用においては、群間に違いは認められなかった（2.7.4.2.1.5〔表 2.7.4.2-29 参照〕）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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 0 回、1 回及び 2 回の感染症と定義した有害事象発現率は、15.6%、20.4%、24.2%、副作用の発現率は、6.3%、5.1%、10.6%で、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。副作用の発現率は投与回数 2 回が投与回数 0 回及び 1 回と比較して高かった。上気道感染症と定義した有害事象発現率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順で、13.8%、14.5%、19.7%、副作用の発現率は、5.0%、4.3%、7.6%で、有害事象は投与回数 2 回が投与回数 0 回及び 1 回と比較して高かった。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。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、0.6%、2.1%、0%であったが、副作用は投与回数 1 回において 0.9%に認められたのみであった。日和見感染症と定義した有害事象は、投与回数 1 回において 0.4%に認められたが、副作用はいずれの群においても認められなかった（2.7.4.2.1.5〔表 2.7.4.2-30 及び表 2.7.4.2-31 参照〕）。

感染症と定義した個々の有害事象及び副作用においては、投与回数の 2 回が投与回数 0 回及び 1 回と比較して発現率が高い事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5〔表 2.7.4.2-32 及び表 2.7.4.2-33 参照〕）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.6 臨床検査値の評価

（1） 有害事象と判断された臨床検査値異常変動

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、白血球数増加（プラセボ群 0.4%、480 mg 群 3.2%、960 mg 群 2.3%）であった（2.7.4.3.1〔表 2.7.4.3-1 参照〕）。実薬群全体で 2%以上発現した副作用は認められなかった（2.7.4.3.1〔表 2.7.4.3-2 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 2%以上発現した有害事象及び副作用は認められなかった（2.7.4.3.1〔表 2.7.4.3-3 及び表 2.7.4.3-4 参照〕）。

（2） 臨床検査値の推移

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、本剤投与により白血球数及び白血球各分画（好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数）の増加が散見された。これらの変化は AJM300 の作用機序に基づくものと考えられた〔2.7.2.2.2 及び 2.7.2.3.2 (2) 1) 参照〕。その他の項目には明らかな変動は認められなかった。

2.5.5.7　抗 JCV 抗体の推移

（1）　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

本剤の潜在的な PML 発症リスクを考慮し探索的検査として血清中抗 JCV 抗体を測定した結果、第 III 相試験（AJM300/CT2）では 24 週及び投与回数 2 回の例数が少なかったが、960 mg 群はプラセボ群、投与回数 1 回及び 2 回は投与回数 0 回と比較して、24 週に抗 JCV 抗体の増加、1.5 以上の症例数の割合の増加が認められた。8 週には明らかな違いは認められなかった（2.7.4.3.4〔表 2.7.4.7-18、表 2.7.4.7-19、表 2.7.4.7-20、表 2.7.4.7-21、表 2.7.4.7-22 及び表 2.7.4.7-23 参照〕）。第 III 相試験（AJM300/CT3）では、960 mg 群はプラセボ群、投与回数 1 回及び 2 回は投与回数 0 回と比較して、8 週及び 24 週においても抗 JCV 抗体の推移、1.5 以上の症例数の割合、0 週及び該当評価週で測定結果を有する症例で、0 週の結果が NEGATIVE から投与後に POSITIVE へと変動が認められた症例の割合に明らかな違いは認められなかった（2.7.4.3.4〔表 2.7.4.7-24、表 2.7.4.7-25、表 2.7.4.7-26、表 2.7.4.7-27、表 2.7.4.7-28 及び表 2.7.4.7-29 参照〕）。

2.5.5.8　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（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、本剤投与により臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性

（1）　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）

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、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確認した〔2.7.6.10 参照〕。

AJM300 480 mg 投与及び 960 mg 投与における ΔΔQTcF 間隔の点推定値の最大値はそれぞれ-0.6 msec（8 時間：投与後経過時間、以下同様）、1.2 msec（8 時間）であり、片側 95%信頼区間の上限値の最大値はそれぞれ 2.2 msec（8 及び 10 時間）、4.1 msec（6 時間）であった。AJM300 投与においては、ΔΔQTcF 間隔の片側 95%信頼区間の上限値の最大値はいずれも 10 msec を下回り、AJM300 は QTcF 間隔に影響しないことが示された。一方、陽性対照薬 MFLX が QTcF 間隔を 5 msec 以上延長させることが示された。

（2）　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）

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、忍容性及び薬物動態（PK）を日本人肝機能正常者と比較評価した〔2.7.6.7 参照〕。

安全性解析対象集団は、肝機能正常者 6 例、軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A）6 例及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）2 例であった。肝機能障害者における病因は、アルコール性肝炎 4 例、ウイルス性肝炎 3 例及び胆汁うっ滞型 1 例であった。胆汁うっ滞型被験者 1 例は中等度肝機能障害者に含まれており、原疾患は原発性胆汁性胆管炎であった。発現した有害事象は、肝機能正常者で腹痛 16.7%、軽度肝機能障害者で上腹部痛 16.7%及び熱感 16.7%であった。中等

