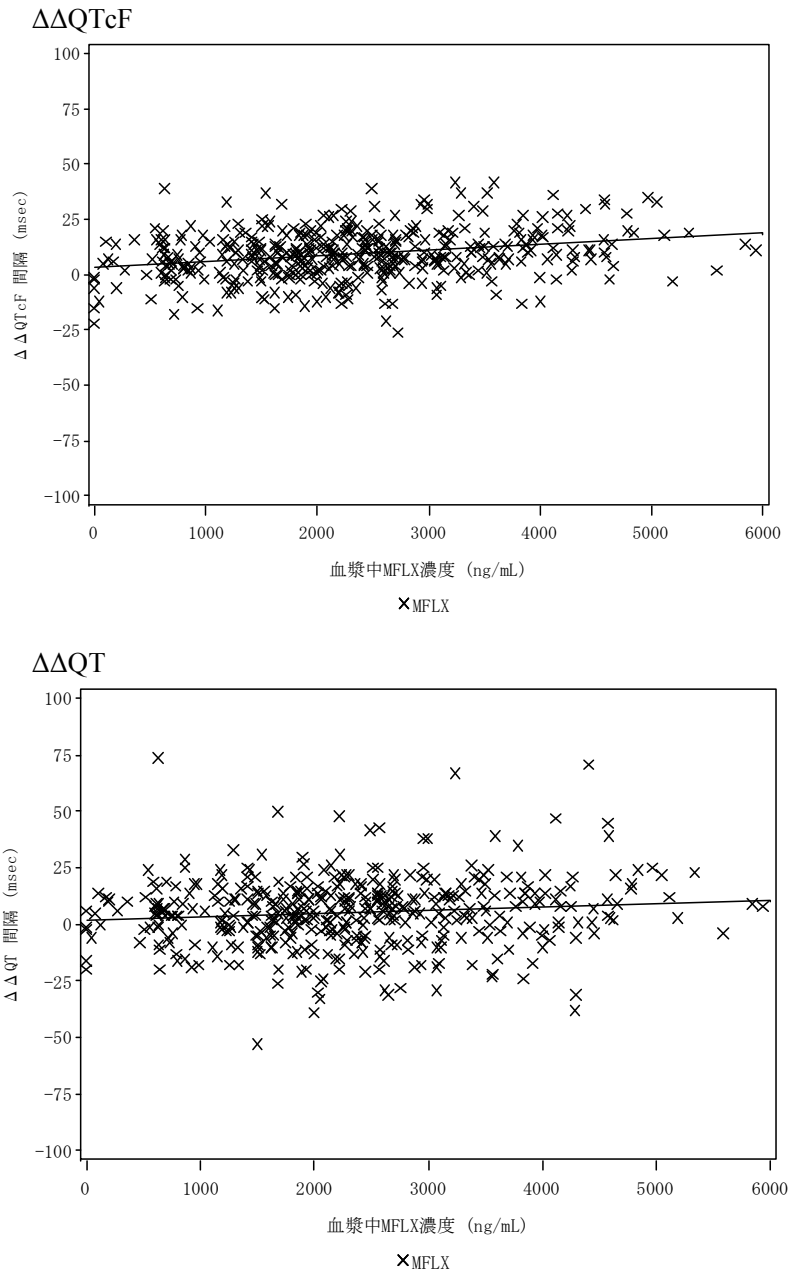


図 2.7.2.2-26　血漿中 MFLX 濃度とΔΔQTc 間隔及びΔΔQT 間隔

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）図 11.4.1.3-2

（6）　国内薬物相互作用試験（1）（AJM300/CP7）

〔添付資料 5.3.3.4-1（評価）〕

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。

試験-1 日目にミダゾラム（経口）、プレドニゾロン（経口）、アトルバスタチン（経口）及びミダゾラム（静脈内）を単回投与した後、試験 1～14 日目に AJM300 960 mg を 1 日 3 回反復経口

投与し、試験 7 日目及び 14 日目にはミダゾラム（経口）、プレドニゾロン（経口）、アトルバスタチン（経口）及びミダゾラム（静脈内）を単回併用投与した。AJM300 反復投与終了後、14 日目（試験 28 日目）及び 28 日目（試験 42 日目）に、ミダゾラム（経口）、プレドニゾロン（経口）、アトルバスタチン（経口）及びミダゾラム（静脈内）を単回投与した。また AJM300 単独投与の薬物動態パラメータを確認するために、試験 1～14 日目に AJM300 960 mg を 1 日 3 回反復経口投与した。各投与群の例数は、ミダゾラム経口投与併用群、プレドニゾロン経口投与併用群、アトルバスタチン経口投与併用群、ミダゾラム静脈内投与併用群で各 20 例、AJM300 単独投与群で 8 例であった。

1） 薬物動態（被相互作用薬）

① 薬物相互作用の有無の判定

被相互作用薬ごとの血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.2.2-27 に、血漿中薬物濃度の要約統計量（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$）を表 2.7.2.2-30 に、薬物相互作用の検討結果を表 2.7.2.2-31 に示した。

AJM300 反復投与 14 日目に、各被相互作用薬を経口併用投与したときの、被相互作用薬単独投与に対する被相互作用薬の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何平均の比に基づき薬物相互作用の有無を評価した。

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 倍程度上昇すると推定された。AJM300 のミダゾラム経口併用投与時の CYP3A4 の阻害の強度は、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。

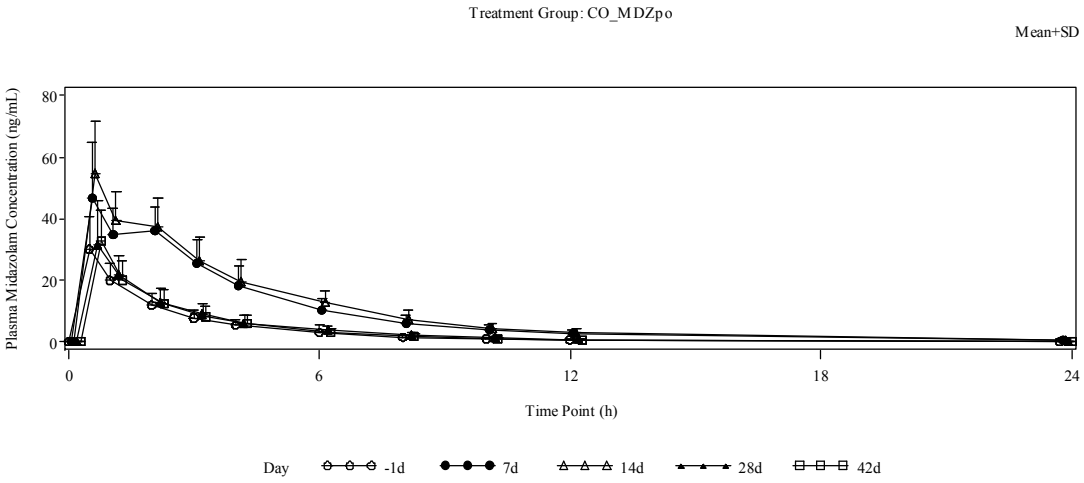
AJM300 はアトルバスタチンの薬物動態に影響を及ぼし、アトルバスタチンの曝露は併用により AUC が 2 倍程度上昇すると推定された。曝露上昇の程度はミダゾラム経口併用投与時よりも小さく、CYP3A4 の阻害の受けやすさを反映したと推察された。

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。

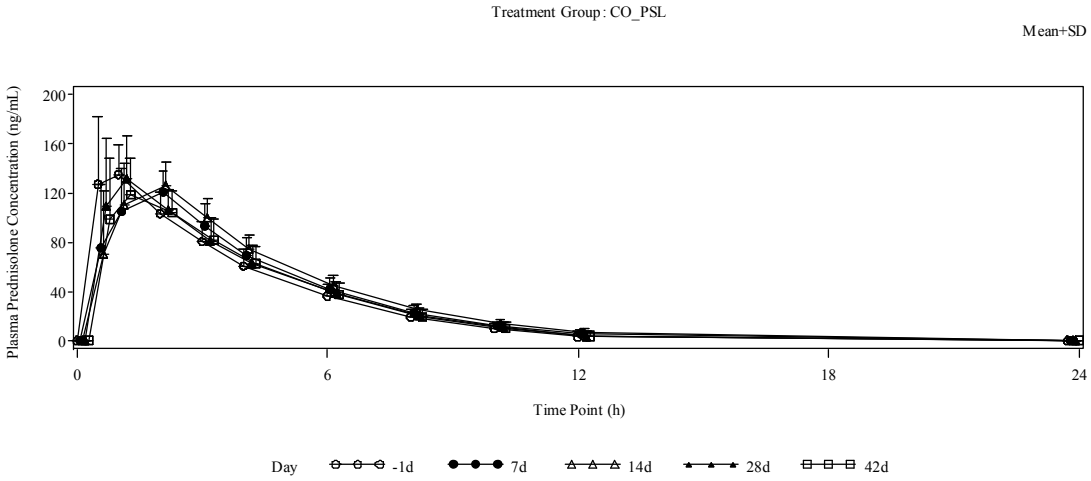
AJM300 はミダゾラム（静脈内投与）の薬物動態に影響を及ぼすと考えられた。ただし、その相互作用はミダゾラムの経口投与よりも低い値を示した。これは、ミダゾラムを静脈内投与した場合は、消化管に存在する CYP3A4 の影響を受けないためと推察された。

② AJM300 反復投与後の CYP3A4 への影響

AJM300 反復投与終了後 14 日目にミダゾラム（経口投与及び静脈内投与）を投与すると、ミダゾラム単独投与に対する C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれも規定した範囲内（0.80～1.25）に含まれた。同様に AJM300 反復投与終了後 14 日目のアトルバスタチン経口投与におけるアトルバスタチン単独投与に対する C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、規定した範囲（0.80～1.25）をわずかに外れたが、$AUC_{(0-t)}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲に含まれたことから、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。



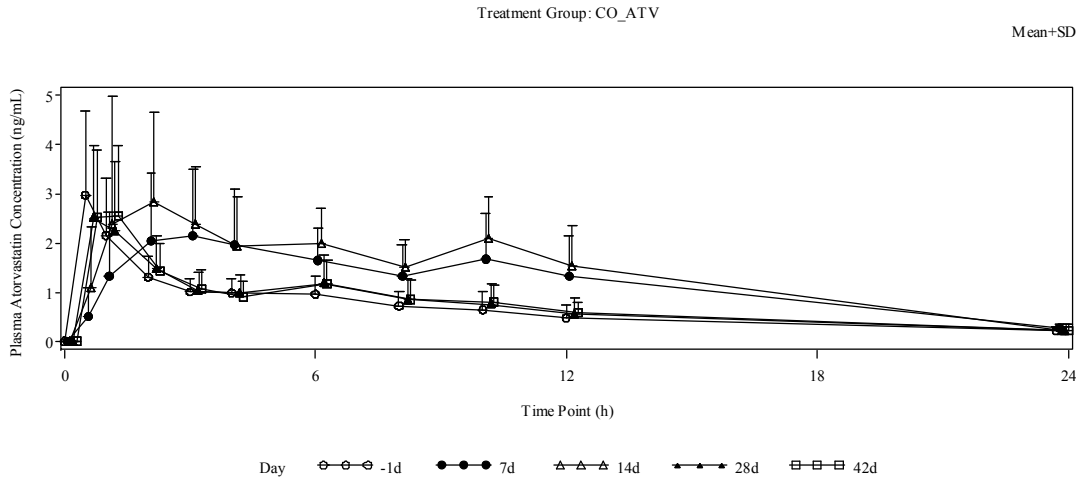
血漿中ミダゾラム濃度（経口投与）



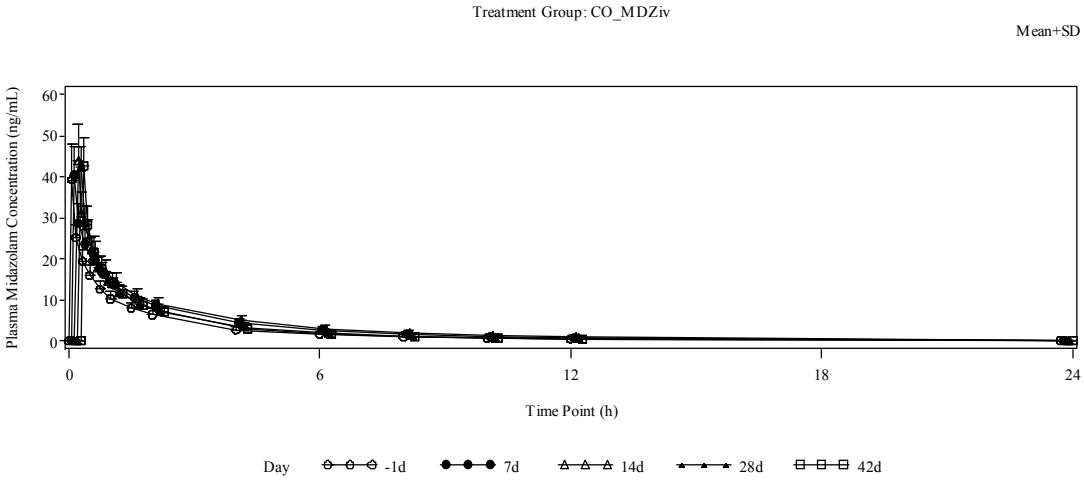
血漿中プレドニゾロン濃度

図 2.7.2.2-27　血漿中被相互作用薬濃度の推移（実数スケール）

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）図 11.4-1



血漿中アトルバスタチン濃度



血漿中ミダゾラム濃度（静脈内投与）

図 2.7.2.2-27　血漿中被相互作用薬濃度の推移（実数スケール）（続き）

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）図 11.4-1

表 2.7.2.2-30　血漿中薬物濃度の要約統計量（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$）

Item	Parameter	Statistics	-1d	7d	14d	28d	42d
Midazolam (Oral)	C_{max} (ng/mL)	N	20	20	20	20	20
		Mean	30.851859	50.514319	56.583319	33.712570	33.275641
		SD	9.827886	14.073224	14.376810	11.492632	9.482441
		Geometric Mean	29.562289	48.643049	54.876933	31.887516	32.094546
		95%CI Lower	25.767480	42.552217	48.715911	27.143990	28.227511
		95%CI Upper	33.915965	55.605710	61.817130	37.459994	36.491347
	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	Mean	74.5	198.7	225.1	83.9	80.1
		SD	21.9	52.2	50.0	26.1	23.8
		Geometric Mean	71.6	192.9	219.9	80.0	77.0
		95%CI Lower	62.5	171.9	198.3	68.8	67.2
		95%CI Upper	82.0	216.4	243.9	93.1	88.1
Prednisolone	C_{max} (ng/mL)	N	20	20	20	20	19
		Mean	156.096	134.586	138.049	149.999	134.393
		SD	28.685	21.315	19.717	28.551	21.189
		Geometric Mean	153.632	133.090	136.774	147.590	132.801
		95%CI Lower	141.013	123.990	128.188	135.509	122.999
		95%CI Upper	167.380	142.859	145.934	160.747	143.384
	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	Mean	571.6	591.9	631.0	571.9	553.2
		SD	98.1	76.4	77.9	96.5	92.8
		Geometric Mean	562.7	586.7	625.9	563.8	545.6
		95%CI Lower	515.5	549.7	587.9	519.2	502.2
		95%CI Upper	614.2	626.3	666.4	612.2	592.8
Atorvastatin	C_{max} (ng/mL)	N	20	19	19	19	19
		Mean	3.248943	3.101545	4.013915	3.330109	3.204445
		SD	1.517420	1.384417	2.412424	1.421550	1.492295
		Geometric Mean	2.891357	2.847343	3.542882	3.040315	2.910171
		95%CI Lower	2.276570	2.330301	2.811761	2.451156	2.343305
		95%CI Upper	3.672167	3.479103	4.464111	3.771084	3.614166
	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	Mean	16.1	28.2	33.8	17.9	18.2
		SD	6.2	12.1	13.8	6.8	6.2
		Geometric Mean	15.2	26.4	31.7	17.0	17.4
		95%CI Lower	13.1	22.3	26.8	14.5	15.0
		95%CI Upper	17.7	31.3	37.6	19.9	20.0
Midazolam (Intravenous)	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	N	20	19	19	19	19
		Mean	48.8	67.4	73.7	56.0	53.5
		SD	12.1	13.6	14.5	12.3	11.6
		Geometric Mean	47.5	66.0	72.4	54.7	52.2
		95%CI Lower	42.6	59.7	66.0	49.2	46.6
		95%CI Upper	52.9	73.1	79.3	60.8	58.5

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 11.4-1

表 2.7.2.2-31　薬物相互作用の検討結果

－ミダゾラム（経口投与）－

Item	Parameter		-1d	7d	14d	28d	42d
Midazolam (Oral)	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	N	20	20	20	20	20
		Logarithmic Mean	4.271	5.262	5.393	4.382	4.343
		Logarithmic SD	0.289	0.246	0.221	0.323	0.290
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	2.693	3.071	1.117	1.075
		90%CI Lower of Ratio	---	2.466	2.812	1.023	0.984
		90%CI Upper of Ratio	---	2.941	3.354	1.220	1.174
		p-value	---	<.0001	<.0001	0.0400	0.1778
	C_{max} (ng/mL)	N	20	20	20	20	20
		Logarithmic Mean	3.386	3.885	4.005	3.462	3.469
		Logarithmic SD	0.294	0.286	0.254	0.344	0.274
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	1.645	1.856	1.079	1.086
		90%CI Lower of Ratio	---	1.450	1.636	0.951	0.957
		90%CI Upper of Ratio	---	1.867	2.106	1.224	1.232
		p-value	---	<.0001	<.0001	0.3214	0.2820

－アトルバスタチン－

Item	Parameter		-1d	7d	14d	28d	42d
Atorvastatin	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	N	20	19	19	19	19
		Logarithmic Mean	2.723	3.274	3.457	2.833	2.854
		Logarithmic SD	0.322	0.352	0.354	0.323	0.296
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	1.748	2.100	1.125	1.149
		90%CI Lower of Ratio	---	1.639	1.969	1.055	1.077
		90%CI Upper of Ratio	---	1.865	2.240	1.200	1.225
		p-value	---	<.0001	<.0001	0.0033	0.0006
	C_{max} (ng/mL)	N	20	19	19	19	19
		Logarithmic Mean	1.062	1.046	1.265	1.112	1.068
		Logarithmic SD	0.511	0.416	0.480	0.447	0.449
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	0.995	1.238	1.062	1.017
		90%CI Lower of Ratio	---	0.811	1.010	0.866	0.829
		90%CI Upper of Ratio	---	1.219	1.517	1.302	1.246
		p-value	---	0.9651	0.0853	0.6236	0.8932

