0.4%（1/235 例）、投与回数 2 回では認められなかった。発現した事象は投与回数 0 回が頭痛及び発熱、投与回数 1 回が視神経脊髄炎スペクトラム障害であった（2.7.4.2.1.1〔表 2.7.4.7-8 参照〕）。

(3)　器官別有害事象及び副作用

1)　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

①　8 週投与時の有害事象についての併合解析

実薬群全体で 5%以上の有害事象の発現が認められた SOC は、感染症および寄生虫症、胃腸障害及び臨床検査であった。感染症および寄生虫症及び胃腸障害の有害事象の発現率は 480 mg 群が

プラセボ群と比較して高かったが、960 mg 群の発現率はプラセボ群と同程度であった（2.7.4.2.1.5〔表 2.7.4.2-22 参照〕）。

実薬群全体で 5%以上の副作用の発現が認められた SOC は、臨床検査であり、480 mg 群及び 960 mg 群がプラセボ群と比較して高かった（2.7.4.2.1.5〔表 2.7.4.2-23 参照〕）。

② AJM300 投与回数ごとの有害事象について併合解析

投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 5%以上の有害事象が認められた SOC は、感染症および寄生虫症、呼吸器、胸郭および縦隔障害、胃腸障害及び臨床検査であった。感染症および寄生虫症の有害事象の発現率は投与回数 2 回、1 回、0 回の順で高かった（2.7.4.2.1.5〔表 2.7.4.2-24 参照〕）。

投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 5%以上の副作用の発現が認められた SOC は、感染症および寄生虫症及び胃腸障害であった。いずれの器官別副作用の発現率も投与回数の間に大きな違いは認められなかった（2.7.4.2.1.5〔表 2.7.4.2-25 参照〕）。

(4) 死亡

1) 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）において死亡例は認められなかった。

2) [redacted]を対象とした臨床試験

[redacted]試験（[redacted]）及び[redacted]試験（[redacted]）において死亡例は認められなかった。

(5) 死亡以外の重篤な有害事象

1) 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

① 第 II 相試験（AJM300/ET2）

480 mg 群で 3.2%（1/31 例）に認められた。事象は潰瘍性大腸炎であり、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された。治験薬の投与中止後、他の治療に切り替えることにより回復した（2.7.4.2.1.3〔表 2.7.4.2-7 参照〕）。

② 第 II 相試験（AJM300/ET3）

重篤な有害事象は認められなかった。

③ 第 III 相試験（AJM300/CT2）

初回投与期検証期に 960 mg 群で 0.9%（1/106 例）に認められた。事象は視神経脊髄炎であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。転帰は、追跡調査により回復が確認された（2.7.4.2.1.3〔表 2.7.4.2-8 参照〕）。

④ 第 III 相試験（AJM300/CT3）

初回投与期検証期にプラセボ群でのみ、発熱、頭痛、潰瘍性大腸炎及び頭位性回転性めまい各 1.0%（1/101 例）が認められ、頭痛及び発熱が治験薬との因果関係ありと判断された。継続期では、960 mg 群で肛門膿瘍 1.0%（1/102 例）が認められたが、治験薬との因果関係なしと判断された。転帰は、いずれもの事象も回復又は軽快が確認された（2.7.4.2.1.3〔表 2.7.4.2-9 参照〕）。

2） [redacted]を対象とした臨床試験

① [redacted]試験（[redacted]）

重篤な有害事象はプラセボ群では認められなかった。[redacted]群で16.7%（[redacted]例）に認められ、事象はクローン病、腸管狭窄及び薬物毒性各1例であった。[redacted]群で29.4%（[redacted]例）に認められ、事象はメレナ2例、食欲不振、クローン病、亜イレウス及びカテーテル合併症各1例であった。[redacted]群で11.1%（[redacted]例）に認められ、事象はクローン病2例であった。発現した重篤な有害事象は、[redacted]でよく見られる胃腸障害が多かった。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は[redacted]群のメレナの1例のみであり、他の事象については、治験薬との因果関係は否定された。転帰は、[redacted]群の食欲不振以外の重篤な有害事象は消失が確認された。[redacted]群の食欲不振の転帰は持続であったが、回復傾向であることが確認されたため追跡調査を終了した（2.7.4.2.1.3〔表2.7.4.2-10及び表2.7.4.2-11参照〕）。