度肝機能障害者では有害事象は認められなかった。発現した有害事象はいずれも軽度で、治験薬と関連ありと判断された。いずれの事象も発現後 1 日以内に回復した。死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象は、いずれの投与群においてもみられなかった。中等度の有害事象も認められなかった。

(3) 初回投与期継続期（9 週～24 週）の安全性

1) 第 III 相試験（AJM300/CT2）

960 mg 群の有害事象発現率は、検証期 42.5%、全期間（検証期と継続期）48.1%、副作用の発現率は、検証期 18.9%、全期間（検証期と継続期）23.6%であり、継続期において新たに発現した有害事象及び副作用は少なかった。960 mg 群で 5%以上に発現した有害事象は、検証期では鼻咽頭炎 8.5%、全期間（検証期と継続期）では鼻咽頭炎 12.3%であった。960 mg 群で 2%以上に発現した副作用は、検証期では鼻咽頭炎 2.8%、悪心 2.8%及び白血球数増加 2.8%、全期間（検証期と継続期）では、鼻咽頭炎 3.8%、悪心 2.8%及び白血球数増加 2.8%であった（2.7.6.13〔表 2.7.6.13-25、表 2.7.6.13-26、表 2.7.6.13-27 及び表 2.7.6.13-28 参照〕）。継続期において、有害事象及び副作用の発現率の明らかな増加は認められなかった。また、重篤な有害事象及び重要な有害事象（中枢性の神経症状）は、継続期の 960 mg 群では認められなかった。

2) 第 III 相試験（AJM300/CT3）

960 mg 群の有害事象発現率は、検証期 35.3%、全期間（検証期と継続期）38.2%、副作用の発現率は、検証期 16.7%、全期間（検証期と継続期）17.6%であり、継続期において新たに発現した有害事象及び副作用は少なかった。960 mg 群で 5%以上に発現した有害事象は、検証期では上咽頭炎 8.8%、全期間（検証期と継続期）では上咽頭炎 9.8%であった。960 mg 群で 2%以上に発現した副作用は、検証期では上咽頭炎 2.0%、悪心 2.0%及び肝機能異常 2.0%、全期間（検証期と継続期）では、上咽頭炎 2.9%、頭痛 2.0%、悪心 2.0%及び肝機能異常 2.0%であった（2.7.6.14〔表 2.7.6.14-60、表 2.7.6.14-61、表 2.7.6.14-62 及び表 2.7.6.14-63 参照〕）。継続期において、有害事象及び副作用の発現率の明らかな増加は認められなかった。重篤な有害事象は、継続期において、960 mg 群で肛門膿瘍が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係なしと判断された（2.7.4.2.1.3〔表 2.7.4.2-9 参照〕）。重要な有害事象（中枢性の神経症状）は認められなかった。

以上、本剤 960 mg を継続投与した場合においても忍容性は良好であることが示された。

(4) 内因性要因

内因性要因に関しては、第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）を併合解析した 8 週投与時の有害事象を対象に、被験者背景の性別、年齢、肝機能低下傾向の有無及び eGFR の区分における部分集団別有害事象及び副作用の発現率を検討した。960 mg 群の区分の例数が 20 例以上であった項目について検討した結果、性別における有害事象の発現率は、960 mg 群では男性 36.9%、女性 47.5%で、女性の発現率が男性と比較して高かったが、性別で発現率に違いのある個々の有害事象は認められなかった（2.7.4.7〔表 2.7.4.7-34 参照〕）。副作用の発現率は、960 mg 群では男性 14.4%、女性 25.3%で、女性の発現率が男性と比較して高かったが、性別で発現率に違いのある個々の副作用は認められなかった（2.7.4.7〔表 2.7.4.7-35 参照〕）。eGFR 区分における有害事象の発現率は、960 mg 群では 60 mL/min/1.73m^2 以上

90 mL/min/1.73m^{2}未満 38.9%、90 mL/min/1.73m^{2}以上 42.0%で、区分による違いは認められなかった。個々の有害事象では、960 mg 群の発疹の発現率が 90 mL/min/1.73m^{2}以上（0%）と比較して 60 mL/min/1.73m^{2}以上 90 mL/min/1.73m^{2}未満（5.6%）が高かったが（2.7.4.7〔表 2.7.4.7-36 参照〕）、いずれも軽度であり、忍容性に問題はないものと考えられた。副作用の発現率は、60 mL/min/1.73m^{2}以上 90 mL/min/1.73m^{2}未満（13.0%）と比較して 90 mL/min/1.73m^{2}以上（20.5%）の発現率が高かったが、eGFR の区分で発現率に違いのある有害事象は認められなかった（2.7.4.7〔表 2.7.4.7-37 参照〕）。