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 11.4-2

表 2.7.2.2-31　薬物相互作用の検討結果（続き）

－プレドニゾロン－

Item	Parameter		-1d	7d	14d	28d	42d
Prednisolone	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	N	20	20	20	20	19
		Logarithmic Mean	6.333	6.375	6.439	6.335	6.302
		Logarithmic SD	0.187	0.139	0.134	0.176	0.172
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	1.043	1.112	1.002	0.976
		90%CI Lower of Ratio	---	1.007	1.075	0.968	0.942
		90%CI Upper of Ratio	---	1.079	1.151	1.037	1.011
		p-value	---	0.0471	<.0001	0.9269	0.2537
	C_{max} (ng/mL)	N	20	20	20	20	19
		Logarithmic Mean	5.035	4.891	4.918	4.994	4.889
		Logarithmic SD	0.183	0.151	0.139	0.182	0.159
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	0.866	0.890	0.961	0.867
		90%CI Lower of Ratio	---	0.816	0.839	0.905	0.816
		90%CI Upper of Ratio	---	0.919	0.945	1.019	0.921
		p-value	---	0.0001	0.0017	0.2643	0.0002

－ミダゾラム静脈内投与－

Item	Parameter		-1d	7d	14d	28d	42d
Midazolam (Intravenous)	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	N	20	19	19	19	19
		Logarithmic Mean	3.861	4.190	4.282	4.002	3.955
		Logarithmic SD	0.230	0.211	0.191	0.219	0.236
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	1.398	1.532	1.158	1.105
		90%CI Lower of Ratio	---	1.303	1.428	1.079	1.030
		90%CI Upper of Ratio	---	1.500	1.644	1.242	1.185
		p-value	---	<.0001	<.0001	0.0009	0.0207

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 11.4-2

2）　薬物動態（AJM300 及びその代謝物）

AJM300 及び HCA2969 について、各投与群の血漿中薬物濃度の推移（実数スケール）を図 2.7.2.2-28 及び図 2.7.2.2-29 に、血漿中薬物濃度の要約統計量を表 2.7.2.2-32 に示した。

AJM300 単独投与群における投与日ごとの血漿中 AJM300 濃度は、1 日 3 回の投与に応じた三峰性のパターンを示し、$C_{max(0-24h)}$は、1 日目 1878±962.9 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、7 日目 712.5±307.2 ng/mL、14 日目 841.4±491.4 ng/mL であった。$AUC_{(0-24)}$は、1 日目 6744.3±3296.0 ng･h/mL、7 日目 3675.4±1560.4 ng･h/mL、14 日目 3458.9±880.8 ng･h/mL であった。$T_{max(0-24h)}$の中央値（Min - Max、以下同様）は、1 日目 1.500（0.50 - 4.00）h、7 日目 1.500（0.50 - 10.00）h、14 日目 1.250（0.50 - 13.00）h であった。

血漿中 HCA2969 濃度も 1 日 3 回の投与に応じた三峰性のパターンを示し、$C_{max(0-24h)}$は、1 日目 3829±2025 ng/mL、7 日目 2683±964.1 ng/mL、14 日目 3143±1124 ng/mL であった。$AUC_{(0-24)}$は、1 日目 26814.0±10317.8 ng･h/mL、7 日目 22257.4±5749.4 ng･h/mL、14 日目 22165.5±3576.1 ng･h/mL

であった。$T_{max(0-24h)}$は、1 日目 2.500（1.00 - 15.00）h、7 日目 6.250（2.00 - 17.00）h、14 日目 1.750（1.50 - 17.00）h であった。

いずれの投与群においても AJM300 及び HCA2969 のトラフ値はほぼ一定値を示し、反復投与 2 日目において定常状態に達していることが示唆された。

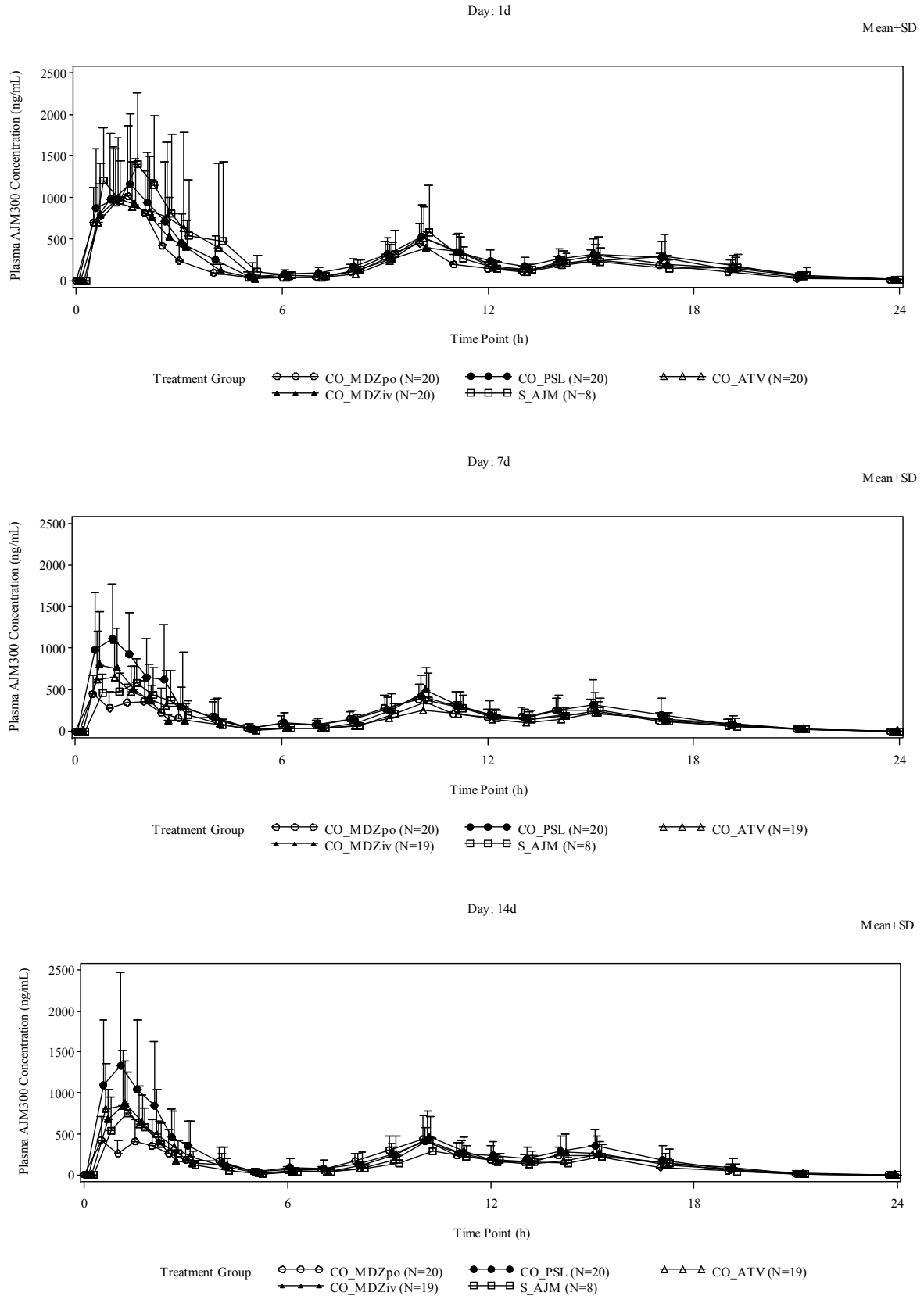


図 2.7.2.2-28　各投与群の血漿中薬物濃度の推移（実数スケール）　AJM300

CO_MDZpo : Midazolam(Oral)併用、CO_PSL : Prednisolone 併用、CO_ATV : Atorvastatin 併用、CO_MDZiv : Midazolam(Intravenous)併用、S_AJM : AJM300 単独

Source : AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）図 11.4-2

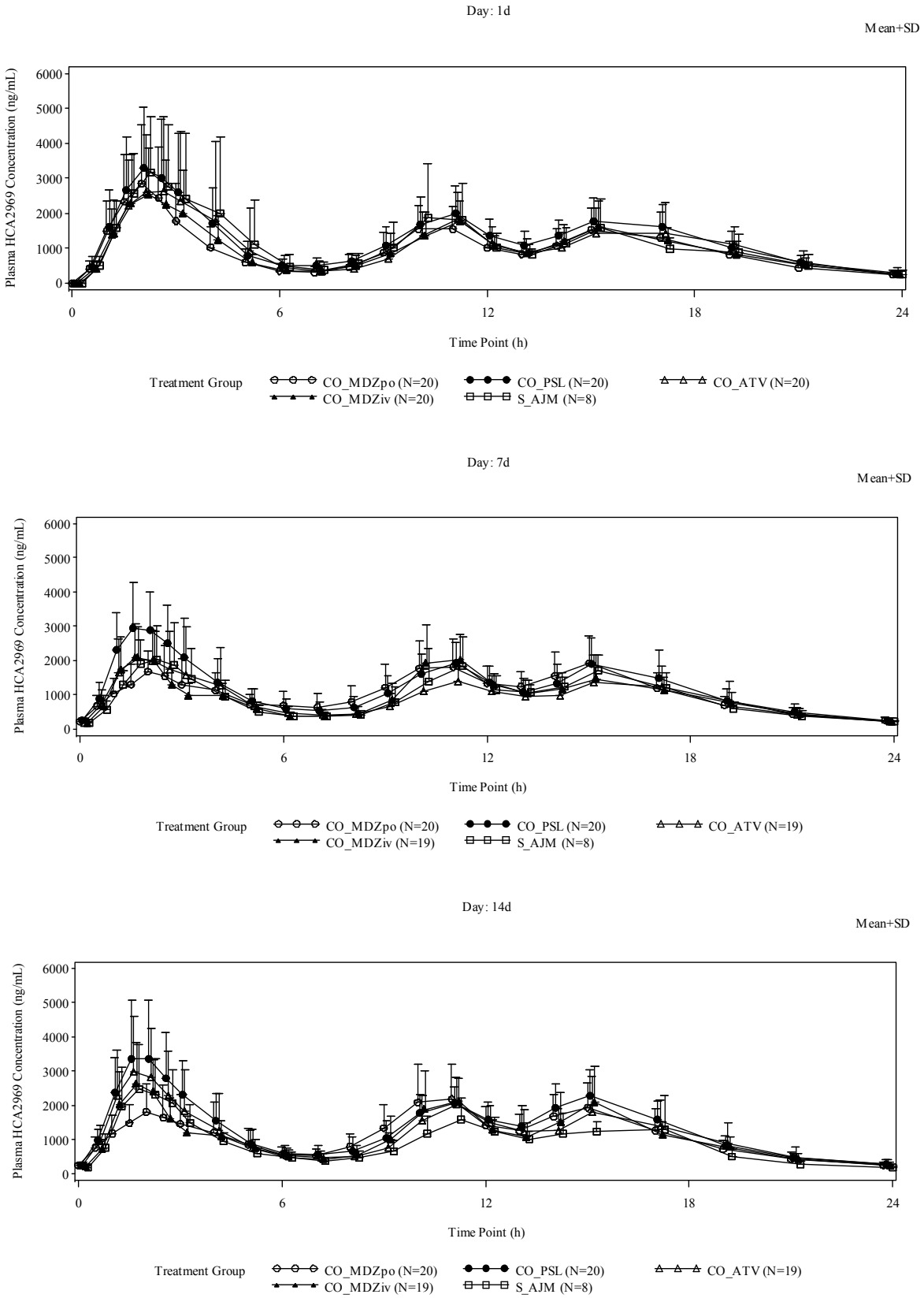


図 2.7.2.2-29　各投与群の血漿中薬物濃度の推移（実数スケール）　HCA2969

CO_MDZpo : Midazolam(Oral)併用、CO_PSL : Prednisolone 併用、CO_ATV : Atorvastatin 併用、CO_MDZiv : Midazolam(Intravenous)併用、S_AJM : AJM300 単独

Source : AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）F14.2.1-2

表 2.7.2.2-32　血漿中薬物濃度の要約統計量

－AJM300－

Parameter	Time Point	Statistics	CO_MDZpo	CO_PSL	CO_ATV	CO_MDZiv	S_AJM
$C_{max(0-24h)}$ (ng/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	1218	1517	1412	1224	1878
		SD	810.0	868.8	1071	775.5	962.9
		CV	66.5	57.3	75.8	63.4	51.3
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	659.4	1404	958.8	1036	712.5
		SD	241.9	703.3	701.7	552.4	307.2
		CV	36.7	50.1	73.2	53.3	43.1
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	714.8	1512	1092	1032	841.4
		SD	304.0	1061	691.2	437.6	491.4
		CV	42.5	70.2	63.3	42.4	58.4
$AUC_{(0-24)}$ (ng･h/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	4851.1	6560.4	6106.8	5439.2	6744.3
		SD	1832.1	2623.2	3671.7	1771.6	3296.0
		CV	37.8	40.0	60.1	32.6	48.9
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	3732.0	5598.4	3592.1	4065.1	3675.4
		SD	1057.1	2590.7	1879.6	1112.2	1560.4
		CV	28.3	46.3	52.3	27.4	42.5
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	3725.5	5861.0	4250.2	4213.7	3458.9
		SD	1157.8	2976.7	2219.5	1026.9	880.8
		CV	31.1	50.8	52.2	24.4	25.5
$T_{max(0-24h)}$ (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	2.175	2.600	2.475	3.813	1.750
		SD	3.058	2.669	2.688	4.612	1.069
		CV	140.6	102.6	108.6	121.0	61.1
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	4.575	1.600	1.654	2.838	2.375
		SD	5.009	1.847	2.351	3.845	3.148
		CV	109.5	115.4	142.2	135.5	132.6
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	5.050	2.175	2.526	3.263	2.688
		SD	4.645	3.473	3.364	4.344	4.208
		CV	92.0	159.7	133.2	133.1	156.6
$t_{1/2(terminal)}$ (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	1.211	1.090	1.138	1.299	1.131
		SD	0.410	0.195	0.396	0.447	0.302
		CV	33.9	17.9	34.8	34.4	26.7
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	1.357	1.243	1.214	1.159	1.299
		SD	0.542	0.361	0.505	0.315	0.371
		CV	39.9	29.0	41.6	27.2	28.6
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	1.372	1.237	1.372	1.291	1.159
		SD	0.356	0.290	0.485	0.288	0.147
		CV	25.9	23.5	35.4	22.3	12.7

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 11.4-3

表 2.7.2.2-32　血漿中薬物濃度の要約統計量（続き）

－HCA2969－

Parameter	Time Point	Statistics	CO_MDZpo	CO_PSL	CO_ATV	CO_MDZiv	S_AJM
$C_{max(0-24h)}$ (ng/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	3119	3779	3515	3090	3829
		SD	1518	1802	2483	1145	2025
		CV	48.7	47.7	70.6	37.1	52.9
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	2519	3477	2675	2682	2683
		SD	927.3	1189	1278	1073	964.1
		CV	36.8	34.2	47.8	40.0	35.9
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	2856	3889	3517	3349	3143
		SD	1095	1526	1405	1171	1124
		CV	38.3	39.2	39.9	35.0	35.8
$AUC_{(0-24)}$ (ng･h/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	23462.8	29759.1	25972.4	24032.0	26814.0
		SD	8170.7	7992.1	11362.3	6088.4	10317.8
		CV	34.8	26.9	43.7	25.3	38.5
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	25015.7	28641.7	22096.4	22896.8	22257.4
		SD	6330.5	7160.9	8031.0	5159.8	5749.4
		CV	25.3	25.0	36.3	22.5	25.8
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	26766.5	32076.9	27818.7	26123.5	22165.5
		SD	7673.3	7521.1	10382.8	5533.1	3576.1
		CV	28.7	23.4	37.3	21.2	16.1
$T_{max(0-24h)}$ (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	3.221	4.242	4.513	5.988	4.813
		SD	3.818	3.967	4.180	5.689	5.014
		CV	118.5	93.5	92.6	95.0	104.2
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	8.667	4.321	5.145	6.632	7.677
		SD	5.360	5.201	4.673	5.274	6.324
		CV	61.8	120.4	90.8	79.5	82.4
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	7.583	4.196	3.671	6.737	5.188
		SD	4.691	4.722	3.749	5.797	6.425
		CV	61.9	112.5	102.1	86.1	123.9
$t_{1/2(terminal)}$ (h)	1d	N	20	20	20	19	8
		Mean	2.561	2.379	2.422	2.639	2.838
		SD	0.788	0.423	0.628	0.652	1.116
		CV	30.8	17.8	25.9	24.7	39.3
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	3.054	2.668	2.684	2.732	2.751
		SD	0.698	0.554	0.776	0.885	0.573
		CV	22.8	20.7	28.9	32.4	20.8
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	11.214	7.820	6.361	7.935	19.987
		SD	14.155	11.013	9.930	11.768	2.677
		CV	126.2	140.8	156.1	148.3	13.4

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1） T14.2.2-1

（7） 国内薬物相互作用試験（2）（AJM300/CP8）

〔添付資料 5.3.3.4-2（評価）〕

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 群 2 期のクロスオーバーにて、20 例に第 1 期及び第 2 期で治験薬を投与された。第 1 期及び第 2 期を併合したのべ被験者数は、AJM300 960 mg 単独投与 20 例、リファンピシン併用投与 20 例であった。

1） 薬物動態（AJM300 及びその代謝物）

① 薬物相互作用の有無の判定

AJM300 及び HCA2969 の血漿中薬物濃度の推移をそれぞれ図 2.7.2.2-30、図 2.7.2.2-31 に、血漿中薬物濃度の要約統計量（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$）をそれぞれ表 2.7.2.2-33、表 2.7.2.2-34 に、薬物相互作用の検討結果をそれぞれ表 2.7.2.2-35、表 2.7.2.2-36 に示した。

AJM300 単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何平均の比（併用投与/単独投与）の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲にあるとき、薬物動態学的な相互作用はないと判断した。

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、それぞれ 2.079（1.543～2.802）及び 2.024（1.532～2.673）であり、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。

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、それぞれ 4.783（3.641～6.285）及び 5.585（4.595～6.787）であり、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。

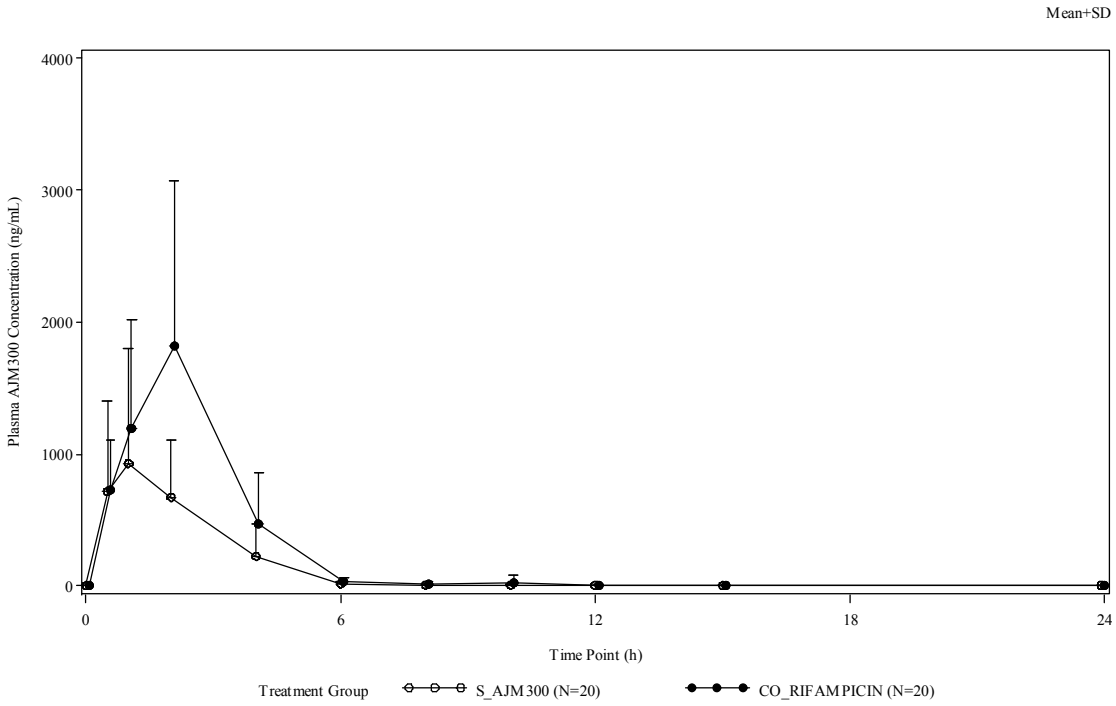


図 2.7.2.2-30　血漿中薬物濃度の推移図　AJM300

S_AJM300：AJM300 単独、CO_RIFAMPICIN：RIFAMPICIN 併用
Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）図 11.4-1