② [redacted]試験（[redacted]）

重篤な有害事象はプラセボ群で6.8%（[redacted]例）に認められ、事象はウイルス感染、肛門膿瘍、腸管穿孔、腹膜炎、倦怠感及び発熱各1例であった。[redacted]群で8.1%（[redacted]例）に認められ、事象は腸管狭窄2例、腹部膿瘍、腸閉塞、腹痛、イレウス、メレナ及び嘔吐各1例であった[redacted]群で12.3%（[redacted]例）に認められ、事象は腸管狭窄3例、腹壁膿瘍、ウイルス性胃腸炎、急性腹症、肛門直腸障害、腸閉塞、直腸狭窄及び亜イレウス各1例であった。発現した重篤な有害事象は、[redacted]でよく見られる胃腸障害が多かった。実薬群で治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、[redacted]群の腸管狭窄及びメレナ各1例並びに[redacted]群の腸管狭窄及び亜イレウス各1例であった。いずれの重篤な有害事象も転帰は回復が確認された（2.7.4.2.1.3〔表2.7.4.2-12及び表2.7.4.2-13参照〕）。

(6) 重要な有害事象（神経症状）

1） 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

① 第II相試験（AJM300/ET2）及び第II相試験（AJM300/ET3）

神経症状に関連する有害事象はいずれの投与群においても認められなかった。

② 第III相試験（AJM300/CT2）

初回投与期検証期に960 mg群で0.9%（1/106例）に認められ、重篤な有害事象とされた視神経脊髄炎1例のみであった（2.7.4.2.1.4〔表2.7.4.2-8参照〕）。各投与期後の非投与期を含めて、本治験でPMLは認められなかった。

③ 第III相試験（AJM300/CT3）

投与期（初回投与期及び再投与期）に重要な有害事象は認められなかったが、非投与期においては、失神及びジスキネジア各1例認められた。ジスキネジアを発現した症例は960 mg群であったが、治験薬との因果関係なしと判断され、PMLは否定された（2.7.4.2.1.4〔表2.7.4.2-14参照〕）。

2） [redacted]を対象とした臨床試験

① [redacted]試験（[redacted]）

プラセボ群 1 例に感覚鈍麻及び異常感が認められたが、異常感については因果関係ありと判断された。実薬群では神経症状の発現は認められなかった。

② [redacted]試験（[redacted]）

発現時の治験担当医師判断が神経症状に関連する有害事象とされた筋骨格痛がプラセボ群 1 例において認められ治験薬投与を中止した。その後の神経専門医による精査にて神経症状ではないと診断された。実薬群では神経症状の発現は認められなかった。

（7） 重要な有害事象（投与中止に至った有害事象）

1） 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

① 第 II 相試験（AJM300/ET2）

プラセボ群 6.7%（1/15 例）、480 mg 群 9.7%（3/31 例）に認められた。いずれも潰瘍性大腸炎であり、480 mg 群の 1 例では投与中止に至った有害事象として胸痛を併発していた。投与中止に至った有害事象のうち、480 mg 群で認められた潰瘍性大腸炎と胸痛の各 1 例について、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された（2.7.4.2.1.4〔表 2.7.4.2-15 参照〕）。

② 第 II 相試験（AJM300/ET3）

プラセボ群で 17.6%（9/51 例）に認められ、事象は潰瘍性大腸炎 8 例、肝機能異常 1 例であった。960 mg 群で 2.0%（1/51 例）に認められ、事象は潰瘍性大腸炎 1 例であった。プラセボ群の肝機能異常は治験薬との因果関係ありと判定された。いずれの事象も追跡調査により、回復又は軽快が確認された（2.7.4.2.1.4〔表 2.7.4.2-16 参照〕）。

③ 第 III 相試験（AJM300/CT2）

初回投与期で投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1.7%（1/59 例）に認められ、事象は潰瘍性大腸炎 1 例であった。960 mg 群で 2.8%（3/106 例）に認められ、事象は視神経脊髄炎、悪心及び関節痛が各 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係ありと判断された（2.7.4.2.1.4〔表 2.7.4.2-17 参照〕）。