(5) 外因性要因

外因性要因に関しては、第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）を併合解析した 8 週投与時の有害事象を対象に、CES1 阻害作用を有する薬剤、CES1 誘導作用を有する薬剤、P-gp 阻害作用を有する薬剤、P-gp 誘導作用を有する薬剤及び UGT1A3 阻害作用を有する薬剤を本剤と併用使用した症例における有害事象及び副作用の発現率を検討した。プラセボ群及び 960 mg 群の症例数が 20 例以上であった項目について検討した結果、CES1 誘導作用を有する薬剤を使用した症例の有害事象の発現率は、プラセボ群 70.0%、960 mg 群 70.8%であった。960 mg 群で 2 例以上発現した有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群 13.3%、960 mg 群 16.7%）、悪心（プラセボ群 3.3%、960 mg 群 16.7%）及び発熱（プラセボ群 3.3%、960 mg 群 8.3%）であった（2.7.4.7〔表 2.7.4.7-42 参照〕）。副作用の発現率は、プラセボ群 23.3%、960 mg 群 41.7%で、960 mg 群の発現率が高かった。960 mg 群で 2 例以上発現した副作用は、悪心（プラセボ群 3.3%、960 mg 群 16.7%）であった（2.7.4.7〔表 2.7.4.7-43 参照〕）。P-gp 阻害作用を有する薬剤を使用した症例の有害事象の発現率は、プラセボ群 46.9%、960 mg 群 33.3%であった。960 mg 群で 2 例以上発現した有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群 15.6%、960 mg 群 8.3%）であった（2.7.4.7〔表 2.7.4.7-44 参照〕）。副作用の発現率は、プラセボ群 18.8%、960 mg 群 8.3%であった。960 mg 群で 2 例以上発現した有害事象は認められなかった（2.7.4.7〔表 2.7.4.7-45 参照〕）。

2.5.5.10 薬物相互作用

(1) 薬物相互作用試験（1）（AJM300/CP7）

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。また、AJM300 の 14 日間反復投与時の薬物動態及び安全性についても併せて検討した〔2.7.6.8 参照〕。

薬物相互作用の検討では、AJM300 の CYP3A4 に対する阻害作用は「中程度の阻害薬」に該当し、ヒトの消化管及び肝の CYP3A4 を阻害することが示唆された。

安全性に関しては、有害事象の発現例数は、ミダゾラム経口投与併用群で 17/20 例（85.0%）、プレドニゾロン経口投与併用群で 5/20 例（25.0%）、アトルバスタチン経口投与併用群で 1/20 例（5.0%）、ミダゾラム静脈内投与併用群で 16/20 例（80.0%）、AJM300 単独投与群で 2/8 例（25.0%）、副作用の発現例数は、ミダゾラム経口投与併用群で 17/20 例（85.0%）、プレドニゾロン経口投与併用群で 0/20 例、アトルバスタチン経口投与併用群で 0/20 例、ミダゾラム静脈内投与併用群で

15/20 例（75.0%）、AJM300 単独投与群で 0/8 例であった。ミダゾラムを併用（経口・静脈内投与）した群において、副作用の発現率が、AJM300 単独投与群及び他の被相互作用薬の併用投与群に比べ高かった主な原因は、ミダゾラムを併用（経口・静脈内投与）した群でのみ認められた傾眠の発現によるもので、いずれも被相互作用薬（ミダゾラム）との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、プレドニゾロン経口投与併用群の上気道感染 1 例、アトルバスタチン経口投与併用群のインフルエンザ 1 例であり、これらの有害事象の治験薬との因果関係は否定され、いずれの事象も非重篤であった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象、重要な有害事象、重度の有害事象は認められなかった。

以上、本剤は CYP3A4 を阻害することにより、CYP3A4 で代謝される薬剤の作用を増強する可能性が示唆された。

（2） 薬物相互作用試験（2）（AJM300/CP8）

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輸送ポリペプチド OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用が AJM300 の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を検討した〔2.7.6.9 参照〕。

薬物相互作用の検討では、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用を有する薬剤と AJM300 の併用は、血中 HCA2969 の曝露量を増加させ、AJM300 の薬理作用を増強させる可能性が示唆された。

安全性に関しては、有害事象の発現例数は、AJM300 単独投与群で 1/20 例（5.0%）、リファンピシン併用投与群で 5/20 例（25.0%）であり、その内訳は AJM300 単独投与群で悪心 1/20 例、リファンピシン併用投与群で血中ビリルビン増加 2/20 例、C-反応性蛋白増加 2/20 例及びウイルス性上気道感染 1/20 例であった。副作用の発現例数は、AJM300 単独投与群で 1/20 例（5.0%）、リファンピシン併用投与群で 1/20 例（5.0%）であった。事象は AJM300 単独投与群で悪心 1/20 例、リファンピシン併用投与群でウイルス性上気道感染 1/20 例であった。リファンピシン併用投与群で相互作用薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中ビリルビン増加 2/20 例（10.0%）であった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象、中止に至った有害事象、重要な有害事象、重度の有害事象は認められなかった。