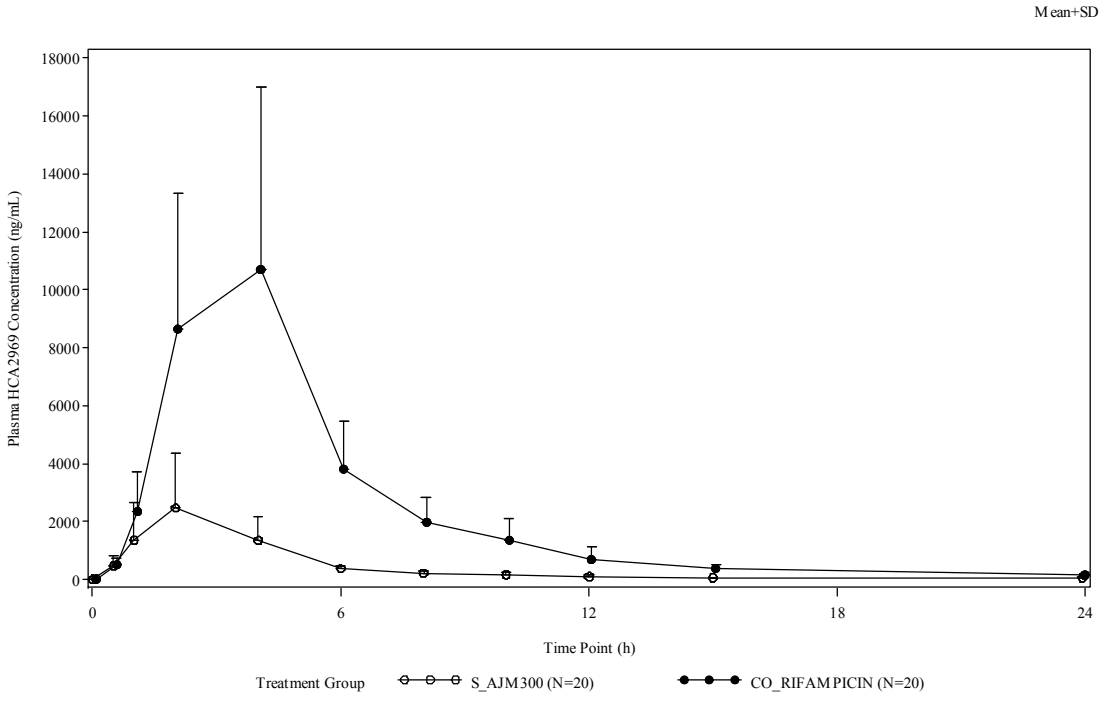


図 2.7.2.2-31　血漿中薬物濃度の推移図　HCA2969

S_AJM300：AJM300 単独、CO_RIFAMPICIN：RIFAMPICIN 併用
Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）図 11.4-1

表 2.7.2.2-33　血漿中薬物濃度の要約統計量（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$）　AJM300

Item	Parameter	Statistics	S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
AJM300	C_{max} (ng/mL)	N	20	20
		Mean	1048	1974
		SD	846.8	1152
		CV	80.8	58.4
		Max	3180	4760
		Q3	1485	2620
		Median	709.5	1620
		Q1	453.0	1220
		Min	290	398
		Geometric Mean	803.4	1670
		95%CI Lower	572.7	1253
		95%CI Upper	1127	2227
	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	N	20	20
		Mean	2583.0	5087.8
		SD	1522.9	2626.0
		CV	59.0	51.6
		Max	5939	11680
		Q3	3598.8	6449.0
		Median	2170.5	4794.2
		Q1	1303.0	3354.9
		Min	875	1286
		Geometric Mean	2199.1	4450.1
		95%CI Lower	1674.1	3432.7
		95%CI Upper	2888.7	5769.1

Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 11.4-1

表 2.7.2.2-34　血漿中薬物濃度の要約統計量（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$）　HCA2969

Item	Parameter	Statistics	S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
HCA2969	C_{max} (ng/mL)	N	20	20
		Mean	2620	11720
		SD	1843	6098
		CV	70.3	52.0
		Max	8270	30400
		Q3	3290	13600
		Median	1935	10600
		Q1	1350	7560
		Min	642	2650
		Geometric Mean	2170	10380
		95%CI Lower	1630	8133
		95%CI Upper	2889	13250
	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	N	20	20
		Mean	9849.9	55046.0
		SD	4580.6	23427.8
		CV	46.5	42.6
		Max	23858	118323
		Q3	11159.9	63841.8
		Median	8414.1	51594.0
		Q1	6921.0	41346.2
		Min	4311	20719
		Geometric Mean	9051.3	50548.0
		95%CI Lower	7477.7	41286.2
		95%CI Upper	10956.1	61887.5

Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 11.4-1

表 2.7.2.2-35　薬物相互作用の検討結果　AJM300

Item	Parameter		S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
AJM300	C_{max} (ng/mL)	N	20	20
		Logarithmic Mean	6.689	7.421
		Logarithmic SD	0.723	0.615
		Estimates of Difference (Treatment Group)		0.732
		Standard Error of Difference		0.172
		90%CI Lower of Difference		0.434
		90%CI Upper of Difference		1.030
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion (Treatment Group)		2.079
		90%CI Lower of Ratio		1.543
		90%CI Upper of Ratio		2.802
		p-value (Treatment Group)		0.0005
		p-value (Sequence)		0.6964
		p-value (Period)		0.4460
	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	N	20	20
		Logarithmic Mean	7.696	8.401
		Logarithmic SD	0.583	0.555
		Estimates of Difference (Treatment Group)		0.705
		Standard Error of Difference		0.161
		90%CI Lower of Difference		0.426
		90%CI Upper of Difference		0.983
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion (Treatment Group)		2.024
		90%CI Lower of Ratio		1.532
		90%CI Upper of Ratio		2.673
		p-value (Treatment Group)		0.0004
		p-value (Sequence)		0.4883
		p-value (Period)		0.5260

Log_e(Pharmacokinetic Parameter)=μ+Treatment Group+Sequence+Period+Subject+ε

Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 11.4-2

表 2.7.2.2-36　薬物相互作用の検討結果　HCA2969

Item	Parameter		S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
HCA2969	C_{max} (ng/mL)	N	20	20
		Logarithmic Mean	7.683	9.248
		Logarithmic SD	0.612	0.521
		Estimates of Difference (Treatment Group)		1.565
		Standard Error of Difference		0.157
		90%CI Lower of Difference		1.292
		90%CI Upper of Difference		1.838
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion (Treatment Group)		4.783
		90%CI Lower of Ratio		3.641
		90%CI Upper of Ratio		6.285
		p-value (Treatment Group)		<.0001
		p-value (Sequence)		0.9357
		p-value (Period)		0.3568
	$AUC_{(0-t)}$ (ng･h/mL)	N	20	20
		Logarithmic Mean	9.111	10.831
		Logarithmic SD	0.408	0.432
		Estimates of Difference (Treatment Group)		1.720
		Standard Error of Difference		0.112
		90%CI Lower of Difference		1.525
		90%CI Upper of Difference		1.915
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion (Treatment Group)		5.585
		90%CI Lower of Ratio		4.595
		90%CI Upper of Ratio		6.787
		p-value (Treatment Group)		<.0001
		p-value (Sequence)		0.6548
		p-value (Period)		0.2907

Log_e(Pharmacokinetic Parameter)=μ+Treatment Group+Sequence+Period+Subject+ε

Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 11.4-2

（8） 国内第 I 相試験（AJM300/CP9）

〔添付資料 5.3.3.1-5（評価）〕

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。^{14}C-AJM300 PEG 溶液 20 mL（AJM300 70 mg、放射能量は約 1 MBq）を 6 例に空腹時単回経口投与した。

1） 累積尿中及び糞中放射能排泄率並びに総回収率

^{14}C-AJM300 単回投与後の累積尿中及び糞中放射能排泄率並びに総回収率の要約統計量を表 2.7.2.2-37 に示した。

放射能の総回収率は、投与後 48 時間までが 69.93%、投与後 72 時間までが 90.42%であり、投与後 72 時間までに放射能の大半が排泄された。投与後 168 時間における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%であった。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。

表 2.7.2.2-37 ^{14}C-AJM300 単回投与後の累積尿中及び糞中放射能排泄率並びに総回収率の要約統計量

Parameter	Time point (h)	N	Mean	SD	CV (%)	Min	Median	Max
Cumulative Urinary and Faecal Excretion of Radioactivity (% of dose)								
Urine	0-4	6	1.50	0.21	14.0	1.2	1.55	1.7
	0-8	6	2.05	0.31	15.0	1.7	2.00	2.5
	0-12	6	2.25	0.33	14.5	1.9	2.20	2.7
	0-24	6	2.43	0.39	16.2	2.0	2.40	3.0
	0-36	6	2.50	0.40	16.2	2.1	2.45	3.1
	0-48	6	2.55	0.38	15.0	2.1	2.55	3.1
	0-72	6	2.55	0.38	15.0	2.1	2.55	3.1
	0-96	6	2.57	0.40	15.5	2.1	2.55	3.1
	0-120	6	2.57	0.40	15.5	2.1	2.55	3.1
	0-144	5	2.60	0.44	16.8	2.1	2.70	3.1
	0-168	5	2.60	0.44	16.8	2.1	2.70	3.1
Feces	0-24	6	16.62	22.95	138.1	0.0	9.10	60.7
	0-48	6	67.40	30.53	45.3	18.2	83.50	89.7
	0-72	6	87.87	12.52	14.2	62.6	92.65	94.7
	0-96	6	93.42	1.71	1.8	91.4	93.35	95.9
	0-120	6	95.03	1.39	1.5	93.1	95.25	96.9
	0-144	4	96.03	0.90	0.9	95.2	95.80	97.3
	0-168	6	95.67	1.41	1.5	93.6	96.00	97.7
Total	0-24	6	19.07	22.74	119.3	2.2	11.75	62.8
	0-48	6	69.93	30.72	43.9	20.6	86.20	92.8
	0-72	6	90.42	12.76	14.1	64.7	95.20	97.8
	0-96	6	95.98	1.91	2.0	93.5	95.65	98.6
	0-120	6	97.62	1.47	1.5	96.0	97.40	99.6
	0-144	4	98.60	1.19	1.2	97.3	98.55	100.0
	0-168	5	98.48	1.45	1.5	96.5	98.30	100.4

Feces or Total : SubjectID=[redacted] Timepoint=0-144h : Because the sample of 120 to 144 h was not enough to prepare a homogenate, the 120 to 144 h sample was combined with 144 to 168 h sample.
Urine : SubjectID=[redacted],Timepoint=0-144h or later : Because the sample of 120-144 hours was leaked from collection bottle, the value was excluded from the summary statistics. The value was represented as low reliability value.
Source : AJM300-CP9 総括報告書 (5.3.3.1-5) 表 11.4-1

2) 全血中及び血漿中放射能濃度

^{14}C-AJM300 単回投与後の全血中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-38 に示した。

^{14}C-AJM300 単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は全血中と比較して血漿中で高値を示したことから、赤血球への移行は少ないことが示唆された。全血中及び血漿中放射能の t_{max} の中央値は、ともに 0.50 h で同程度であった。血漿中放射能の $t_{1/2}$ は 269.883±97.254 h、全血中では 198.190±42.298 h であり、$t_{1/2}$ は全血中と比較して血漿中が長かった。

表 2.7.2.2-38 ^{14}C-AJM300 単回投与後の全血中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータの要約統計量

Pharmacokinetic Parameters		Blood	Plasma
C_{max} (ng eq./mL)	N	6	6
	Mean	678.33	1189.33
	SD	129.62	227.69
	CV	19.1	19.1
	Min	567.0	986.0
	Median	633.50	1130.00
	Max	932.0	1600.0
	Geometric Mean	669.38	1172.82
t_{max} (h)	N	6	6
	Mean	0.46	0.54
	SD	0.10	0.25
	CV	22.3	45.4
	Min	0.25	0.25
	Median	0.50	0.50
	Max	0.5	1.0
	Geometric Mean	0.45	0.50
$AUC_{0\text{-last}}$ (h･ng eq./mL)	N	6	6
	Mean	19326.115	33268.917
	SD	8829.395	14455.860
	CV	45.7	43.5
	Min	12146.05	21025.45
	Median	14473.330	25770.450
	Max	31850.00	54972.00
	Geometric Mean	17857.136	30974.764
k_{el} (/h)	N	6	6
	Mean	0.000	0.000
	SD	0.000	0.000
	CV	-	-
	Min	0.00	0.00
	Median	0.000	0.000
	Max	0.00	0.00
	Geometric Mean	-	-
$t_{1/2}$ (h)	N	6	6
	Mean	198.190	269.883
	SD	42.298	97.254
	CV	21.3	36.0
	Min	150.38	140.34
	Median	199.570	246.830
	Max	260.27	406.27
	Geometric Mean	194.423	254.746

k_{el} values were 0 for all subjects because they were rounded off to the second decimal place.
Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）表 11.4-2

3） 血漿中 AJM300 及びその代謝物

^{14}C-AJM300 単回投与後の血漿中 AJM300 及び代謝物（HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc）の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-39 に示した。

^{14}C-AJM300 単回投与後の C_{max} は、AJM300、HCA2969、HCA2969-gluc、M-II、M-I の順で高かった。$AUC_{0\text{-last}}$ は活性代謝物の HCA2969 が最も大きかった。

表 2.7.2.2-39 ^{14}C-AJM300 単回投与後の血漿中 AJM300 及び代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量

Pharmacokinetic Parameters		AJM300	HCA2969	M-I	M-II	HCA2969-gluc
C_{max} (ng/mL)	N	6	6	6	6	6
	Mean	502.50	377.50	20.73	32.45	107.60
	SD	106.42	39.54	7.95	7.49	54.76
	CV	21.2	10.5	38.3	23.1	50.9
	Min	325.0	321.0	12.0	24.1	55.3
	Median	525.00	387.00	21.20	33.45	94.85
	Max	616.0	428.0	33.1	44.8	188.0
	Geometric Mean	491.88	375.73	19.45	31.75	96.28
t_{max} (h)	N	6	6	6	6	6
	Mean	0.42	0.83	0.42	0.92	1.17
	SD	0.13	0.26	0.13	0.20	0.41
	CV	31.0	31.0	31.0	22.3	35.0
	Min	0.25	0.5	0.25	0.5	1.0
	Median	0.50	1.00	0.50	1.00	1.00
	Max	0.5	1.0	0.5	1.0	2.0
	Geometric Mean	0.40	0.79	0.40	0.89	1.12
$AUC_{0\text{-last}}$ (h･ng/mL)	N	6	6	6	6	6
	Mean	337.607	1095.823	12.162	107.608	302.845
	SD	100.170	185.500	3.379	19.372	127.262
	CV	29.7	16.9	27.8	18.0	42.0
	Min	212.08	878.29	8.70	80.31	184.08
	Median	370.655	1123.145	11.745	113.010	248.670
	Max	443.08	1369.43	17.59	127.27	509.20
	Geometric Mean	323.704	1082.672	11.791	106.055	283.186
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h･ng/mL)	N	6	6	1	6	6
	Mean	340.967	1118.140	-	111.895	314.015
	SD	103.150	195.524	-	19.676	129.562
	CV	30.3	17.5	-	17.6	41.3
	Min	213.19	883.17	-	84.79	197.99
	Median	371.805	1148.935	-	117.180	256.245
	Max	456.23	1383.23	-	132.61	524.06
	Geometric Mean	326.468	1103.582	-	110.363	294.495
$AUC_{0\text{-inf}}$/ Dose (h･ng/mL/mg)	N	6	6	1	6	6
	Mean	4.785	15.697	-	1.573	4.408
	SD	1.444	2.722	-	0.273	1.818
	CV	30.2	17.3	-	17.4	41.2
	Min	2.99	12.39	-	1.20	2.79
	Median	5.210	16.130	-	1.645	3.590
	Max	6.40	19.37	-	1.86	7.36
	Geometric Mean	4.583	15.496	-	1.552	4.135
k_{el} (/h)	N	6	6	1	6	6
	Mean	1.140	0.122	-	0.282	0.390
	SD	0.218	0.027	-	0.074	0.149
	CV	19.1	22.3	-	26.3	38.1
	Min	0.81	0.08	-	0.21	0.18
	Median	1.130	0.130	-	0.260	0.445
	Max	1.38	0.15	-	0.42	0.54
	Geometric Mean	1.122	0.119	-	0.275	0.361
$t_{1/2}$ (h)	N	6	6	1	6	6
	Mean	0.628	6.017	-	2.588	2.102
	SD	0.130	1.504	-	0.564	1.052
	CV	20.8	25.0	-	21.8	50.0
	Min	0.50	4.49	-	1.64	1.28
	Median	0.615	5.515	-	2.690	1.560
	Max	0.85	8.39	-	3.29	3.84
	Geometric Mean	0.618	5.870	-	2.530	1.918

Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）表 11.4-3

表 2.7.2.2-39　14C-AJM300 単回投与後の血漿中 AJM300 及び代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（続き）

Pharmacokinetic Parameters		AJM300	HCA2969	M-I	M-II	HCA2969-gluc
CL/F (L/h)	N	6	6	1	6	6
	Mean	228.805	63.787	-	622.450	328.520
	SD	79.865	11.455	-	118.422	110.610
	CV	34.9	18.0	-	19.0	33.7
	Min	156.19	50.35	-	511.91	174.60
	Median	192.635	60.540	-	578.175	357.790
	Max	334.25	78.74	-	795.08	460.08
	Geometric Mean	218.167	62.950	-	613.574	310.697
V_d/F (L)	N	6	6	1	6	6
	Mean	204.313	545.670	-	2316.450	1011.413
	SD	71.937	123.876	-	732.287	763.735
	CV	35.2	22.7	-	31.6	75.5
	Min	132.92	362.78	-	1763.16	481.54
	Median	179.590	559.740	-	2102.385	781.890
	Max	307.47	677.65	-	3779.47	2548.17
	Geometric Mean	194.453	533.041	-	2240.519	858.777
$MRT_{0\text{-inf}}$ (h)	N	6	6	1	6	6
	Mean	0.742	4.130	-	3.518	2.998
	SD	0.229	1.012	-	0.538	0.662
	CV	30.9	24.5	-	15.3	22.1
	Min	0.49	2.76	-	2.61	2.06
	Median	0.695	4.030	-	3.695	3.005
	Max	1.02	5.46	-	4.12	4.10
	Geometric Mean	0.713	4.024	-	3.481	2.938
CL_R (L/h)	N	6	6	1	6	6
	Mean	5.753	1.668	-	16.723	6.638
	SD	1.507	0.203	-	2.516	2.544
	CV	26.2	12.1	-	15.0	38.3
	Min	4.36	1.41	-	13.66	3.76
	Median	4.950	1.730	-	16.355	6.785
	Max	7.87	1.90	-	20.22	9.92
	Geometric Mean	5.602	1.658	-	16.567	6.207

Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）表 11.4-3

4）　血漿中、尿中、糞中代謝物プロファイル

^{14}C-AJM300 の単回経口投与後のサンプルからの放射能の回収率を表 2.7.2.2-40 に示した。

メタノール抽出後の血漿サンプルからの放射能の抽出率は 37.5%であった。尿と糞については、メタノール抽出後の放射能の抽出率はそれぞれ 99.9%と 98.4%であった。

表 2.7.2.2-40　^{14}C-AJM300 の単回経口投与後のサンプルからの放射能の回収率

		Recovery （%） of radioactivity			
Sample	Time (h)	Extraction	Reconstitution	Recovery[1)]	Column
Plasma	AUC_{0-24}	37.5	85.2	32.0	104.4
Urine	0–48	99.9	91.5	91.4	103.3
Feces	0–120	98.4	93.7	92.3	102.9

1): Recovery of radioactivity through sample processing （%）

Source：AJM300-CP9 総括報告書追補 1（5.3.3.1-5）表 3-1

①　血漿

^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～24 時間のプール血漿サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果を表 2.7.2.2-41 に示した。

AJM300 及び 7 つの定量可能な代謝物が、投与後 0～24 時間のプール血漿サンプルのラジオクロマトグラムで検出された。HP08（AJM300）は、血漿中放射能の 4.1%を占めた。活性代謝物 HP07（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。

表 2.7.2.2-41　^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～24 時間のプール血漿サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果

Peak name	% on HPLC	% of radioactivity in plasma	Concentration (ng eq./mL)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng eq.·h/mL)
HP01	3.2	1.0	3.640	87.360
HP02	3.9	1.2	4.368	104.832
HP03	9.8	3.1	11.28	270.720
HP04	2.2	0.7	2.548	61.152
HP05 (HCA2969-gluc)	13.1	4.2	15.29	366.960
HP06 (HCA3047)	6.9	2.2	8.008	192.192
HP07 (HCA2969)	42.3	13.5	49.14	1179.360
HP08 (AJM300)	12.7	4.1	14.92	358.080
Others	5.9	2.0	–	–
Recovery （%）	–	32.0	–	–
Total conc.	–	–	364.0	8736.000

–: Not applicable
Source：AJM300-CP9 総括報告書追補 1（5.3.3.1-5）表 3-2

② 尿

^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～48 時間のプール尿サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果を表 2.7.2.2-42 に示した。

投与後 0～48 時間のプール尿サンプルのラジオクロマトグラムでは、7 つの定量可能な代謝物が検出された。AJM300 はラジオクロマトグラム上で検出されなかった。活性代謝物 HU07（HCA2969）は、尿中放射能の 51.4%（投与量の 1.31%）を占める最も主要な成分であった。代謝物 HU06（HCA3047）は、11.2%（投与量の 0.29%）を占める成分として検出された。他の代謝物は、8.4%（投与量の 0.21%）以下であった。

表 2.7.2.2-42　^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～48 時間のプール尿サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果

Peak name	% on HPLC	% of radioactivity in urine	% of dose
HU01	3.1	2.8	0.07
HU02	2.1	1.9	0.05
HU03	2.0	1.8	0.05
HU04	9.2	8.4	0.21
HU05 (HCA2969-gluc)	7.5	6.9	0.18
HU06 (HCA3047)	12.3	11.2	0.29
HU07 (HCA2969)	56.2	51.4	1.31
Others	7.6	7.0	–
Recovery （%）	–	91.4	–
Excretion （%）	–	–	2.55

–: Not applicable
Source：AJM300-CP9 総括報告書追補 1（5.3.3.1-5）表 3-3

③ 糞

^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～120 時間のプール糞サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果を表 2.7.2.2-43 に示した。

投与後 0～120 時間のプール糞サンプルのラジオクロマトグラムでは、AJM300 と 4 つの定量可能な代謝物が検出された。HF05（AJM300）は糞中放射能の 2.4%を占めた（投与量の 2.28%）。活性代謝物 HF03（HCA2969）は、50.9%（投与量の 48.37%）を占める最も主要な成分であった。代謝物 HF02（HCA3047）は、23.3%（投与量の 22.14%）を占める主成分として検出された。他の代謝物は、6.3%（投与量の 5.99%）以下であった。

表 2.7.2.2-43 ^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～120 時間のプール糞サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果

Peak name	% on HPLC	% of radioactivity in feces	% of dose
HF01	2.4	2.2	2.09
HF02 (HCA3047)	25.2	23.3	22.14
HF03 (HCA2969)	55.2	50.9	48.37
HF04	6.8	6.3	5.99
HF05 (AJM300)	2.6	2.4	2.28
Others	7.8	7.2	–
Recovery （%）	–	92.3	–
Excretion （%）	–	–	95.03

–: Not applicable
Source：AJM300-CP9 総括報告書追補 1（5.3.3.1-5）表 3-4

（9） 国内臨床薬理試験（AJM300-CP10）

〔添付資料 5.3.3.3-1（評価）〕

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（PK）を日本人肝機能正常者と比較評価した。肝機能正常者 6 例、軽度肝機能障害者 6 例及び中等度肝機能障害者 2 例に AJM300 960 mg を単回経口投与した。

1） 血漿中濃度

① AJM300

AJM300 の血漿中濃度の推移は、肝機能正常者と軽度肝機能障害者で類似していた。概して、ピーク濃度時点付近の平均血漿中 AJM300 濃度は肝機能正常者と軽度肝機能障害者で同程度であった。一方、中等度肝機能障害者では顕著に高かったが（図 2.7.2.2-32）、中等度肝機能障害者 2 例のうち、胆汁うっ滞型被験者 1 例は軽度肝機能障害者よりも血漿中 AJM300 濃度は顕著に高く、別の 1 例のアルコール性肝炎被験者は、軽度肝機能障害者における血漿中 AJM300 濃度の最大値付近の値を示していた。

いずれの被験者においても、投与後 8 時間までの AJM300 の消失は速やかであった（図 2.7.2.2-33）。AJM300 の消失パターンは軽度肝機能障害者及び肝機能正常者で類似し、投与後 4 時間から 8 時間までの平均血漿中 AJM300 濃度は、片対数プロットではほぼ平行して減少した。投与後 4 時間から 8 時間までの平均血漿中 AJM300 濃度は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者で若干高く、中等度肝機能障害者で高かった（胆汁うっ滞型被験者 1 例がアルコール性肝炎被験者より高かった）。

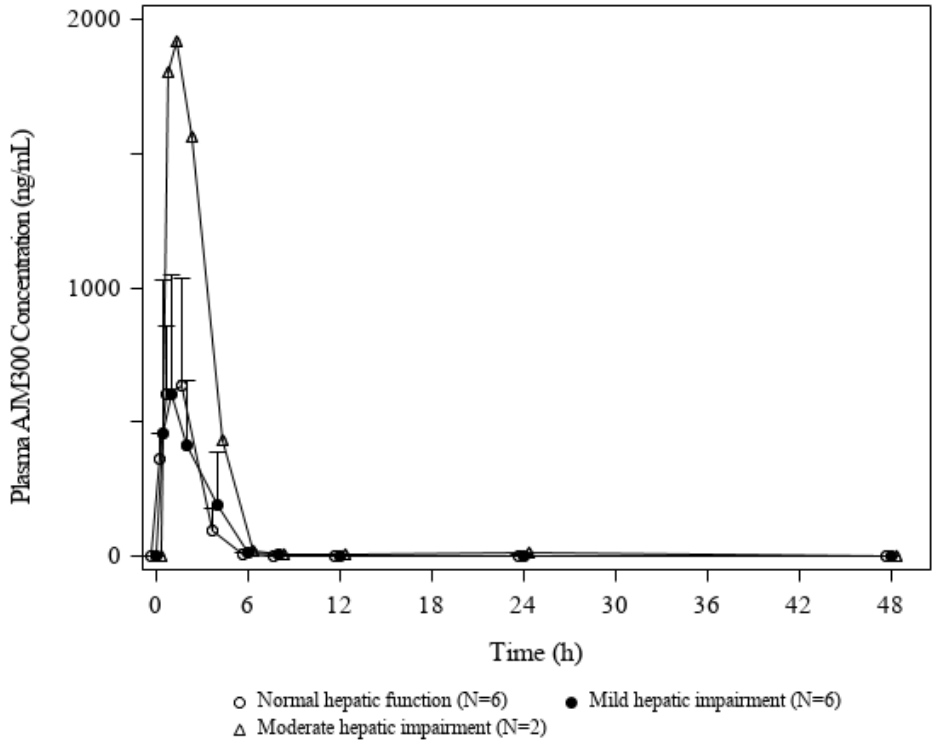


図 2.7.2.2-32　血漿中 AJM300 濃度 - 時間曲線（PK Analysis Set）

平均＋標準偏差
The error bars of figure in Moderate hepatic impairment group are not presented because Moderate hepatic impairment group has only two subjects.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-1

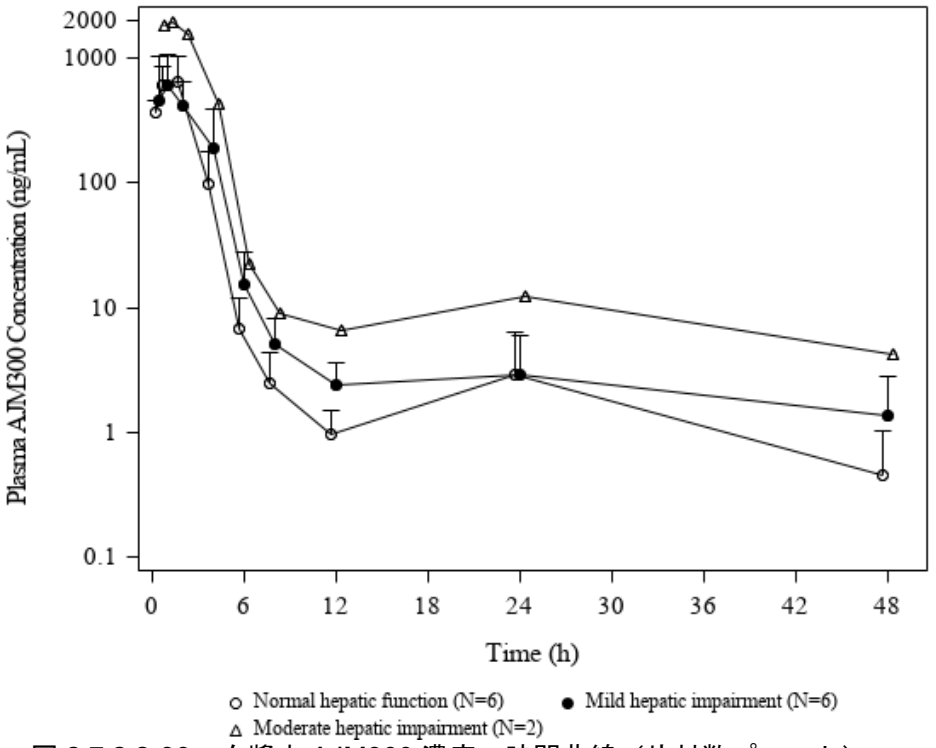


図 2.7.2.2-33　血漿中 AJM300 濃度 - 時間曲線（片対数プロット）

平均＋標準偏差
The error bars of figure in Moderate hepatic impairment group are not presented because Moderate hepatic impairment group has only two subjects.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-2

② HCA2969

HCA2969 の血漿中濃度の推移は、肝機能正常者と軽度肝機能障害者で類似していた。概して、ピーク濃度時点付近の平均血漿中 HCA2969 濃度は、肝機能正常者と軽度肝機能障害者で同程度か、軽度肝機能障害者で若干高かった（図 2.7.2.2-34）。中等度肝機能障害者では、肝機能正常者と比較して平均血漿中 HCA2969 濃度は高かった。中等度肝機能障害者 2 例のうち、胆汁うっ滞型被験者 1 例は軽度肝機能障害者よりも血漿中 HCA2969 濃度は顕著に高かったが、アルコール性肝炎被験者 1 例では、軽度肝機能障害者の平均血漿中 HCA2969 濃度よりも若干高い程度であった。

ピーク濃度以降、投与後 12 時間までの HCA2969 の消失は、肝機能正常者と比較して肝機能障害者で若干緩やかであったが、投与後 12 時間以降の HCA2969 の消失パターンは肝機能正常者と肝機能障害者で類似し、片対数プロットで示した平均血漿中 HCA2969 濃度はほぼ平行して減少した（図 2.7.2.2-35）。投与後 12 時間以降の血漿中 HCA2969 濃度は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者で若干高く、中等度肝機能障害者で高かった（胆汁うっ滞型被験者 1 例がアルコール性肝炎被験者より高かった）（図 2.7.2.2-34、図 2.7.2.2-35）。

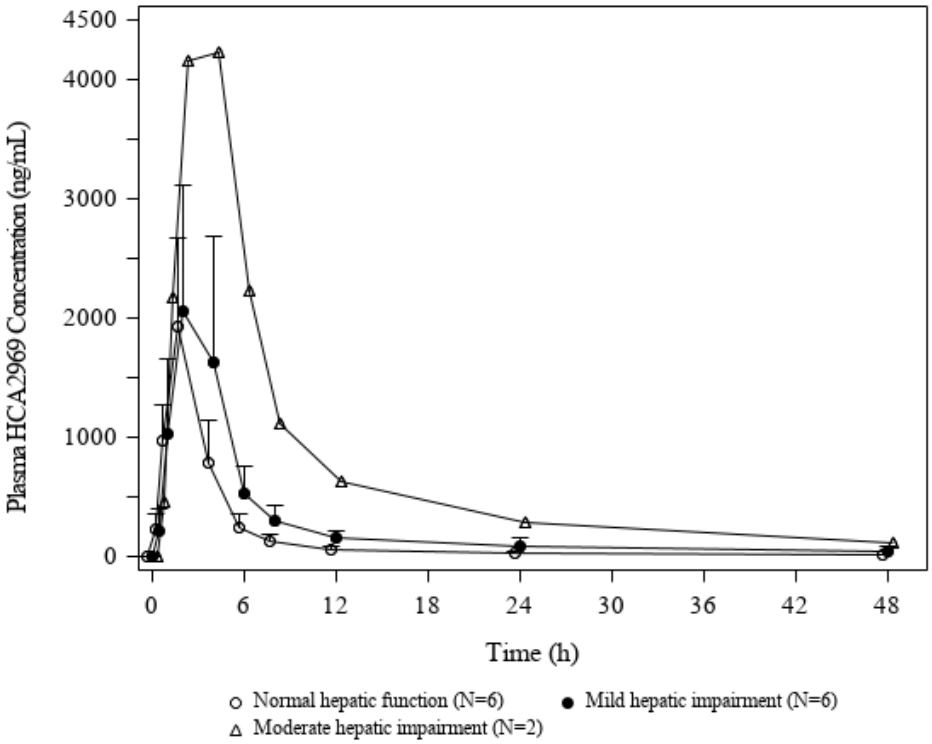


図 2.7.2.2-34 血漿中 HCA2969 濃度 - 時間曲線（PK Analysis Set）

平均＋標準偏差
The error bars of figure in Moderate hepatic impairment group are not presented because Moderate hepatic impairment group has only two subjects.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-3

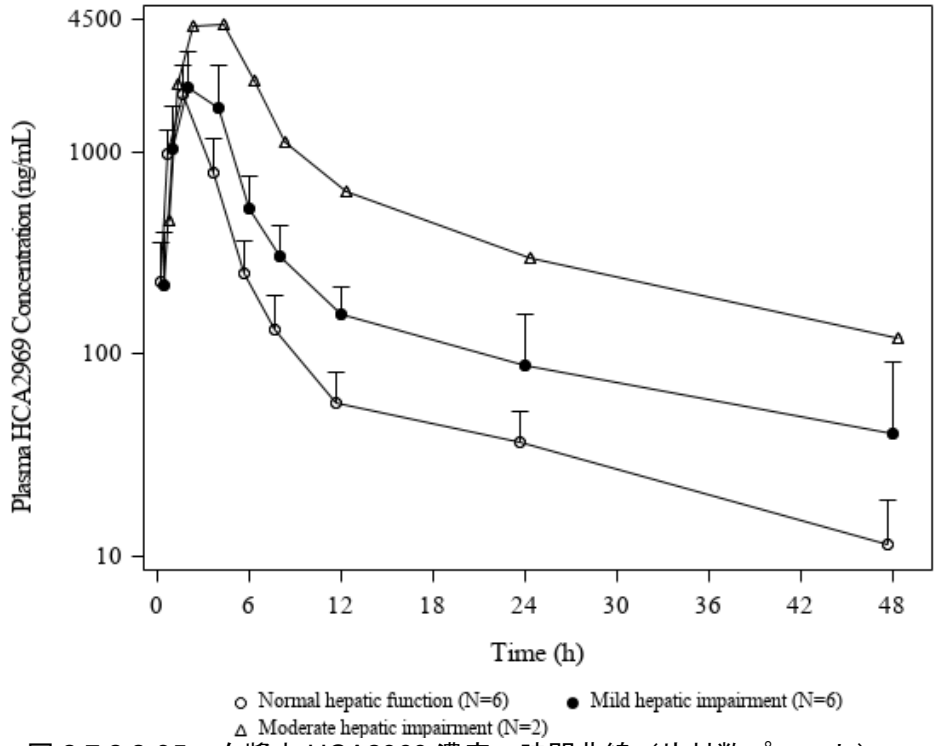


図 2.7.2.2-35　血漿中 HCA2969 濃度 - 時間曲線（片対数プロット）

平均＋標準偏差
The error bars of figure in Moderate hepatic impairment group are not presented because Moderate hepatic impairment group has only two subjects.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-4

2)　薬物動態パラメータ

①　AJM300

AJM300 は速やかに吸収された。AJM300 の T_{max}（中央値）は、肝機能正常者、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者で同程度（中央値は 0.75～1.50 時間）であった（表 2.7.2.2-44）。

AJM300 の C_{max}（平均値）は、肝機能正常者（803 ng/mL）と比較して、軽度肝機能障害者（652 ng/mL）で約 0.81 倍と低く、中等度肝機能障害者（1930 ng/mL）で約 2.4 倍であった。AJM300 の $AUC_{0\text{-}t}$（平均値）は、肝機能正常者（1860 ng·h/mL）と比較して軽度肝機能障害者（1810 ng·h/mL）で同程度であったが、中等度肝機能障害者（5920 ng·h/mL）では約 3.2 倍であった（表 2.7.2.2-44）。中等度肝機能障害者 2 例のうち、アルコール性肝炎被験者 1 例の C_{max}（1360 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}t}$（3610 ng·h/mL）は軽度肝機能障害者における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の最大値とほぼ同程度であったが、胆汁うっ滞型被験者 1 例の C_{max}（2500 ng/mL）は他の被験者と比較して高く、$AUC_{0\text{-}t}$（8230 ng·h/mL）は顕著に高かった。