投与回数ごとの中止に至った有害事象は、投与回数 0 回（プラセボ群）で 1.7%（1/59 例）に認められ、事象は潰瘍性大腸炎 1 例であった。投与回数 1 回で 3.3%（4/121 例）に認められ、事象は悪心 2 例、視神経脊髄炎及び関節痛各 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係ありと判断された。投与中止に至った有害事象は、投与回数 2 回では認められなかった（2.7.4.2.1.4〔表 2.7.4.2-18 参照〕）。

④ 第 III 相試験（AJM300/CT3）

検証期での投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で潰瘍性大腸炎及び嘔吐各 1.0%（1/101 例）、960 mg 群で薬物過敏症 1.0%（1/102 例）が認められ、嘔吐及び薬物過敏症は治験薬との因果関係ありと判断された。継続期では 960 mg 群で異常感 1.0%（1/102 例）が認められ、治験薬との因果関係なしと判断された（2.7.4.2.1.4〔表 2.7.4.2-19 参照〕）。

投与回数ごとの中止に至った有害事象は、投与回数 0 回（プラセボ群）で潰瘍性大腸炎及び嘔吐各 1.0%（1/101 例）、投与回数 1 回で薬物過敏症及び異常感各 0.9%（1/114 例）が認められ、嘔吐及び薬物過敏症は治験薬との因果関係ありと判断された。投与回数 2 回では潰瘍性大腸炎 3.8%（1/26 例）が認められ、治験薬との因果関係なしと判断された（2.7.4.2.1.4〔表 2.7.4.2-20 参照〕）。

2） [redacted]を対象とした臨床試験

① [redacted]試験（[redacted]）

治験薬投与中止の理由となった有害事象は、腸管狭窄が[redacted]群 1 例、メレナ、亜イレウス及び胆嚢腫大が[redacted]群に各 1 例認められた。治験薬との因果関係については、いずれも関連なしと判定された。

② [redacted]試験（[redacted]）

プラセボ群で 9.6%（[redacted]例）、[redacted]群で 10.8%（[redacted]例）、[redacted]群で 11.0%（[redacted]例）に認められた。このうち、プラセボ群の 3 例、[redacted]の 6 例、[redacted]群の 5 例は重篤な有害事象であった。投与中止に至った有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群の筋骨格痛及び倦怠感各 1 例、[redacted]群の腸管狭窄及びメレナ各 1 例、[redacted]群の食欲減退と倦怠感が発現した 1 例、腹部膨満及び亜イレウス各 1 例であった（2.7.4.2.1.4〔表 2.7.4.2-21 参照〕）。

(8) 本剤投与で注意すべき有害事象及び副作用

本剤の投与により、リンパ球の細胞内浸潤が低下するため、感染症発現のリスクが想定される。このため、感染症、上気道感染症、腸管防御機構に関連する感染症及び日和見感染症の発現率を検討した。

1） 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

① 8 週投与時の有害事象についての併合解析

プラセボ群、480 mg 群、960 mg 群の感染症と定義した有害事象発現率は、15.0%、29.0%、16.2%、副作用の発現率は、3.5%、3.2%、2.3%で、有害事象の発現率は 480 mg 群がプラセボ群と比較して高かったが、960 mg 群の発現率はプラセボ群と同程度であった。副作用の発現率は群間に違いは認められなかった。上気道感染症と定義した有害事象発現率は、プラセボ群、480 mg 群、960 mg 群の順で、13.7%、22.6%、11.6%、副作用の発現率は、2.7%、0%、1.9%で、感染症と定義した有害事象及び副作用と同様の傾向にあった。腸管防御機構に関連する感染症と定義した有害事象発現率は、同順で、0.4%、6.5%、0.8%であったが、副作用はいずれの群においても認められなかった。日和見感染症と定義した有害事象及び副作用発現率は、480 mg 群において 3.2%に認められたのみであった（2.7.4.2.1.5〔表 2.7.4.2-26 及び表 2.7.4.2-27 参照〕）。

感染症と定義した個々の有害事象においては、480 mg 群の上咽頭炎及び胃腸炎の発現率（22.6%及び 6.5%）がプラセボ群（11.9%及び 0.4%）と比較して高かったが、両事象とも 960 mg 群の発現率（8.9%及び 0.8%）はプラセボ群と同程度であった（2.7.4.2.1.5〔表 2.7.4.2-28 参照〕）。副作