リファンピシン併用投与群の総ビリルビン値が、スクリーニング時 0.87±0.31（0.80）mg/dL【平均値±標準偏差（中央値）、以下同様】、治験薬投与 1 日前 0.88±0.24（0.85） mg/dL、投与後 2 日目 1.75±0.47（1.65） mg/dL、投与後 7 日目 0.66±0.18（0.60） mg/dL で、投与後 2 日目に増加が認められたが、7 日目には投与前値となった。この一過的な上昇は、リファンピシンの OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用に基づく変化と考えられた。その他の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.11 本剤の安全性プロファイルの検討

(1) 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

8 週投与時の有害事象についての併合解析において、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。実薬群全体で 2%以上発現した個々の有害事象は、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。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（6.5%）及び 960 mg 群（5.8%）がプラセボ群（1.3%）と比較して高かった。これは、AJM300 の作用機序に基づく 480 mg 群及び 960 mg 群の白血球数増加（480 mg 群 3.2%、960 mg 群 1.5%）がプラセボ群（0.4%）と比較し高かったことが一部関与しているものと考えられた。なお、960 mg 群において臨床検査に分類される個々の副作用で 2%以上発現した事象は認められなかった。実薬群全体で 2%以上発現した副作用は悪心であったが、群間に大きな違いは認められなかった。

また、本剤投与で注意すべき有害事象として、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、15.0%、29.0%、16.2%、副作用の発現率は、3.5%、3.2%、2.3%であり、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。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。

以上、480 mg 群の症例数が限られているため結果の解釈には限度があるが、960 mg 群の有害事象及び副作用の発現はプラセボ群と大きな違いはないものと考えられた。

② 投与回数ごと

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り、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。投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 2%以上発現した個々の有害事象は、上咽頭炎、頭痛、上気道の炎症、咳嗽息及び悪心であったが、投与回数の間に大きな違いは認められなかった。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。投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 2%以上発現した個々の副作用は、上咽頭炎及び悪心であったが、投与回数の間に大きな違いは認められなかった。

また、本剤投与で注意すべき有害事象として、感染症と定義した有害事象発現率は、投与回数 0 回、1 回、2 回の順で、15.6%、20.4%、24.2%、副作用の発現率は、6.3%、5.1%、10.6%であ

り、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。副作用の発現率は投与回数 2 回が投与回数 0 回及び 1 回と比較して高かった。個々の有害事象及び副作用においては、投与回数の間に大きな違いは認められなかった。

以上、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 回の順で高く、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。個々の有害事象及び副作用においては、投与回数の間に大きな違いは認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験及び[redacted]を対象とした臨床試験のいずれにおいても死亡例は認められなかった。

1) 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

実薬が投与された 290 例において、重篤な有害事象は第 II 相試験（AJM300/ET2）の 480 mg 群で潰瘍性大腸炎、第 III 相試験（AJM300/CT2）の 960 mg 群で視神経脊髄炎、第 III 相試験（AJM300/CT3）の 960 mg 群で肛門膿瘍が各 1 例認められ、治験薬との因果関係は、潰瘍性大腸炎は関連あるかもしれない、視神経脊髄炎は否定できない、肛門膿瘍は因果関係なしと判断された。

2) [redacted]を対象とした臨床試験

実薬が投与された[redacted]例において、重篤な有害事象は[redacted]試験（[redacted]）では、[redacted]群で 3 例に認められ、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 5 例に認められ、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 2 例に認められ、クローン病 2 例であった。治験薬との因果関係ありと判断された事象は[redacted]群のメレナの 1 例のみであった。[redacted]試験（[redacted]）では、[redacted]群で 6 例に認められ、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 9 例に認められ、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。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。

以上、重篤な有害事象は、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験においては実薬投与により 3 例の発現が認められた。[redacted]を対象とした臨床試験においては 25 例の重篤な有害事象の発現が認められ、事象としては[redacted]でよく見られる胃腸障害が多かった。

(3) 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

第 II 相試験（AJM300/ET2）及び第 II 相試験（AJM300/ET3）においては重要な有害事象（神経症状）は認められなかった。第 III 相試験（AJM300/CT2）の初回投与期検証期に 960 mg 群で視神経脊髄炎 1 例が報告された。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。第 III 相試験（AJM300/CT3）では、投与期に重要な有害事象は認められなかった。非投与期にお

いては 960 mg が投与された症例でジスキネジアが 1 例に認められたが、治験薬との因果関係なしと判断され、PML は否定された。

2） [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、実薬群では重要な有害事象（神経症状）の発現は認められなかった。

以上、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・評価したが、PML は認められなかった。

（4） 臨床検査値の評価

1） 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

① 有害事象と判断された臨床検査値異常変動

実薬群全体で 2%以上発現した有害事象は、白血球数増加（プラセボ群 0.4%、480 mg 群 3.2%、960 mg 群 2.3%）であった。実薬群全体で 2%以上発現した副作用は認められなかった。

② 臨床検査値の推移

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）において、本剤投与により白血球数及び白血球各分画（好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数）の増加が散見された。これらの変化は AJM300 の作用機序に基づくものと考えられた。その他の項目には明らかな変動は認められなかった。