②　HCA2969

HCA2969 は最初の測定時点である投与後 0.5 時間に血中に認められ、HCA2969 の T_{max}（中央値）は、肝機能正常者、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者で同程度（中央値：2.0～3.0 時間）であった（表 2.7.2.2-45）。

HCA2969 の C_{max}（平均値）は、肝機能正常者（1950 ng/mL）と比較して軽度肝機能障害者（2170 ng/mL）で約 1.1 倍、中等度肝機能障害者（4320 ng/mL）で約 2.2 倍であった。HCA2969

の AUC_{0-t}（平均値）は、肝機能正常者（7460 ng·h/mL）と比較して軽度肝機能障害者（12500 ng·h/mL）で約 1.7 倍、中等度肝機能障害者（36200 ng·h/mL）で約 4.8 倍であった（表 2.7.2.2-45）。中等度肝機能障害者 2 例のうち、アルコール性肝炎被験者 1 例の C_{max}（2340 ng/mL）及び AUC_{0-t}（15700 ng·h/mL）は軽度肝機能障害者における C_{max} 及び AUC_{0-t} の範囲内にあったが、胆汁うっ滞型被験者 1 例の C_{max}（6290 ng/mL）及び AUC_{0-t}（56700 ng·h/mL）は他の被験者と比較して顕著に高かった。

軽度肝機能障害者の 1 例で、$AUC_{0-\infty}$ の外挿部分が $AUC_{0-\infty}$ 全体に占める割合（AUC_%extrap）が 30.4%と、あらかじめ規定した 20%を超えたため、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$MRT_{0-\infty}$ 及び Vd/F は要約統計量から除外した。本被験者の $t_{1/2}$ は 38.4 h であり、全被験者中最も長かった。肝機能正常者の平均 $t_{1/2}$（11.1 h）と比較して軽度肝機能障害者の平均 $t_{1/2}$（15.9 h）が遅延しているようにみえるが、上述の消失の遅かった 1 例の $t_{1/2}$ を除外すると、明らかな差は認められなかった。

表 2.7.2.2-44　血漿中 AJM300 の薬物動態パラメータの要約統計量（PK Analysis Set）

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	kel (1/h)	$t_{1/2}$ (terminal) (h)	MRT_{0-t} (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
Normal hepatic function											
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	803 (336)	1830 (724)	1860 (737)	1890 (757)	-	0.104 (0.0908)	33.9 (47.4)	2.46 (0.679)	4.93 (3.64)	596 (275)	24300 (30600)
Median	744	1850	1920	1930	1.50	0.0987	7.90	2.25	3.27	512	7240
Min, Max	417, 1270	906, 2740	906, 2750	913, 2870	1.00, 2.00	0.00584, 0.211	3.28, 119	1.91, 3.77	2.15, 10.8	335, 1050	1950, 69500
Geometric Mean	743	1700	1720	1750	-	0.0536	12.9	2.40	3.98	548	10200
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	472, 1170	1080, 2680	1090, 2730	1100, 2780	-	0.0107, 0.270	2.57, 65.0	1.86, 3.09	1.90, 8.34	345, 870	2110, 49500
Mild hepatic impairment											
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	652 (510)	1760 (1200)	1810 (1200)	1840 (1210)	-	0.0886 (0.0523)	12.9 (11.5)	3.36 (1.53)	4.50 (2.91)	830 (671)	10700 (5440)
Median	453	1400	1500	1550	1.00	0.0999	7.03	2.60	3.45	619	11500
Min, Max	160, 1540	463, 3370	463, 3390	467, 3390	0.50, 2.00	0.0208, 0.157	4.40, 33.3	2.25, 6.10	2.68, 10.2	283, 2060	2380, 17500
Geometric Mean	506	1420	1460	1480	-	0.0714	9.71	3.12	3.95	647	9070
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	220, 1160	640, 3140	656, 3240	666, 3300	-	0.0309, 0.165	4.21, 22.4	2.06, 4.74	2.29, 6.82	291, 1440	4240, 19400
Moderate hepatic impairment											
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	1930 (NC)	5730 (NC)	5920 (NC)	5930 (NC)	-	0.166 (NC)	5.15 (NC)	2.86 (NC)	2.98 (NC)	191 (NC)	1180 (NC)
Median	1930	5730	5920	5930	0.75	0.166	5.15	2.86	2.98	191	1180
Min, Max	1360, 2500	3610, 7860	3610, 8230	3610, 8260	0.50, 1.00	0.0940, 0.237	2.92, 7.38	2.18, 3.55	2.21, 3.75	116, 266	1120, 1240
Geometric Mean	1840	5330	5450	5460	-	0.149	4.64	2.78	2.88	176	1180
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	NC	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC = Not Calculated

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-1

表 2.7.2.2-45　血漿中 HCA2969 の薬物動態パラメータの要約統計量（PK Analysis Set）

	Normal hepatic function										
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	kel (1/h)	$t_{1/2}$ (terminal) (h)	MRT_{0-t} (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	1950 (718)	6880 (2240)	7460 (2250)	7630 (2240)	-	0.0660 (0.0179)	11.1 (2.92)	6.47 (0.972)	7.78 (1.62)	135 (39.3)	2170 (701)
Median	1950	6620	7060	7240	2.00	0.0623	11.2	6.54	7.82	134	2510
Min, Max	1080, 2830	4170, 10700	4780, 11300	4830, 11300	1.00, 2.00	0.0447, 0.0939	7.38, 15.5	5.27, 7.63	5.69, 9.63	84.8, 199	903, 2710
Geometric Mean	1830	6600	7200	7360	-	0.0641	10.8	6.41	7.64	130	2030
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	1210, 2760	4730, 9210	5290, 9790	5420, 10000	-	0.0484, 0.0849	8.16, 14.3	5.46, 7.52	6.10, 9.57	96.0, 177	1300, 3180
	Mild hepatic impairment										
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	kel (1/h)	$t_{1/2}$ (terminal) (h)	MRT_{0-t} (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
n	6	6	6	5	6	6	6	6	5	5	5
Mean (SD)	2170 (971)	11000 (4850)	12500 (5470)	11900 (5660)	-	0.0683 (0.0450)	15.9 (12.4)	8.60 (3.02)	9.63 (4.20)	96.1 (43.7)	1330 (509)
Median	2030	10800	12000	12700	2.00	0.0561	12.6	8.41	8.78	75.4	1170
Min, Max	970, 3830	5420, 18900	6470, 20000	6480, 20500	2.00, 4.00	0.0181, 0.124	5.58, 38.4	5.51, 13.5	5.58, 16.6	46.9, 148	965, 2230
Geometric Mean	1990	10100	11500	10900	-	0.0553	12.5	8.18	9.00	88.0	1270
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	1230, 3220	6270, 16300	7090, 18700	6030, 19700	-	0.0252, 0.121	5.71, 27.5	5.71, 11.7	5.46, 14.8	48.7, 159	851, 1900
	Moderate hepatic impairment										
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	kel (1/h)	$t_{1/2}$ (terminal) (h)	MRT_{0-t} (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	4320 (NC)	31200 (NC)	36200 (NC)	39000 (NC)	-	0.0660 (NC)	12.4 (NC)	8.95 (NC)	11.8 (NC)	38.1 (NC)	523 (NC)
Median	4320	31200	36200	39000	3.00	0.0660	12.4	8.95	11.8	38.1	523
Min, Max	2340, 6290	14500, 48000	15700, 56700	15800, 62200	2.00, 4.00	0.0403, 0.0918	7.55, 17.2	7.23, 10.7	7.56, 16.1	15.4, 60.8	383, 663
Geometric Mean	3840	26400	29800	31300	-	0.0608	11.4	8.78	11.0	30.6	504
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	NC	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC = Not Calculated

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-2

3） 蛋白結合率の影響

被験者別の血漿蛋白結合率より算出した肝機能正常者、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者における AJM300 の遊離型分率（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 0.92±0.26%（N=6）、1.49±0.83%（N=6）及び 0.41%（N=2、0.40%及び 0.41%）であり、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者で約 1.5 倍であり、中等度肝機能障害者では半分程度であった。また、HCA2969 の遊離型分率は、それぞれ 0.36±0.10%（N=6）、0.61±0.42%（N=6）及び 0.20%（N=2、0.18%及び 0.21%）であり、軽度肝機能障害者でばらつきが大きいが、肝機能正常者と比較して約 1.7 倍であり、中等度肝機能障害者では逆に低かった。肝機能障害の重症度に伴って AJM300 及び HCA2969 遊離型分率の明らかな上昇は認められなかった。

In vitro 遊離型分率で補正した血漿中の遊離型 AJM300 及び遊離型 HCA2969 の PK パラメータを表 2.7.2.2-46、表 2.7.2.2-47 に示した。

遊離型 AJM300 の $_{u}C_{max}$（平均値）は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ約 0.99 倍及び約 1.1 倍であった。遊離型 AJM300 の $_{u}AUC_{0\text{-}t}$（平均値）は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.5 倍であった。軽度肝機能障害者の $_{u}C_{max}$ 及び $_{u}AUC_{0\text{-}t}$ は、肝機能正常者の値と顕著な差はなかった。中等度肝機能障害者の $_{u}AUC_{0\text{-}t}$ が肝機能正常者と比較して約 1.5 倍であったのは、胆汁うっ滞型被験者 1 例で高い AJM300 濃度が認められたことに起因すると考えられる。

遊離型 HCA2969 の $_{u}C_{max}$（平均値）は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ約 1.6 倍及び約 1.3 倍であった。遊離型 HCA2969 の $_{u}AUC_{0\text{-}t}$（平均値）は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ約 2.5 倍及び約 2.9 倍であった。中等度肝機能障害者の $_{u}AUC_{0\text{-}t}$ が肝機能正常者と比較して高かったのは、胆汁うっ滞型被験者 1 例で顕著に高い HCA2969 濃度が認められたことに起因すると考えられる。

表 2.7.2.2-46　血漿中遊離型 AJM300 の薬物動態パラメータの要約統計量（PK Analysis Set）

	Normal hepatic function				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	6	6	6	6	6
Mean (SD)	6.94 (2.44)	16.3 (5.67)	16.6 (5.83)	67400 (35300)	2550000 (3080000)
Median	6.27	17.0	17.1	57100	901000
Min, Max	4.58, 10.4	6.97, 22.6	7.03, 23.5	40800, 137000	219000, 6990000
Geometric Mean	6.60	15.3	15.6	61700	1150000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	4.59, 9.48	9.76, 24.0	9.89, 24.5	39200, 97100	251000, 5280000

	Mild hepatic impairment				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	6	6	6	6	6
Mean (SD)	6.86 (3.10)	19.1 (6.24)	19.5 (6.66)	54600 (18800)	830000 (525000)
Median	6.48	19.2	19.3	52500	603000
Min, Max	3.65, 12.2	12.7, 25.6	12.8, 27.2	35300, 74800	457000, 1810000
Geometric Mean	6.32	18.2	18.5	51800	726000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	3.99, 10.0	12.8, 26.0	12.8, 26.8	35800, 75100	415000, 1270000

	Moderate hepatic impairment				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	2	2	2	2	2
Mean (SD)	7.85 (NC)	24.1 (NC)	24.2 (NC)	47400 (NC)	291000 (NC)
Median	7.85	24.1	24.2	47400	291000
Min, Max	5.44, 10.3	14.4, 33.7	14.4, 33.9	28400, 66500	280000, 302000
Geometric Mean	7.47	22.1	22.1	43400	291000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	NC	NC	NC	NC	NC

NC = Not Calculated

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-6

表 2.7.2.2-47　血漿中遊離型 HCA2969 の薬物動態パラメータの要約統計量（PK Analysis Set）

	Normal hepatic function				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	6	6	6	6	6
Mean (SD)	6.70 (2.26)	25.8 (5.74)	26.4 (5.96)	37900 (8170)	602000 (176000)
Median	6.17	24.3	24.9	38600	594000
Min, Max	4.32, 10.8	19.1, 35.1	19.3, 35.7	26900, 49700	396000, 824000
Geometric Mean	6.42	25.3	25.8	37200	580000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	4.62, 8.93	20.1, 31.7	20.5, 32.6	29500, 46900	423000, 796000
	Mild hepatic impairment				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	6	6	5	5	5
Mean (SD)	10.6 (3.89)	64.8 (36.5)	53.6 (20.4)	19600 (5630)	337000 (208000)
Median	9.61	46.4	45.9	20900	343000
Min, Max	6.89, 16.8	36.0, 129	36.9, 88.8	10800, 26000	87100, 544000
Geometric Mean	10.0	57.9	51.0	18800	272000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	6.89, 14.5	34.4, 97.6	33.7, 77.2	12400, 28500	102000, 728000
	Moderate hepatic impairment				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	2	2	2	2	2
Mean (SD)	8.71 (NC)	73.7 (NC)	79.5 (NC)	20600 (NC)	275000 (NC)
Median	8.71	73.7	79.5	20600	275000
Min, Max	4.21, 13.2	28.2, 119	28.4, 131	7360, 33800	182000, 368000
Geometric Mean	7.46	58.0	60.9	15800	259000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	NC	NC	NC	NC	NC

NC = Not Calculated
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-7

4）　肝機能正常者と肝機能障害者の比較

①　AJM300

AJM300 及び遊離型 AJM300 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%信頼区間を表 2.7.2.2-48、表 2.7.2.2-49 に示した。結果は以下のとおりであった。

- AJM300 の C_{max} 及び AUC_{0-t} に関する比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 0.681（90%信頼区間：0.349～1.33）及び 0.846（0.441～1.62）であった。
- 遊離型 AJM300 の $_{u}C_{max}$ 及び $_{u}AUC_{0-t}$ に関する比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 0.958（90%信頼区間：0.633～1.45）及び 1.19（0.794～1.78）であった。

なお、中等度肝機能障害者と肝機能正常者における PK パラメータの比の点推定値及び両側 90%信頼区間に関しては、組み入れられた中等度肝機能障害者が 2 例のため、統計解析計画書に従って参考値とした。

表 2.7.2.2-48　血漿中 AJM300 の薬物動態パラメータに関する比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI（PK Analysis Set）

		Ratio of Least squeres Geometric mean (Mild hepatic impairment / Normal hepatic function)	
PK Parameter	n	estimate	90%CI (Lower, Upper)
C_{max}	12	0.681	0.349, 1.33
AUC_{0-t}	12	0.846	0.441, 1.62
AUC_{0-24h}	12	0.834	0.437, 1.59
$AUC_{0-\infty}$	12	0.846	0.441, 1.62
kel	12	1.33	0.369, 4.80
$t_{1/2}$ (terminal)	12	0.751	0.208, 2.71
MRT_{0-t}	12	1.30	0.923, 1.84
$MRT_{0-\infty}$	12	0.993	0.519, 1.90
CL/F	12	1.18	0.615, 2.27
Vd/F	12	0.888	0.258, 3.05
PK Parameter	n	Hodges-Lehman estimate	90%CI (Lower, Upper)
T_{max}	12	-0.25	-1.00, 0.00

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-8

表 2.7.2.2-49　血漿中遊離型 AJM300 の薬物動態パラメータに関する比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI（PK Analysis Set）

		Ratio of Least squeres Geometric mean (Mild hepatic impairment / Normal hepatic function)	
PK Parameter	n	estimate	90%CI (Lower, Upper)
${}_uC_{max}$	12	0.958	0.633, 1.45
${}_uAUC_{0-t}$	12	1.19	0.794, 1.78
${}_uAUC_{0-\infty}$	12	1.19	0.788, 1.80
${}_uCL/F$	12	0.840	0.556, 1.27
${}_uVd/F$	12	0.631	0.201, 1.98

Source：AJM300-P10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-9

② HCA2969

HCA2969 及び遊離型 HCA2969 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%信頼区間を表 2.7.2.2-50、表 2.7.2.2-51 に示した。結果は以下のとおりであった。

- HCA2969 の C_{max} 及び AUC_{0-t} に関する比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 1.09（90%信頼区間：0.695～1.70）及び 1.60（1.07～2.40）であった。
- 遊離型 HCA2969 の ${}_uC_{max}$ 及び ${}_uAUC_{0-t}$ に関する比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 1.56（90%信頼区間：1.10～2.21）及び 2.29（1.54～3.43）であった。

なお、中等度肝機能障害者と肝機能正常者における PK パラメータの比の点推定値及び両側 90%信頼区間に関しては、組み入れられた中等度肝機能障害者が 2 例のため、統計解析計画書に従って参考値とした。

表 2.7.2.2-50　血漿中 HCA2969 の薬物動態パラメータに関する比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI（PK Analysis Set）

		Ratio of Least squeres Geometric mean (Mild hepatic impairment / Normal hepatic function)	
PK Parameter	n	estimate	90%CI (Lower, Upper)
C_{max}	12	1.09	0.695, 1.70
AUC_{0-t}	12	1.60	1.07, 2.40
AUC_{0-24h}	12	1.53	1.02, 2.31
$AUC_{0-\infty}$	11	1.48	0.966, 2.27
kel	12	0.862	0.478, 1.55
$t_{1/2}$ (terminal)	12	1.16	0.643, 2.09
MRT_{0-t}	12	1.28	0.967, 1.69
$MRT_{0-\infty}$	11	1.18	0.833, 1.67
CL/F	11	0.675	0.440, 1.03
Vd/F	11	0.626	0.409, 0.958
PK Parameter	n	Hodges-Lehman estimate	90%CI (Lower, Upper)
T_{max}	12	0.00	0.00, 1.00

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-10

表 2.7.2.2-51　血漿中遊離型 HCA2969 の薬物動態パラメータに関する比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI（PK Analysis Set）

		Ratio of Least squeres Geometric mean (Mild hepatic impairment / Normal hepatic function)	
PK Parameter	n	estimate	90%CI (Lower, Upper)
${}_uC_{max}$	12	1.56	1.10, 2.21
${}_uAUC_{0-t}$	12	2.29	1.54, 3.43
${}_uAUC_{0-\infty}$	11	1.98	1.45, 2.69
${}_uCL/F$	11	0.506	0.372, 0.688
${}_uVd/F$	11	0.469	0.248, 0.887

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-11

5）　Child-Pugh 分類（軽度・中等度）別の比較

肝機能障害者の AJM300 及び遊離型 AJM300 並びに HCA2969 及び遊離型 HCA2969 について、Child-Pugh 分類（軽度・中等度）別に、C_{max}、AUC_{0-t}（遊離型では ${}_uC_{max}$、${}_uAUC_{0-t}$）が肝機能正常者の幾何平均値と比較して 2 倍以上 3 倍未満、3 倍以上 5 倍未満、5 倍以上となった例数及び割合を表 2.7.2.2-52 に示した。中等度肝機能障害者のうち胆汁うっ滞型被験者 1 例で、曝露量が顕著に高かった。

表 2.7.2.2-52　AJM300 及び HCA2969 の曝露量パラメータの Child-Pugh 分類（軽度・中等度）別の比較（PK Analysis Set）