以上、臨床検査値においては、AJM300 の作用機序に基づくものと考えられる白血球数及び白血球各分画（好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数）の増加が認められた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

潰瘍性大腸炎の治療の背景について、以下に示す。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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。

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。

2.5.6.1.2　現行の治療

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)]。活動期の寛解導入治療にて、軽症から中等症の患者には経口 5-ASA 製剤が第一選択薬として広く使用されている。中等症では、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、効果不十分となった場合は経口副腎皮質ホルモン製剤治療にて寛解導入が行われる。さらに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、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。しかしながら、副腎皮質ホルモン製剤では、感染症の副作用に加え、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おり[10)]、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。タクロリムス経口投与は、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ため、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。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又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 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%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)]。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、経口 5-ASA 製剤の次の治療選択肢として、現行治療薬では強い副作用、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、満足度の高い薬剤や治療法は存在していない。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。

2.5.6.2　ベネフィット

本剤の特徴並びに国内で実施した臨床試験成績を踏まえ、以下のベネフィットが考えられる。

2.5.6.2.1　既存療法とは異なる新たな作用機序を有する経口剤である

本剤は新規作用機序を有することから、潰瘍性大腸炎に対する現行治療に対する新たな選択肢となる可能性がある。本剤の作用機序は、α4β1 インテグリン及び α4β7 インテグリンの両機能を阻害することで炎症性細胞の血管外遊走に先立つ血管内皮細胞への接着反応を抑制し、炎症部位への過度の炎症性細胞の集積を抑制すると考えられる。また、経口投与可能な低分子化合物を有効成分とする錠剤であることから、生物学的製剤等に比べて良好なアドヒアランスが期待されるとともに、生物学的製剤で懸念されている二次無効となるリスクがない可能性がある。更に、抗体製剤とは異なり、経口投与を中断した翌日には速やかに本剤の薬理作用が減弱し、また、ヒトマスバランス試験（AJM300-CP9 試験）の結果、投与後 168 時間における放射能の総回収率は 98.48%で、AJM300 に由来する放射能は主に糞中から排泄されたことから（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-37 参照〕）、副作用発現時又は他剤への切替え時に作用のコントロールが容易と考えられる。

2.5.6.2.2　活動期潰瘍性大腸炎治療において経口 5-ASA 製剤の次の治療選択肢となり得る

第一選択薬である経口 5-ASA 製剤で効果が不十分となった患者には、経口の副腎皮質ホルモン製剤の使用が推奨されているが、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ケースは少なくない。その結果、難治例ではない患者に対しても生物学的製剤やタクロリムスなどが前倒しして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。すなわち、5-ASA 製剤から生物学的製剤の治療に至るまでの寛解導入体系に「治療空白区域」がある。現在開発中の有望な治療薬の多くが難治例を対象とした抗体薬であることを踏まえると、本剤は、経口 5-ASA 製剤の次の治療選択肢として、長年満たされなかった医療ニーズに応えることが期待される。

2.5.6.2.3　5-ASA 製剤で効果不十分又は不耐な活動期潰瘍性大腸炎患者に対して高い有効性を示す

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患者を対象とした追加の国内第 III 相試験（AJM300/CT3 試験）において、本剤の 8 週間投与により、主要評価項目である 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 TNF 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、AJM300 960mg 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）〔2.7.3.2.4 参照〕。また、主たる副次評価項目であり、AJM300/ET3 試験及び AJM300/CT2 試験では主要評価項目として用いた、8 週時の Mayo score による改善率は、プラセボ群が 23.8%（24/101 例）であったのに対し、960 mg 群では 52.0%（53/102 例）と有意に高値であった（P<0.0001）（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-16 参照〕）。Mayo score による寛解率は、プラセボ群が 13.9%（14/101 例）であったのに対し、960 mg 群では 22.5%（23/102 例）とプラセボ群を上回っていたが、有意差は認められなかった（P=0.1089）（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-19 参照〕）。粘膜寛解率は、プラセボ群が 26.7%（27/101 例）であったのに対し、960 mg 群では 54.9%（56/102 例）と有意に高値で（P<0.0001）、粘膜治癒率においても、プラセボ群が 3.0%（3/101 例）であったのに対し、960 mg 群では 13.7%（14/102 例）と有意に高値であった（P=0.0057）（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-22 及び表 2.7.3.3-25 参照〕）。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（プラセボ群 24.8%（25/101 例）、960 mg 群 44.1%（45/102 例）、P=0.0037）、本剤の有効性が示された（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-28 参照〕）。更に、Mayo Score から粘膜所見サブスコアを除いた Partial Mayo Score の推移も、投与 2 週後からプラセボ投与群との有意な差が認められた（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-46 参照〕）。一方、AJM300/CT2 試験では、主要評価項目である 8 週時の Mayo score による改善率において、960 mg 群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったものの〔2.7.3.2.3 参照〕、副次評価項目のうち、臨床的に意義の高い 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、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 2.7.3.3-21、表 2.7.3.3-27 及び表 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（2.7.3.6〔表 2.7.3.6-9 参照〕）。

このように、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を用いて、本剤の寛解導入効果について検討した結果、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、寛解導入治療における十分なエビデンスが得られた。一つ目の検証試験である 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されなかったが、AJM300/CT3 試験での主要評価項目を用いた場合、AJM300/ET3 試験及び AJM300/CT2 試験の両試験とも 960 mg 群の Mayo score による改善率①はプラセボ群の Mayo score による改善率①を有意に上回っており、3 試験に一貫して本剤の有効性が示された（表 2.5.6.2-1）（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-11 参照〕）。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においても、3 試験（AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）に共通して本剤の有効性が示された（表 2.5.6.2-2）（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-13 参照〕）。さらに、3 つの各試験（AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 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おいて、3 試験とも一貫してプラセボ群と 960 mg 群との間に有意差

を認め（表 2.5.6.2-3）（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-12 参照〕）、本剤の寛解導入効果が検証できたと考える。

表 2.5.6.2-1　FAS での AJM300/CT3 の主要評価項目（Mayo score による改善率①）を用いた解析結果【8 週】

	プラセボ群	960 mg 群	χ^2 検定
AJM300/ET3	21.6%（11/51 例）	51.0%（26/51 例）	p=0.0020
AJM300/CT2	30.5%（18/59 例）	49.1%（52/106 例	p=0.0209
AJM300/CT3	20.8%（21/101 例）	45.1%（46/102 例）	p=0.0002

Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 8.1 (1)

表 2.5.6.2-2　5-ASA 製剤効果不十分・不耐例での AJM300/CT3 の主要評価項目（Mayo score による改善率①）を用いた解析結果【8 週】

	プラセボ群	960 mg 群	χ^2 検定
AJM300/ET3	23.4%（11/47 例）	50.0%（24/48 例）	p=0.0072
AJM300/CT2	29.1%（16/55 例）	52.6%（50/95 例）	p=0.0051
AJM300/CT3	20.8%（21/101 例）	45.1%（46/102 例）	p=0.0002

Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 8.1 (3)

表 2.5.6.2-3　5-ASA 製剤効果不十分例での AJM300/CT3 の主要評価項目（Mayo score による改善率①）を用いた解析結果【8 週】

	プラセボ群	960 mg 群	χ^2 検定
AJM300/ET3	21.7%（10/46 例）	47.8%（22/46 例）	p=0.0086
AJM300/CT2	25.5%（13/51 例）	53.3%（49/92 例）	p=0.0013
AJM300/CT3	20.4%（19/93 例）	47.4%（45/95 例）	p<0.0001

Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 8.1 (2)

以上を考慮すると、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患者に対する寛解導入において高い有効率を示し、本剤は新たな治療選択肢となりうると考えられる。

2.5.6.2.4　粘膜寛解及び粘膜治癒効果を示す

これまでの報告によると、臨床症状が改善しても 39%～60%の症例では内視鏡的に活動性病変が認められ、そのような症例では長期の寛解維持が得られないこと、一方で、粘膜寛解例（粘膜所見サブスコア≦1 点）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知られていることから[35)]、治療前の粘膜所見サブスコアが 2 点以上であった活動性病変を 8 週間の投与により粘膜寛解（粘膜所見サブスコア≦1 点）へ導く臨床的意義は大きいと考えられる。さらに、寛解導入治療において粘膜治癒（粘膜所見サブスコア＝0 点）を達成した患者は、粘膜所見サブスコア 1 点以上の患者に比べて、予後が良いことも報告されている[36),37),38)]。これらの結果から、本剤は臨床症状の改善のみならず、内視鏡的な粘膜病変の改善も期待できるものと考えられ、このような本剤による粘膜寛解及び粘膜治癒の達成は、潰瘍性大腸炎の治療目標である長期での寛解状態の維持及び腸管切除の回避等という点にも、大いに貢献できるものと考えられる。

2.5.6.2.5　8 週を超えて継続投与した場合には更なる治療効果が期待できる

医療現場での本剤の使用において、投与開始から 8 週後に治療効果が認められた場合は、8 週以降も病態が安定するまでは継続投与する場面が想定される。

AJM300/CT3 試験において、8 週以降に、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）に至った割合を寛解導入治療完了率として検討したところ、プラセボ群に比べ 960mg 群の有意な治療効果が確認され、960 mg 群では約 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（2.7.3.3.2.1〔表 2.7.3.3-56 参照〕）。多くの被験者が投与開始して 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。また、累積血便消失率、症状寛解率、Partial Mayo Score による累積改善率については 8 週以降にプラセボ群と実薬群との群間差が広がり、継続投与による治療効果が認められた（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 2.7.3.3-48 参照〕）。以上、継続投与することによる更なる治療効果又は病態の安定が期待できるものと考えられる。