Number of Subject（%）

AJM300 / Free AJM300		Mild hepatic impairment				Moderate hepatic impairment			
PK Parameter	N	<= 2 times,	3 times < <= 3 times,	5 times <	5 times <=	N	<= 2 times,	3 times < <= 3 times,	5 times < 5 times <=
C_{max}	6	1 (16.7)	0 (0.0)		0 (0.0)	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
AUC_{0-t}	6	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
$AUC_{0-\infty}$	6	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
${}_uC_{max}$	6	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
${}_uAUC_{0-t}$	6	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
${}_uAUC_{0-\infty}$	6	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Number of Subject（%）

HCA2969 / Free HCA2969		Mild hepatic impairment				Moderate hepatic impairment			
PK Parameter	N	<= 2 times,	3 times < <= 3 times,	5 times <	5 times <=	N	<= 2 times,	3 times < <= 3 times,	5 times < 5 times <=
C_{max}	6	1 (16.7)	0 (0.0)		0 (0.0)	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
AUC_{0-t}	6	2 (33.3)	0 (0.0)		0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
$AUC_{0-\infty}$	5	1 (20.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
${}_uC_{max}$	6	2 (33.3)	0 (0.0)		0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
${}_uAUC_{0-t}$	6	0 (0.0)	1 (16.7)		1 (16.7)	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
${}_uAUC_{0-\infty}$	5	1 (20.0)	1 (20.0)		0 (0.0)	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)

Categorized based on the ratio of individual PK Parameter of Subjects with hepatic impariement to Geometric mean of PK parameter of Subjcts with normal hepatic function.
Percentages for each PK parameter are based on the total number of subjects with non-missing values within the subject group.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-12

6） 病因別の比較

AJM300 及び HCA2969 の C_{max} 並びに AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値について、ウイルス性肝炎被験者／肝機能正常者、アルコール性肝炎被験者／肝機能正常者、胆汁うっ滞型被験者／肝機能正常者の比の点推定値及び両側 90%信頼区間は以下のとおりであった。

- AJM300 の C_{max} の比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 0.724（90%信頼区間：0.391～1.34）、0.833（0.344～2.02）及び 3.36（1.31～8.64）であった。AUC_{0-t} の比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 1.14（90%信頼区間：0.627～2.09）、0.846（0.363～1.97）及び 4.77（1.83～12.4）であった。
- 遊離型 AJM300 の $_uC_{max}$ の比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 0.821（90%信頼区間：0.508～1.33）、1.04（0.653～1.64）及び 1.55（0.733～3.29）であった。$_uAUC_{0-t}$ の比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 1.30（90%信頼区間：0.745～2.26）、1.05（0.664～1.67）及び 2.20（0.868～5.60）であった。
- HCA2969 の C_{max} の比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 1.36（90%信頼区間：0.805～2.30）、0.955（0.587～1.55）及び 3.44（1.47～8.05）であった。AUC_{0-t} の比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 2.21（90%信頼区間：1.49～3.28）、1.35（0.886～2.07）及び 7.88（4.16～14.9）であった。
- 遊離型 HCA2969 の $_uC_{max}$ の比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 1.47（90%信頼区間：0.885～2.43）、1.31（0.819～2.11）及び 2.06（1.04～4.07）であった。$_uAUC_{0-t}$ の比の点推定値及び両側 90%信頼区間は、それぞれ 2.38（90%信頼区間：1.39～4.09）、1.86（1.24～2.79）及び 4.72（2.95～7.55）であった。

アルコール性肝炎被験者及びウイルス性肝炎被験者では、AJM300 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は肝機能正常者と顕著な差は認められなかったが、胆汁うっ滞型被験者 1 例では、AJM300 の C_{max} は肝機能正常者の約 3 倍、AUC_{0-t} は約 5 倍と顕著に高かった。HCA2969 については、アルコール性肝炎被験者の C_{max} 及び AUC_{0-t} は肝機能正常者と顕著な差は認められなかったが、ウイルス性肝炎被験者では、AUC_{0-t} が肝機能正常者と比較して約 2 倍であった。胆汁うっ滞型被験者 1 例では、肝機能正常者と比較して C_{max} は約 3 倍、AUC_{0-t} は約 8 倍と、顕著に高値であった。

アルコール性肝炎被験者及びウイルス性肝炎被験者では、遊離型 AJM300 の $_uC_{max}$ 及び $_uAUC_{0-t}$ は肝機能正常者と顕著な差は認められなかったが、胆汁うっ滞型被験者 1 例では遊離型 AJM300 の $_uC_{max}$ 及び $_uAUC_{0-t}$ は肝機能正常者と比較して約 2 倍であった。遊離型 HCA2969 では、肝機能正常者と比較してアルコール性肝炎被験者及びウイルス性肝炎被験者の $_uC_{max}$ は約 1.3 倍及び約 1.5 倍であり、$_uAUC_{0-t}$ は約 1.9 倍及び約 2.4 倍であった。胆汁うっ滞型被験者 1 例では、$_uC_{max}$ は約 2 倍、$_uAUC_{0-t}$ は約 5 倍であった。

7） AJM300 及び HCA2969 の曝露量と臨床検査値

AJM300 の C_{max} 及び AUC_{0-t} と血清アルブミン、血小板数又は総ビリルビンとの散布図を図 2.7.2.2-36、図 2.7.2.2-38、図 2.7.2.2-40 に、HCA2969 の C_{max} 及び AUC_{0-t} と血清アルブミン、血小板数又は総ビリルビンとの散布図を図 2.7.2.2-37、図 2.7.2.2-39、図 2.7.2.2-41 に示した。

① アルブミン

Day -1 におけるアルブミンの血清中濃度は 1 例を除いて 3.5 g/dL 以上であり（図 2.7.2.2-36）、中等度肝機能障害者のうち胆汁うっ滞型被験者 1 例では低値（3.22 g/dL）を示した。

Child-Pugh 分類で 2 点に相当する血清アルブミン濃度（2.8～3.5 g/dL）を有する被験者が少なかったため、十分な評価ができなかった。

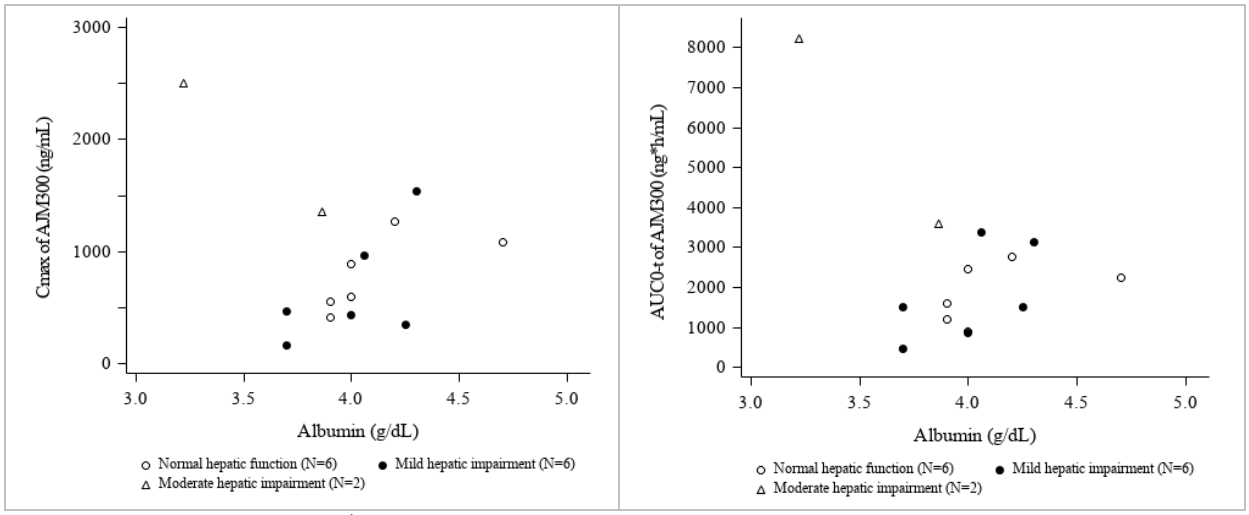


図 2.7.2.2-36　血清アルブミン濃度と AJM300 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-11

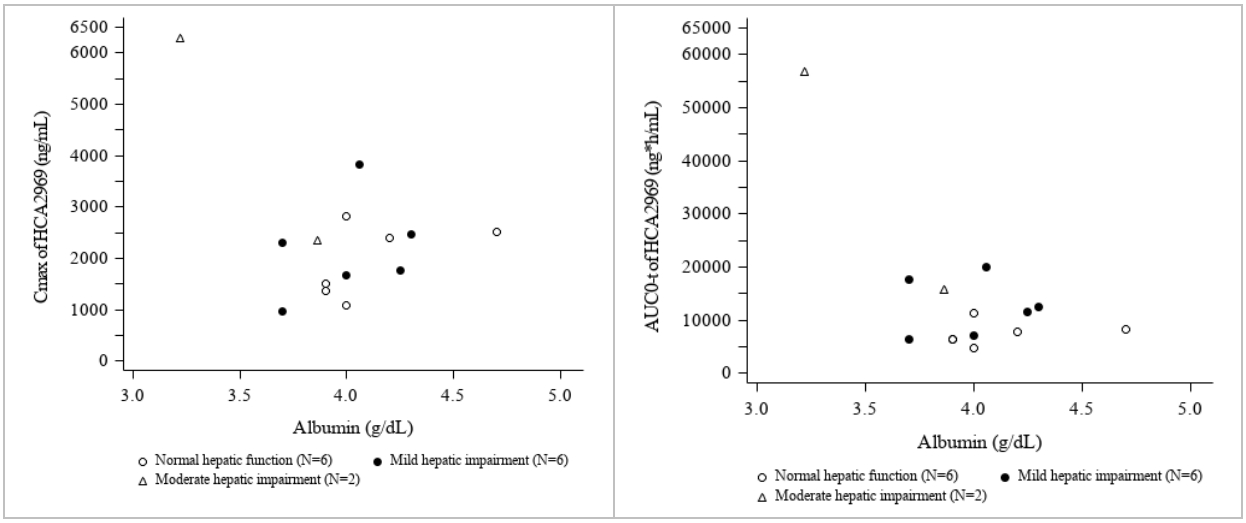


図 2.7.2.2-37　血清アルブミン濃度と HCA2969 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-12

② 血小板

Day -1 では、軽度肝機能障害者 1 例及び中等度肝機能障害者 1 例を除き、血小板数は 10 万/μL 以上であった。

肝硬変の指標である血小板数 10 万/μL 未満の患者が少なかったため、慢性肝疾患が進展した肝機能障害者における評価が十分にできなかった。

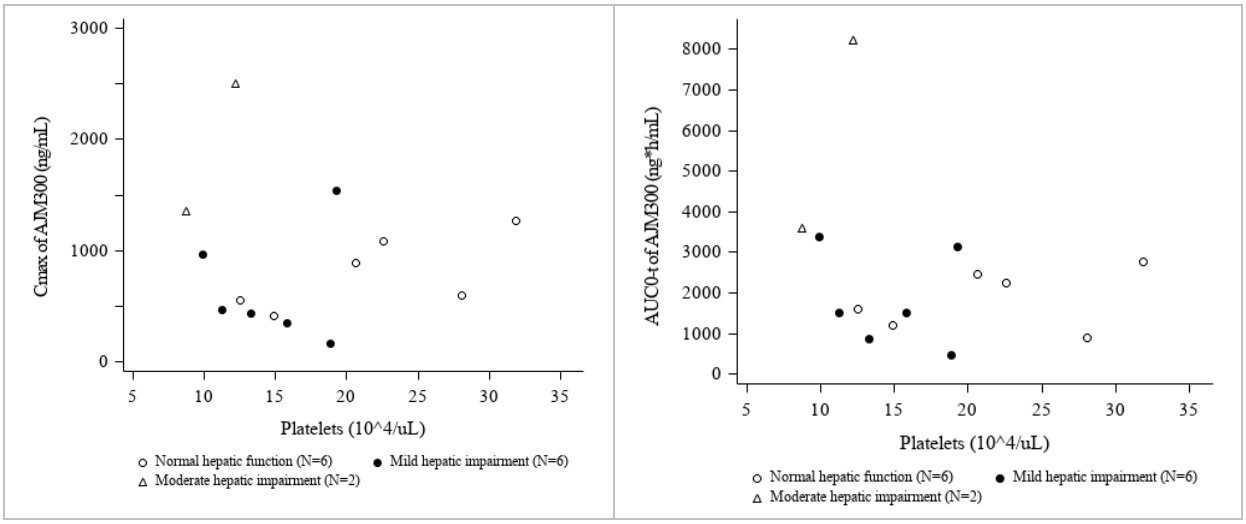


図 2.7.2.2-38　血小板数と AJM300 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-13

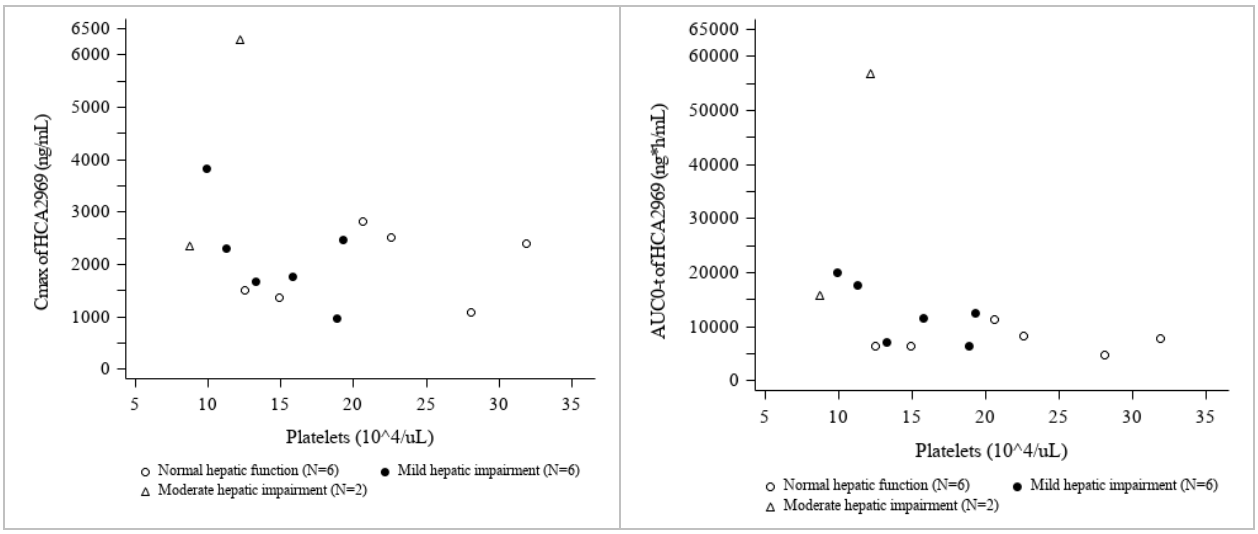


図 2.7.2.2-39　血小板数と HCA2969 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-14

③　総ビリルビン

Day -1 では総ビリルビン濃度が 1.2 mg/dL を超えた被験者は、軽度肝機能障害者 2 例及び中等度肝機能障害者 2 例であった。胆汁うっ滞型被験者 1 例の総ビリルビン濃度は顕著に高値（4.18 mg/dL）であった。

総ビリルビンの血清中濃度と HCA2969 の AUC_{0-t} との間には正の相関の傾向が認められた（図 2.7.2.2-41）。しかし、Child-Pugh 分類で 2 点に相当する総ビリルビン濃度（2.0～3.0 mg/dL）を有する被験者がいなかったため、十分な評価ができなかった。

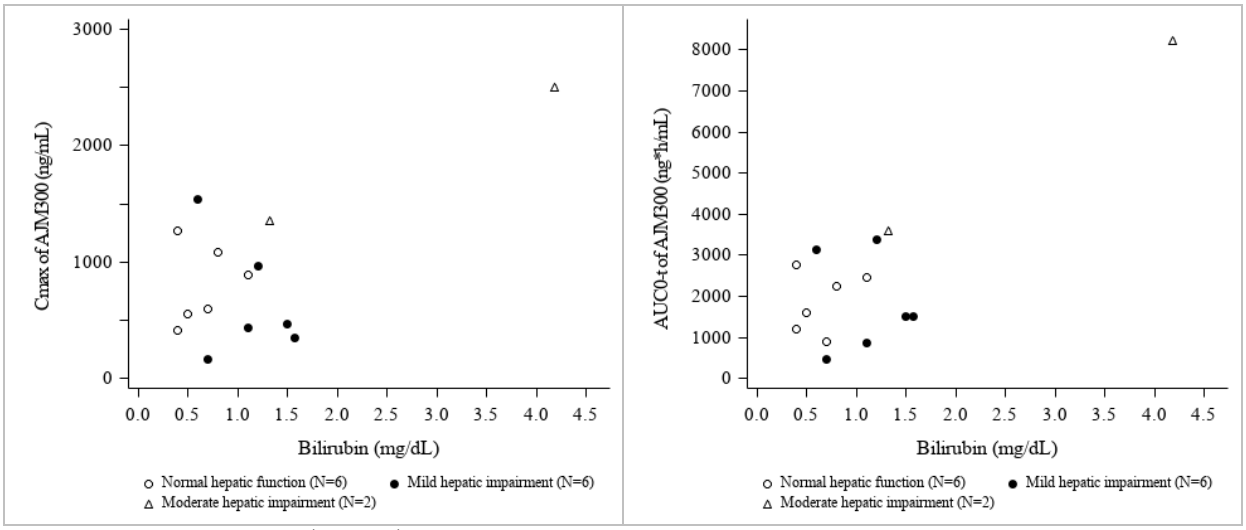


図 2.7.2.2-40　血清総ビリルビン濃度と AJM300 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-15

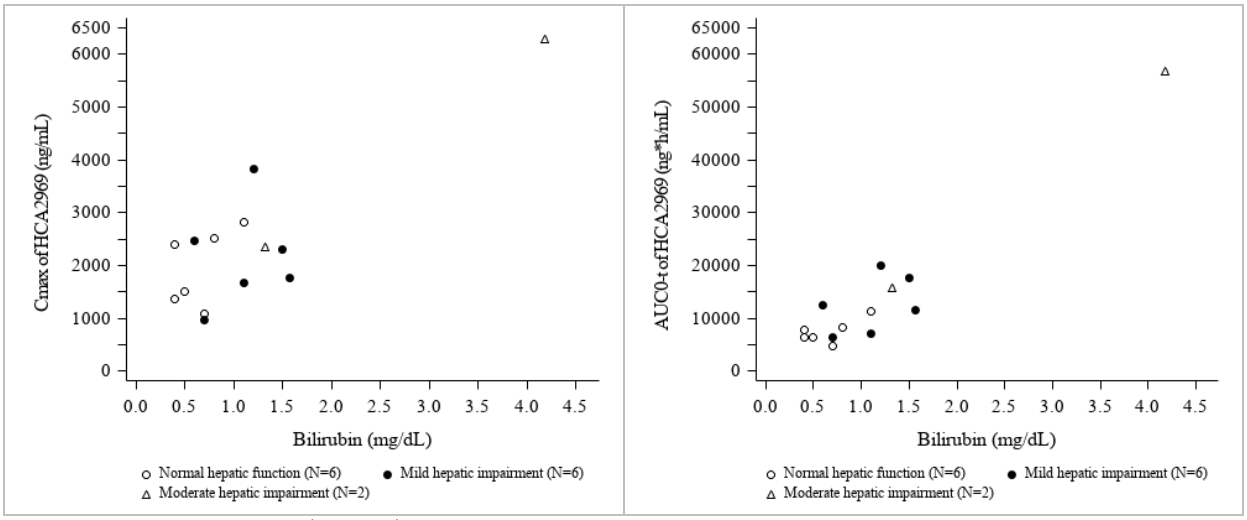


図 2.7.2.2-41　血清総ビリルビン濃度と HCA2969 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-16