2.5.6.2.6　再燃時に再投与可能である

潰瘍性大腸炎は、再発・再燃を繰り返す疾患であり、本剤投与による寛解導入後に再燃した場合は、寛解導入療法として再び本剤を使用することが想定される。

AJM300/CT3 試験では、潰瘍性大腸炎患者 203 例に治験薬を投与し、初回投与期、再投与期及び 20[redacted] 年[redacted]月 26 日のデータロックまでに観察を終了しデータ固定された非投与期データに基づき、本剤再投与時の有効性を評価した。AJM300 を再投与した際の Partial Mayo Score による推移、Partial Mayo score の各サブスコアの推移は、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比して低い傾向を示し、その傾向は投与回数を重ねても同様であった（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 2.7.3.3-70 参照〕）。さらに、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 1 回及び 2 回が 0 回に比して高い傾向を示し、その傾向は投与回数を重ねても同様であった（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〕）。安全性については、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ず、PML リスクの上昇を示唆する所見も見られなかった（2.7.6.14.2.4〔表 2.7.6.14-59 参照〕）。また、本剤の累積投与期間は最長 414 日であった（2.7.6.14.2.4〔表 2.7.6.14-76 参照〕）。以上、寛解導入療法として、再燃時に本剤を再び使用することは可能と考えられる。

2.5.6.3　リスク

AJM300/CT3 試験では、潰瘍性大腸炎患者 203 例に治験薬を投与し、初回投与期、再投与期及び 20[redacted] 年[redacted]月 26 日のデータロックまでに観察を終了しデータ固定された非投与期データに基づき、安全性を評価した。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なかった（2.7.6.14.2.4〔表 2.7.6.14-58 参照〕）。

活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした 2 つの第 II 相試験（AJM300/ET2 試験及び AJM300/ET3 試験）及び 2 つの第 III 相試験（AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験）を併合した場合、960 mg 群の有害事象及び副作用の発現はプラセボ群と大きな違いはないものと考えられ、個々の有害事象及び副作用においては投与回数の間に大きな違いは認められなかった（2.5.5.11）。本剤投与における重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎、視神経脊髄炎及び肛門膿瘍の 3 例の発現が認められたが、重篤な感染症や重篤な肝毒性の発現は 1 例もなかった（2.5.5.11）。本剤の累積投与期間は最

長 490 日であり（2.7.4.1.2〔表 2.7.4.1-19 参照〕）、投与終了後 2 年間の調査においても PML 発症は 1 例もなかった。

以上の結果から、本剤の安全性及び忍容性について、臨床上大きな問題はないと考えられるが、本剤投与時に留意すべきリスクを以下に示す。

2.5.6.3.1　進行性多巣性白質脳症

本剤では、これまで国内で実施されたいずれの臨床試験において、現時点で累積投与期間が最長 70 週の経験があるが、投与中に PML の報告はなく、AJM300/CT2 試験での投与終了後 2 年間にわたった PML 発現状況の調査においても、現時点までに PML の報告はなかった。しかしながら、本剤と同じ作用機序である α4 インテグリン阻害剤のナタリズマブは PML との関連が示唆されており、本剤は、PML リスクを潜在的に有している可能性が現時点で否定できない。ナタリズマブ投与による PML 発症リスクに関しては 3 つのリスク・ファクターが既に特定されているが[28),29),30)]、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。免疫調節剤投与経験や抗 JC ウイルス抗体判定に依らず、ナタリズマブの継続投与期間が 8 ヵ月未満であれば PML 発症は一例も報告されていないことを考慮すると、本剤の投与期間を最大 6 ヵ月に限定した寛解導入薬としての使用であれば、潜在的 PML リスクを十分に最小化できると考えられる。また、本剤の主な対象となる 5-ASA 製剤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く、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も 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に特化した薬剤とすることが妥当と考えられる。

以上、本剤の PML リスクは、医薬品リスク管理計画の中の「重要な潜在的リスク」に設定し、添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項へ記載して注意喚起を行う。また、本剤の使用においては、投与期間が 6 ヵ月を超えないように投与期間管理体制を構築すると同時に、本剤に関する教育を受けた医師のみが処方可能とし、患者の登録を行い、調剤可能な薬局を登録制として、6 ヵ月を超えないように投与期間の管理を行う。

2.5.6.3.2　生殖発生毒性

これまでの国内試験において、生殖発生毒性に関連した副作用の報告はなかった。しかし、マウスの胚・胎児発生に関する試験において、着床後死亡数及び着床後死亡率の高値とこれに伴う生存胎児数の低値並びに左心房小型、胸骨分節糸状癒合、胸骨分節配列異常及び腸短小（結腸）の出現率高値を認めた。

以上、本剤の生殖発生毒性リスクについては、医薬品リスク管理計画の中の「重要な潜在的リスク」に設定し、添付文書の「使用上の注意」の「禁忌」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の「妊婦」の項へ記載して注意喚起を行う。

2.5.6.3.3　CYP3A4 に対する阻害作用を有する

AJM300/CP7 試験において、本剤とミダゾラム（経口投与）を併用した際、ミダゾラム（経口投与）の曝露量が約 3 倍上昇したことから、CYP3A4 に対して薬物相互作用ガイドラインにおける「中程度の阻害薬」に該当することが判明した。また、ミダゾラム（静脈内投与）の薬物動態

に対しても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）より少ないと考えられた。ミダゾラムを静脈内投与した場合は、消化管に存在する CYP3A4 の影響を受けないためと推察された。なお、IBD 治療に用いられるプレドニゾロンとの相互作用は認められなかった（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-31 参照〕）。

以上、添付文書の「使用上の注意」の「相互作用」で「併用注意（併用に注意すること）」の項へ記載して注意喚起を行う。

2.5.6.3.4　OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬との併用により本剤の作用が増強する

AJM300/CP8 試験において、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用を有する薬剤と AJM300 の併用は、活性代謝物である血中 HCA2969 の曝露量を約 5.6 倍増加させ、AJM300 の薬理作用を増強させると示唆された（2.7.2.2.2〔表 2.7.2.2-36 参照〕）。

以上、添付文書の「使用上の注意」の「相互作用」で「併用注意（併用に注意すること）」の項へ記載して注意喚起を行う。

2.5.6.3.5　肝機能障害患者に対する安全性

AJM300 960 mg を軽度から中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B）の患者を対象に投与した AJM300-CP10 試験にて、血漿中 HCA2969 の曝露量については、軽度肝機能障害者（n=6）と肝機能正常者（n=6）で明確な違いは認められなかったが、中等度肝機能障害者の PK は、2 例と少数であり、血漿中 HCA2969 の AUC 及び C_{max} は肝機能正常者の場合と比べ高曝露となったが（2.7.6.7.2.4〔表 2.7.6.7-5 参照〕）、登録された 2 例について、安全性に問題は認められなかった〔2.7.6.7.2.5 参照〕。

以上、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の「肝機能障害患者」の項へ記載して注意喚起を行う。

2.5.6.4　結論

国内で実施した臨床試験において、本剤は、中等症の活動期潰瘍性大腸炎の患者に対し、高い寛解導入効果を示した。また、投与開始から 8 週後に改善効果が認められた場合は、8 週以降も血便消失又は粘膜治癒を達成するまで継続投与でき（最長でも投与開始から 6 ヵ月）、寛解導入後に再燃した際には再度投与が可能と考えられる。更に、忍容性は良好で、副腎皮質ホルモンや抗体製剤のような副作用はなく、経口投与も可能な新規作用機序を有する低分子薬となると考えられる。本剤は、潜在的に PML リスクを有している可能性は否定できないが、投与期間を投与開始から最大 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薬としての本剤のベネフィットは、PML という潜在的副作用リスクを十分に上回ると考えられる。PML リスク管理を徹底し、適正使用の実践等を確実に進めていくことで、IBD 治療に関わる多くの専門医に支持される治療選択肢となると考えられる。

2.5.7　参考文献

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）.潰瘍性大腸炎診断基準（2021 年 1 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; p1-4.

6） 厚生労働省　平成 26 年度衛生行政報告例の概況　特定疾患（難病）関係　特定疾患医療受給者証所持者数.

7） 「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.

8） Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The Natural History of Corticosteroid Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. Gastroenterology. 2001; 121:255-60.

9） 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.

10） Curkovic I, Egbring M, Kullak-Ublick GA. Risks of Inflammatory Bowel Disease Treatment with Glucocorticosteroids and Aminosalicylates. Dig Dis. 2013; 31:368-73.

11） Manz M, Michetti P , Seibold F, Rogler G, Beglinger C. Treatment algorithm for moderate to severe ulcerative colitis. Swiss Med Wkly. 2011; 141:w13235.

12） 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）.

13） 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）.

14） 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.

15） 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.

16） Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab Dose Intensification in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2007; 13:1093-9.

17） 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.

18） 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）

19） Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39:1095-103.

20） アサコール錠 400mg 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）.

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

22） 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.

23） 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.

24） 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.

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

26） Adelman B, Sandrock A, Panzara MA. Natalizumab and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2005; 353:432-3.

27） Berger JR, Koralnik IJ. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Natalizumab-Unforeseen Consequences. N Engl J Med. 2005; 353:414-6.

28） 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.

29） 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.

30） 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.

31） AJM300 のポジションに関するヒアリング結果

32） AJM300 の使用イメージ関するヒアリング結果

33） 潰瘍性大腸炎に関する医師調査　調査報告書. 2014 年 8 月 28 日.

34） 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.

35） Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 7:15-29.

36） Yokoyama K, Kobayashi K, Mukae M, Sada M, Koizumi W. Clinical Study of the Relation between Mucosal Healing and Long-Term Outcomes in Ulcerative Colitis. Gastroenterol Res Pract. 2013; 2013:192794.

37） Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, et al. Mucosal Healing Predicts Late Outcomes After the First Course of Corticosteroids for Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9:483-9(e3).

38） Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y,et al. Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2011; 141:1194-201.