（10）国内第 III 相試験（AJM300/CT2）

〔添付資料 5.3.5.1-3（評価）〕

活動期潰瘍性大腸炎患者を対象として､プラセボを対照とした二重盲検比較試験により AJM300 1 回あたり 960 mg を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の AJM300 の有効性について検証するとともに、安全性及び血漿中薬物濃度を検討した。

960 mg 群において、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。血漿中 HCA2969 グルクロン酸抱合体濃度は、初回投与期の 2 週に 14 例及び 4 週に 10 例で測定された。第 I 相反復経口投与試験（2）（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 $T_{max\ (0\text{-}5h)}$ 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【AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）〔表 11.4.1.1-1 参照〕】。潰瘍性大腸炎患者での血漿中 AJM300、HCA2969、M-I 及び M-II 濃度並びに健康成人男性での 960 mg 反復投与 6 日目のそれぞれの化合物の $C_{max(0\text{-}5h)}$及び $C_{max(0\text{-}24h)}$（AJM300/CP4）を表 2.7.2.2-53 に示した。なお、潰瘍性大腸炎患者での採血タイミングは採血日の AJM300 投与 1 回投与後又は 2 回投与後の T_{max} 付近であり、健康成人男性での C_{max} は AJM300 投与 1 回投与後に相当する $C_{max(0\text{-}5h)}$及び AJM300 複数回投与後に相当する $C_{max(0\text{-}24h)}$と比較した。

いずれの化合物の血漿中濃度も潰瘍性大腸炎患者と健康成人男性とで大きな違いは認められなかった。

表 2.7.2.2-53　血漿中 AJM300、HCA2969、M-I 及び M-II 濃度（潰瘍性大腸炎患者と健康成人男性）

化合物		潰瘍性大腸炎患者（AJM300/CT2）	健康成人男性*（AJM300/CP4）	
		血漿中濃度（ng/mL）	$C_{max(0\text{-}5h)}$（ng/mL）	$C_{max(0\text{-}24h)}$（ng/mL）
AJM300	例数	58	6	6
	平均値	256.8745	271.50	501.17
	標準偏差	185.8973	99.66	269.59
HCA2969	例数	58	6	6
	平均値	2167.0862	1367.50	2246.67
	標準偏差	1260.0224	374.30	1018.56
M-I	例数	58	6	6
	平均値	16.6005	21.95	25.53
	標準偏差	14.5636	8.40	5.65
M-II	例数	58	6	6
	平均値	170.3621	111.15	152.17
	標準偏差	108.6459	16.75	29.88

*960 mg 反復投与 6 日目のデータ
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 11.4.1.1-1、AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.4.1-3

（11）[redacted]試験（[redacted]）

[redacted]にて検討した。

なお、[redacted]

1） 薬物動態の[redacted]の検討

[redacted]に示した。

[redacted]であった[redacted]

[redacted]であった。

[redacted]



2） 薬物動態への[redacted]の検討

[redacted]



3） 薬力学

[redacted]

[redacted]



2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　ヒト生体試料を用いた試験

Caco-2 細胞単層膜における AJM300 の透過係数は propranolol（高膜透過性化合物）とほぼ同程度であり、AJM300 の消化管からの吸収は良好であると推察された。AJM300 の透過係数は HCA2969 よりも高く、プロドラッグ化による吸収性の改善が示された。また、AJM300 は経口投与後、主に HCA2969 に代謝され、全身に曝露されることから、AJM300 は吸収から全身循環血中への移行において、プロドラッグ化の目的に適した薬物動態の特性を有するものと考えられた。

AJM300 及び HCA2969 は 99%以上の高い血漿たん白結合率を示し、主な結合たん白は AJM300 では HSA 及び α1-AGP、HCA2969 では HSA と考えられた。

ヒト生体試料を用いた試験から推定された代謝経路を図 2.7.2.3-1 に示す。AJM300 は大部分が肝臓中の CES1 により加水分解され、活性代謝物である HCA2969 を生成する。HCA2969 はいずれの CYP でもほとんど代謝されないが、一部は UGT1A3 によりグルクロン酸抱合を受ける。一方、AJM300 から M-I（*N*-脱メチル化）への代謝には CYP1A1 及び 3A4 が関与しており、さらに加水分解されて M-II へと代謝される。また、AJM300 より質量数が 16 多い代謝物「AJM300+16」が微量だが血漿中で確認されている。これらの代謝物はすべてラット及びイヌのいずれにも認められ、代謝物の組成に種差は認められなかった。

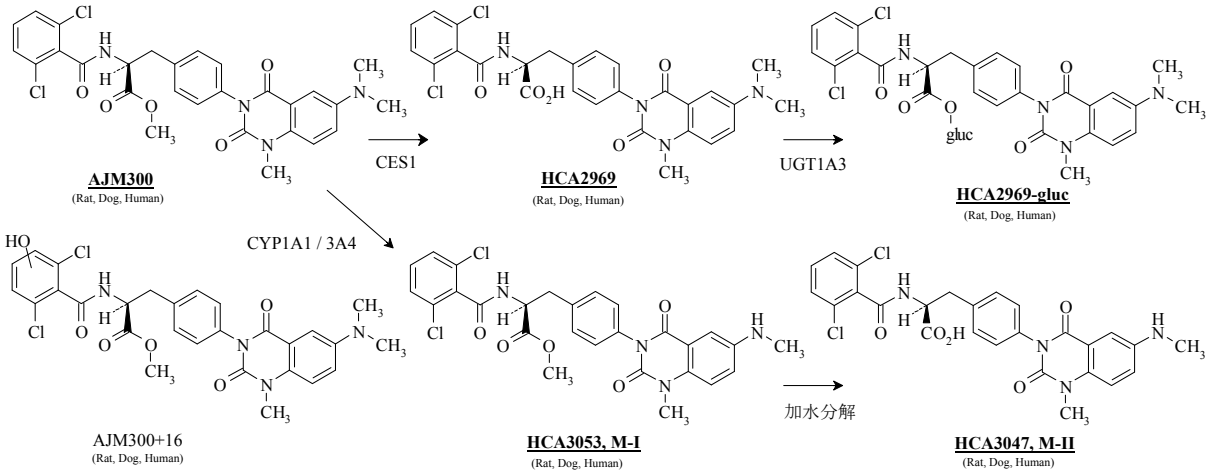


図 2.7.2.3-1　AJM300 の推定代謝経路

gluc：グルクロン酸

第 I 相試験（AJM300/CP3）では AJM300 及びその代謝物のうち HCA2969 が最も高い AUC 及び C_{max} を示し（表 2.7.2.2-4）、累積尿中排泄率が投与量の 1%程度とわずかであった（表 2.7.2.2-7）。一方、ラット及びイヌを用いた非臨床薬物動態試験の結果から、AJM300 の主たる排泄経路は HCA2969 に加水分解された後、胆汁を介して糞中に排泄されるものと考えられた。ラット及びイヌと同様に、ヒトにおける AJM300 の主排泄経路は、HCA2969 に代謝された後の胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。このような HCA2969 の胆汁中排泄機構には、ラットでは Oatp1、Oatp4 及び Mrp2 のような肝トランスポーターによる能動輸送機構の関与が示唆されている〔2.6.4.9 参照〕。Mrp2 が欠損した先天性高ビリルビン血症ラット（Eisai Hyper-bilirubinemia Rat）を用いた検

討では、HCA2969 の胆汁中排泄に Mrp2 の関与が示唆されている〔2.6.4.6.6 参照〕。一方、Bcrp ノックアウトマウスを用いた検討の結果、HCA2969 の薬物動態に Bcrp の関与はほとんど認められなかった〔2.6.4.6.7 参照〕。

ヒト肝トランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験では、HCA2969 のヒト肝臓への取り込みには OATP1B1 及び OATP1B3 が、肝臓からの排泄には MRP2 が関与しており、ラット同様に肝トランスポーターによる能動輸送機構の関与が示唆された。ダブルトランスフェクタントを用いた評価では、OATP1B1 及び MRP2 の代表的な基質である pravastatin においても同様の結果が報告されている [12)]。以上のように、生体内に吸収された AJM300 は主に HCA2969 に加水分解され、OATP1B1 及び OATP1B3 を介して血液中から肝細胞内に取り込まれ、MRP2 を介して肝細胞内から胆汁中に排泄されると考えられた。さらに、HCA2969 は Caco-2 細胞における膜透過性が低いことから、胆汁中に排泄された後はほとんど吸収されないと考えられる。

血漿たん白結合、CES1、CYP、UGT 及び NAT を介する薬物相互作用について検討した。また、吸収、肝臓及び腎臓におけるトランスポーターに関して、基質となる可能性、及び薬物相互作用について検討した。その結果、臨床で可能性の否定できない薬物相互作用として以下の①～③が考えられた。

①CES1 による AJM300 から HCA2969 への加水分解において、CES1 の阻害剤として報告されているバルプロ酸 [13)] 及びアルコール [14)] の併用により HCA2969 の血漿中濃度が低下し、効果が減弱する可能性は否定できない。②AJM300 が CYP3A4 の基質の代謝を時間依存的に阻害する可能性は否定できない。③HCA2969 が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることから、併用薬により薬物輸送阻害に基づく薬物相互作用を受ける可能性は否定できない。

以上、非臨床の吸収、分布、代謝、及び排泄試験の結果は、動物における AJM300 の薬物動態特性、代謝の動物種差、並びに、ヒトにおける薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用の可能性を評価するうえで適切であり、十分なものであると考える。

2.7.2.3.2　臨床試験

(1)　曝露の特性

1)　用量比例性（活性代謝物 HCA2969）

国内第 I 相試験（AJM-101）で、AJM300 の 40、80、160 及び 320 mg を空腹時に単回経口投与した際の薬物動態の用量比例性について、パワーモデルを仮定した回帰分析の結果（表 2.7.2.2-2）、血漿中 HCA2969 濃度の薬物動態パラメータについては、C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tz)}$の回帰係数の点推定値は 1 に近く、40～320 mg の範囲で用量比例性が示唆された。

国内第 I 相試験（AJM300/CP3、AJM300/CP4）で、臨床用量の 960 mg を含む 240、480 及び 960 mg を単回及び反復経口投与した際の薬物動態の用量比例性について、パワーモデルにて線形性を検討した。食後単回投与した際、HCA2969 の傾きの点推定値は C_{max} が 0.765、$AUC_{0\text{-}24}$ が 0.759 で、95%信頼区間は規定した範囲（0.7～1.3）に含まれず、線形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（表 2.7.2.2-5）。食後反復投与した際、HCA2969 の傾きの点推定値は、反復投与 6 日目の $C_{max(0\text{-}24h)}$が 0.678、$AUC_{0\text{-}24}$ が 0.678 で、用量比例性は認められなかった（表 2.7.2.2-16）。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、最高用量の 960 mg では用量に比例した増加はみられなかった。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（表 2.7.2.2-17）。

2） 蓄積性

国内第 I 相試験（AJM300/CP4）で、反復投与時の蓄積性について検討した。AJM300 240 mg、480 mg 及び 960 mg の用量を 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（図 2.7.2.2-14）。

血漿中 AJM300 及び HCA2969 の $C_{min(24h)}$（1 回目投与後 24 時間値）、$AUC_{0\text{-}24}$ について 1 日目に対する比の平均を用いて蓄積性を検討した結果、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、$AUC_{0\text{-}24}$ 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、$AUC_{0\text{-}24}$ 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 に近く、目立った蓄積性は認められなかった（表 2.7.2.2-20）。

3） 食事の影響

国内第 I 相試験（AJM-101、AJM300/CP3）で、AJM300 80 mg、240 mg、480 mg 及び 960 mg の用量で検討した結果、AJM300 及び HCA2969 は食事の影響による曝露量の低下がみられた。960 mg 食後単回投与時の空腹時単回投与時に対する比の平均について、AJM300 の C_{max} は 0.662、AUC_{inf} は 0.791 で、HCA2969 の C_{max} は 0.815、AUC_{inf} は 0.976 であった〔2.7.1.2 参照〕。

4） ヒトマスバランス

国内第 I 相試験（AJM300/CP9）で、^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与しマスバランスを検討した結果、投与後 48 時間までに 69.93%、投与後 72 時間までに 90.42%と投与後 72 時間までに放射能の大半が排泄された。投与後 168 時間における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（表 2.7.2.2-37）。赤血球への移行は少ないことが示唆された（表 2.7.2.2-38）。代謝物プロファイルを検討した結果、AJM300 の代謝物が血漿成分と強く結合することが示唆された（表 2.7.2.2-40）。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、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（表 2.7.2.2-41、表 2.7.2.2-42、表 2.7.2.2-43）。

本試験では、血漿中に放射能の残留が認められた。メタノール抽出後の血漿サンプルからの放射能抽出率は 37.5%であり（表 2.7.2.2-40）、血漿蛋白と共有結合している可能性が考えられるが、以下に列挙する点から臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

- ヒトマスバランス試験での投与後 168 時間における放射能の総回収率は 98.48%と高く（表 2.7.2.2-37）、非臨床試験においてもラットで約 91%、イヌで約 97%の排泄を確認している〔2.6.4.6.1 参照〕。非臨床試験において、特定の臓器への放射能蓄積はみられていない〔2.6.4.4.1 参照〕。

- 代謝物分析の結果、血漿蛋白と共有結合する可能性がある代謝物として、本剤の代謝物である HCA2969-gluc（アシルグルクロナイド）の関与が示唆されるが、アシルグルクロナイド自体が関与したとされる毒性に明確な証明はないことが最近報告されている[15), 16)]。一方、マウスに 600 mg/kg、ラットに 300 mg/kg を投与した時の HCA2969-gluc の血漿中の曝露量は、ヒトでの HCA2969-gluc の血漿中曝露量の 50%とほぼ同様若しくはそれ以上であることを確認している〔2.6.6.8.5 参照〕。なお、平成 24 年 8 月 16 日付け事務連絡「「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（Q&A）について」では、動物での曝露量がヒトでみられた曝露量の少なくとも 50%以上あれば、一般に、代謝物の毒性の特徴づけは十分になされていると考えられる、と記載されている。
- 非臨床の毒性試験において、本剤の作用メカニズムに基づく潜在的リスクとして生殖毒性がマウスにみられたが、がん原性試験をはじめとした毒性試験結果において明らかな毒性変化は認められず、安全性に特段の懸念はない〔2.4.4 参照〕。
- 臨床試験において、現時点で本剤の累積投与期間は最長 490 日の経験があるが、懸念すべき副作用を想起させる事象は本剤では起きていない。上市後は、おおよそ 12 週間投与（8 週～24 週）で寛解導入治療にあたり、その後は再燃するまで少なくとも 8 週間以上休薬することとなる。6 ヵ月を超える長期に渡る継続投与はしない。

5） 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 AJM300 1 回 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。なお、AJM300/CP4 試験の結果から、反復投与 6 日目における 1 回目投与時の HCA2969 の $T_{max\ (0\text{-}5h)}$ 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。

血漿中 AJM300、HCA2969、M-I 及び M-II 濃度は、いずれも潰瘍性大腸炎患者と健康成人男性とで大きな違いは認められなかった（表 2.7.2.2-53）。

（2） 薬力学的評価

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（AJM-101、AJM-102）で、AJM300 40、80、160 及び 320 mg の空腹時単回経口投与にてプラセボとの間に有意なリンパ球数の変化が確認された。また、320 mg の食後反復経口投与にて投与直前に対する投与後 2 時間のリンパ球数変化率は有意に増加した。

国内第 I 相試験（AJM300/CP3）で、AJM300 240、480 及び 960 mg を食後単回経口投与時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 群で投与後 0.5～8 時間、480 mg 群で投与後 0.25～8、15 時間、960 mg 群で投与後 1～8、15 時間で有意

な増加が認められた（図 2.7.2.2-12、表 2.7.2.2-8）。各被験者の血漿中 HCA2969 濃度とリンパ球数の変化率の散布図から、ヒステリシスカーブを検討した結果、左回りのヒステリシスカーブとなる例が比較的多く、血漿中 HCA2969 濃度上昇と共にリンパ球数が上昇し、血漿中 HCA2969 濃度低下後もリンパ球数上昇が維持される傾向が示唆された（表 2.7.2.2-9）。

国内第 I 相試験（AJM300/CP4）で、AJM300 の 240、480 及び 960 mg を 1 日 3 回食後に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た（図 2.7.2.2-15）。なお、トラフに相当する反復投与終了日翌日の 0 時間にて、リンパ球数の変化率がプラセボ群に比し有意な増加を認めたのは 960 mg 群のみであった（表 2.7.2.2-21）。960 mg を 1 日 3 回食後反復投与にて 24 時間を通して薬理作用が持続すると示唆された。リンパ球数の変化率が 0%を上回った時間とその用量反応関係を反復投与 6 日目で検討した結果、最も寄与率が高いのは対比係数（-3 1 1 1）であった（図 2.7.2.2-16）。リンパ球数の変化率が 0%を上回った時間の AUC とその用量反応関係を反復投与 6 日目で検討した結果、最も寄与率が高いのは対比係数（-5 -1 3 3）であった（図 2.7.2.2-17）。リンパ球数の変化率の最大値とその用量反応関係を反復投与 6 日目で検討した結果、最も寄与率が高いのは対比係数（-5 -1 3 3）であった（図 2.7.2.2-18）。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。

2） TQT

国内第 I 相試験（AJM300/CP6）で AJM300 480 mg 及び 960 mg の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。

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。AJM300 480 mg 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）といずれも 10 msec を下回り、AJM300 は QTcF 間隔に影響しないことが示された。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、陽性対照薬の MFLX 投与で、ΔΔQTcF 間隔の点推定値の最大値は 12.1 msec（2 時間）であった。両側 90%信頼区間の下限値の最大値は 9.2 msec（2 時間）であり、MFLX 投与後 0.5 時間から 10 時間まで両側 90%信頼区間の下限値は 5 msec 以上で推移した。このことから、陽性対照薬の MFLX は QTcF 間隔を 5 msec 以上延長させることが示された。

1 日 3 回食後反復投与において、480 mg 以上の用量で血漿中薬物濃度の上昇が頭打ちとなる傾向が示されていることから、臨床用量である 960 mg を超える用量を投与しても用量増加に伴う QT/QTc 間隔への影響は評価できないと考えられた。以下に列挙する点から、本剤の曝露上昇時において QT/QTc 間隔延長リスクが増加する可能性は低いと考える。なお、ヒトの C_{max}（841.4 ng/mL）については、国内薬物相互作用試験（1）（AJM300/CP7）の 960 mg/回（1 日 3 回）14 日間反復投与時における血漿中 AJM300 の C_{max} を用いている（表 2.7.2.2-32）。

- 非臨床において、AJM300 は 10^{-5} mol/L の濃度で hERG 電流を抑制したが（抑制率は 32.4%）、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する影響は認められなかった〔2.6.2.4.1.2 参照〕。hERG 電流を抑制した AJM300 の濃度である 10^{-5} mol/L（5,694.4 ng/mL）は、ヒトの C_{max}（841.4 ng/mL）と AJM300 のヒト血漿蛋白結合率（99.2%～99.3%）より算出されるヒトにおける遊離型 C_{max} より十分に高い濃度である。
- HCA2969 は 10^{-5} mol/L の濃度まで hERG 電流及びモルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する影響は認められなかった〔2.6.2.4.1.2 参照〕。
- AJM300M1 製剤の覚醒イヌへの経口投与において、心血管系に対して 1000 mg/kg まで影響は認められなかった〔2.6.2.4.1.2 参照〕。AJM300M1 製剤を 1000 mg/kg 投与した際の AJM300 の C_{max} は雄で 9,689 ng/mL、雌で 8,428 ng/mL（イヌ 39 週間毒性試験、初回投与時）であり〔2.6.7.3.1 参照〕、ヒトの C_{max}（841.4 ng/mL）と比較し、約 10 倍高い濃度である。
- 日本人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）において、本剤を 480、960 mg 単回経口投与した時、血漿中 AJM300 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。
- AJM300 のバイオアベイラビリティは食事摂取により低下傾向にあるが、実臨床では食後投与である。他に高曝露となる要因として考えられることは併用薬（リファンピシン等の OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤）存在下での使用であり、これまでの治験実施の経験では潰瘍性大腸炎の治療で OATP1B1/1B3 阻害薬を併用するケースは極めて少なく、注意喚起をすることにより、併用による本剤高曝露のリスクを低減できると考えられる。

（3） 薬物相互作用

in vitro にて AJM300 の血漿たん白結合、CES1、CYP、UGT 及び NAT を介する薬物相互作用について検討した。また、吸収、肝臓及び腎臓におけるトランスポーターに関して、基質となる可能性及び薬物相互作用について検討した。その結果、臨床で可能性の否定できない薬物相互作用として以下の①～③が考えられた。

①CES1 による AJM300 から HCA2969 への加水分解において、CES1 の阻害剤として報告されているバルプロ酸[13)] 及びアルコール[14)] の併用により HCA2969 の血漿中濃度が低下し、効果が減弱する可能性は否定できない。②AJM300 が CYP3A4 の基質の代謝を時間依存的に阻害する可能性は否定できない。③HCA2969 が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることから、併用薬により薬物輸送阻害に基づく薬物相互作用を受ける可能性は否定できない。

②及び③について、薬物相互作用臨床試験にて検討した。なお①について、添付文書にて該当する薬剤等の AJM300 との併用注意を設定し注意喚起を予定している。

1） AJM300 の CYP3A4 阻害作用

国内薬物相互作用試験（1）（AJM300/CP7）で、CYP3A4 の代表的な基質との薬物相互作用を検討した。典型的な CYP3A4 基質として、ミダゾラム（経口投与及び静脈内投与）、プレドニゾロン（経口投与）、アトルバスタチン（経口投与）を被相互作用薬とした。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 倍程度上昇すると推定された。AJM300 のミダゾラム経口併用投与時の CYP3A4 の阻害の強度は、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 倍程度上昇すると推定された。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）の薬物動態に影響を及ぼすと考えられた。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（表 2.7.2.2-31）。

2） OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬との薬物相互作用

国内薬物相互作用試験（2）（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（表 2.7.2.2-35）。

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（表 2.7.2.2-36）。

（4） 肝機能障害者での薬物動態

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日本人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（C_{max} 及び AUC_{0-t}）が若干小さく、遊離型 AJM300 の曝露量（$_uC_{max}$ 及び $_uAUC_{0-t}$）は、肝機能正常者と同程度であった（表 2.7.2.2-48、表 2.7.2.2-49）。HCA2969 の C_{max} は肝機能正常者と同程度、AUC_{0-t} は約 1.6 倍で、遊離型 HCA2969 の $_uC_{max}$ 及び $_uAUC_{0-t}$ は、肝機能正常者のそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.3 倍であった（表 2.7.2.2-50、表 2.7.2.2-51）。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は 2 例（アルコール性肝炎及び胆汁うっ滞型）と少数であり、薬物動態に関して明確な結論を導くことができなかった。2 例のうちアルコール性肝炎被験者における 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））。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。

2.7.2.4 特別な試験

該当試験なし。

2.7.2.5 付録

該当資料なし。

目　次

2.7.3　臨床的有効性 3
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 18
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 82
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 84
2.7.3.6　付録 85

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_{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
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	1 回目投与後 24 時間値
FAS	Full Analysis Set
HCA2969	AJM300 の活性代謝物
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PML	進行性多巣性白質脳症
PPS	Per Protocol Set
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
TNF	腫瘍壊死因子

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験

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 2.7.3.1-1 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 2.7.3.1-2 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 2.7.3.1-1 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 2.7.3.1-2　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 2.7.3.1-2　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

2.7.3.1.2　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 2.7.3.1-3 に示した。

AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 のデザインは、対面助言【[redacted]相談（オーファン以外）；受付番号[redacted]、[redacted]相談（オーファン以外）；受付番号[redacted]、[redacted]相談（オーファン以外）；受付番号[redacted]】での助言を参考に設定した。

表 2.7.3.1-3　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

(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[17]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[17]及び国内で実施された潰瘍性大腸炎治療薬の臨床試験[18]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/ET2、AJM300/ET3及びAJM300/CT2とAJM300/CT3との間で対象患者について異なる条件は、以下のとおりであった。

- AJM300/ET2、AJM300/ET3及びAJM300/CT2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（表2.7.3.1-2）。なお、試験ごとの5-ASA製剤並びに副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分又は不耐の定義を表2.7.3.1-4に示した。それぞれの試験実施時に使用可能であった経口5-ASA製剤の種類及び用量による違い並びに副腎皮質ホルモン製剤の用量及び使用期間の違いはあるものの類似した定義であった。
- AJM300/ET2及びAJM300/ET3は、年齢を20歳以上65歳未満とした。

表 2.7.3.1-4　試験ごとの 5-ASA 製剤並びに副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分又は不耐の定義

	AJM300/ET2	AJM300/ET3	AJM300/CT2	AJM300/CT3
5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）効果不十分	経口の 5-ASA 製剤を下記用量で 2 週間以上継続服用しても改善がみられない ・ メサラジン製剤：2.25 g／日 ・ SASP 製剤：3.0 g／日以上	経口の 5-ASA 製剤を下記用量で 4 週間以上用法・用量変更なく継続服用しても効果不十分（今回の活動期に経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない） ・ メサラジン製剤：4.0 g／日 ・ アサコール錠：3.6 g／日 ・ SASP 製剤：4 g／日以上	経口の 5-ASA 製剤を下記用量で 4 週間以上用量変更なく継続服用しても効果不十分（今回の活動期に経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない） ・ メサラジン製剤：4.0 g 以上／日 ・ アサコール錠：3.6 g 以上／日 ・ SASP 製剤：4.0 g 以上／日	経口の 5-ASA 製剤を下記用量で 4 週間以上用量変更なく継続服用しても効果不十分 ・ ペンタサ錠、顆粒：4.0 g 以上／日 ・ アサコール錠：3.6 g 以上／日 ・ リアルダ錠：4.8 g 以上／日 ・ SASP 製剤：4.0 g 以上／日
副腎皮質ホルモン製剤効果不十分（用量はプレドニゾロン換算量値）	経口の副腎皮質ホルモン製剤 30～40 mg／日を 2 週間以上継続服用しても改善がみられない	経口の副腎皮質ホルモン製剤 30～40 mg／日を 2 週間以上用法・用量変更なく継続服用しても効果不十分（経口の 5-ASA 製剤を併用している場合は、4 週間以上用法・用量を変更していない）	経口の副腎皮質ホルモン製剤について少なくとも以下のいずれかを満たす ・ 20～40 mg／日を 2 週間以上、用量変更なく継続服用しても効果不十分 ・ 過去 5 年以内に 20mg 以上／日で 2 週間以上、用量変更なく継続服用しても効果不十分	－
5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）不耐	副作用発現等により経口の 5-ASA 製剤の服薬困難（今回の活動期に経口の副腎皮質ホルモン製剤を服薬していない）	副作用発現等により治療に十分な量の経口の 5-ASA 製剤を服用困難で、4 週間以上用法・用量を変更していない（今回の活動期に経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない）	経口の 5-ASA 製剤に対し不耐の状態にある（今回の活動期に経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない）	副作用発現等により治療に十分な量の経口の 5-ASA 製剤（5-ASA 製剤効果不十分の項で規定した用量）を服薬できない
副腎皮質ホルモン製剤不耐	副作用発現等により経口の副腎皮質ホルモン製剤の服薬困難（2 週間は経口の 5-ASA 製剤の用法・用量を変更していない）	副作用発現等により治療に十分な量の経口副腎皮質ホルモン製剤を服用困難で、2 週間以上用法・用量を変更していない（経口の 5-ASA 製剤を併用している場合は、4 週間以上用法・用量を変更していない）	副腎皮質ホルモン製剤に対し不耐の状態にある	－

（2） 用法・用量

AJM300/ET2 での本剤の用法・用量は、480 mg を 1 日 3 回とした。AJM300/ET3、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。

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/ET3、

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〔2.7.2.2.2（4）参照〕。

（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。

（4） 評価指標

AJM300/ET2、AJM300/ET3、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[19)]（表 2.7.3.1-5）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 2.7.3.1-5　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[*4]）
	2　中等症（著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱[*5]、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[*6]	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（AJM300/ET2 では治験薬投与前及び投与後のそれぞれでもっとも活動性が高度な評価部位をスコア化した）。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（AJM300/ET2 ではこの制限は設けなかった）。AJM300/ET2 では、内視鏡所見サブスコアとした。
*4：AJM300/ET2 では、軽度の易出血性とした。
*5：AJM300/ET2 では、易出血性とした。
*6：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。

（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 2.7.3.1-6 に示した。

1） 主要評価項目

① AJM300/ET2

AJM300/ET2 では、主要評価項目を Mayo score の変化量とした。本剤の有効性を探索的に評価するため、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 を用い、病態改善効果を検討した。

② AJM300/ET3 及び AJM300/CT2

AJM300/ET3 及び 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[20),21),22)]。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。

③ AJM300/CT3

AJM300/CT3 では、主要評価項目を AJM300/ET3 及び 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[23)]、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/ET3 及び 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を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/ET3、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

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 2.7.3.1-6　主な有効性の評価項目

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
主要評価項目				
Mayo score の変化量	○	－	－	－
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*6	○	○	○	○
Partial Mayo score の推移*7	○	○	○	○
末梢血中のリンパ球数の推移	○	○	○	○
Partial Mayo score による改善率*8	－	－	○	○
Partial Mayo score による累積寛解率*9	－	－	○	○
改変版 Mayo score による寛解率①*10	－	－	○	○
改変版 Mayo score による寛解率②*11	－	－	－	○
症状寛解率*12	－	－	－	○
寛解導入治療累積完了率*13	－	－	－	○
寛解導入治療完了までの期間	－	－	－	○
Modified Mayo score による寛解率 2*14	－	－	○	－
改善率*15	○	－	－	－
寛解率*16	○	－	－	－

*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。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
*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。AJM300/ET3 での名称は「寛解率」。
*4：粘膜所見サブスコアが 1 点以下の被験者の割合。AJM300/ET2 での名称は「粘膜治癒率」。
*5：粘膜所見サブスコアが 0 点の被験者の割合。AJM300/ET3 での名称は「粘膜所見サブスコアが 0 点の被験者の割合」。
*6：AJM300/ET2 では、8 週のみを集計。
*7：AJM300/ET2 では、8 週のみを集計。
*8：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
*9：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
*10：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
*11：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
*12：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。
*13：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）
*14：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
*15：Mayo score が 3 点以上の減少した被験者の割合。
*16：Mayo score が 2 点以下かつ血便サブスコアが 0 点であり内視鏡所見サブスコアが 2 点以上の減少した被験者の割合。

（6） 投与期間

1） AJM300/ET2

AJM300/ET2 の投与期間は 8 週とした。「Committee for medicinal products for human use (CHMP)」[24)]では潰瘍性大腸炎の寛解導入試験の試験期間として 8～12 週を推奨していること及び他剤の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験を参考とした[20)]。

2） AJM300/ET3

AJM300/ET3 の投与期間は 8 週とした。「Committee for medicinal products for human use (CHMP)」[24)]では 8～12 週を推奨していること、対象が中等症及び経口の 5-ASA 製剤や経口の副腎皮質ホルモン製剤に効果不十分や不耐の治療困難な活動期の患者であること、対照薬をプラセボとすること、潰瘍性大腸炎患者対象の臨床試験では試験期間が長いほどプラセボ効果が高いことから[25)]、投与期間を 8 週とした。

3） 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。初回投与期検証期の投与期間については、「Committee for medicinal products for human use (CHMP)」[24)]で 8～12 週を推奨していること及び AJM300/CT2 は、本剤の 8 週投与により潰瘍性大腸炎患者に対する有効性が示唆された AJM300/ET3 の検証的位置付けの試験であることから 8 週とした。継続投与期については、AJM300/ET3 にて 960 mg 群で 8 週に至るまで継時的な低下傾向を示したこと、本剤と同じインテグリン阻害作用を有するベドリズマブで、投与開始からおおむね 16～24 週まで臨床的寛解率の上昇が認められており[26)]、本剤の寛解導入効果は 8 週以降に最大に達することが期待されること、本剤は寛解導入療法として臨床的寛解又は粘膜治癒達成まで投与されることを想定し 24 週とした。また、本剤の潜在的な PML 発症リスクに対し投与期間を制限することで低減を図ること、960 mg を 8 週投与による有害事象の発現時期に一定の傾向は見られなかったことから継続投与期の投与期間を 24 週とした。一方、長期間の投与による PML 発症リスク上昇が懸念されること、本剤の投与は寛解導入目的のみに限定されることから、寛解導入を達成した時点で投与を終了とすることとした。

4） 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。初回投与期検証期の投与期間については、AJM300/ET3 試験及び AJM300/CT2 試験と同様に 8 週とした。継続投与期については、AJM300/CT2 にて 960 mg 群での Partial Mayo score の推移は、8 週時も低下傾向にありプラセボ群との間に有意差は維持されたこと、8 週投与により改善効果は認められたが寛解までは至らなかった被験者に対し、8 週以降の継続投与により Partial Mayo score は継時的に低下する傾向がみられたこと、本剤と同じインテグリン阻害作用を有するベドリズマブで、投与開始からおおむね 16～24 週まで臨床的寛解率の上昇が認められており [26]、本剤の寛解導入効果は 8 週以降に最大に達することが期待されること、本剤は寛解導入療法として臨床的寛解又は粘膜治癒達成まで投与されることを想定し 24 週とした。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。

(7) 解析方法

1) AJM300/ET2

主解析の解析対象集団を PPS として、主要評価項目の Mayo score の変化量について、480 mg 群とプラセボ群それぞれで、対応のある t 検定を実施した。480 mg 群及びプラセボ群それぞれの Mayo score の変化量の母平均値をそれぞれ μ_A、μ_P として、投与群それぞれの検定仮説を以下のように設定した。

480 mg 群

帰無仮説（H_0）：$\mu_A = 0$

対立仮説（H_1）：$\mu_A \neq 0$

プラセボ群

帰無仮説（H_0）：$\mu_P = 0$

対立仮説（H_1）：$\mu_P \neq 0$

解析の結果として、480 mg 群とプラセボ群それぞれの Mayo score の変化量の要約統計量、t 統計量、検定の P 値及びその信頼区間を算出した。

8 週投与時の主な副次評価項目として、投与群別に改善率、寛解率及び Mayo score の要約統計量とその 95%信頼区間を算出した。

2) AJM300/ET3

主解析の解析対象集団を FAS として、主要評価項目の改善率【8 週】について、960 mg 群とプラセボ群の対比を、下記の割付因子を共変量としたロジスティック回帰モデルで設定し、優越性を検定した。なお、決定した主効果モデルの確認のため交互作用効果モデル（投与群と割付因子のうち適格性確認日の Mayo score のみの 2 因子交互作用項を含む）での解析も実施した。

1. 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・不耐の別
2. 適格性確認日の Mayo score（6 点以上 7 点以下、8 点以上 10 点以下）

ただし、主効果モデルの 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・不耐の別は 4 区分ではなく、5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）の効果不十分・不耐と副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の 2 区分とし、「5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）効果不十分・不耐」を基準の制約条件とした。

改善率をπ、投与群を表すダミー変数を x_1、調整する共変量を表すダミー変数を x_2 と x_3 とする。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。

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

ただし、ダミー変数は以下に示すものとした。モデルのパラメータ α、β_1、β_2、β_3 を推定しオッズ比を求めた。

x_1：プラセボの場合 x_1=0、AJM300 の場合 x_1=1

x_2：5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）効果不十分・不耐の場合 x_2=0
副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐の場合 x_2=1

x_3：適格性確認日の Mayo score が 6 点以上 7 点以下の場合 x_3=0
8 点以上 10 点以下の場合 x_3=1

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 の推移、Partial Mayo score の推移及び末梢血中のリンパ球数の推移は、評価時点ごとの要約統計量及び平均値の両側 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。Mayo score の各サブスコアの推移は、解析項目を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数とした共分散分析モデルを構成し、各投与群の最小二乗平均値、標準誤差及び両側 95%信頼区間、プラセボ群と 960 mg 群との群間差の最小二乗平均値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した。治験薬投与開始後の欠測値は、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。

3） 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 2.7.3.1-7 に示した。

表 2.7.3.1-7　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 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。

4）　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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

国内臨床試験の各試験について、試験の要約を表 2.7.3.6-1 に、主な有効性成績の一覧を表 2.7.3.6-2、表 2.7.3.6-3、表 2.7.3.6-4、表 2.7.3.6-5 に示した。

2.7.3.2.1 AJM300/ET2

活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした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である。PPS の 36 例（プラセボ群 9 例、480 mg 群 27 例）にて、主要評価項目である 8 週の Mayo score の変化量は、プラセボ群-2.6±2.8（平均値±標準偏差、以下同様）、480 mg 群-2.3±2.5 であり、いずれの投与群も 0 週に比し有意な低下が認められたが、群間の差は認められなかった。副次評価項目である 8 週の改善率、8 週の寛解率及び 8 週の Mayo score に群間の差は認められなかった〔2.7.6.11 参照〕。

2.7.3.2.2 AJM300/ET3

活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした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である。FAS の 102 例（プラセボ群 51 例、960 mg 群 51 例）にて、主要評価項目である 8 週の Mayo score による改善率は、目的変数を改善率【8 週】、説明変数を投与群、割付因子である 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・不耐の別、適格性確認日の Mayo score としたロジスティック回帰モデルとして解析した結果、投与群の Waldχ^2 の p 値は p=0.0002 と有意であり、プラセボ群に対する 960 mg 群のオッズ比の推定値は 5.35、両側 95%信頼区間は 2.23～12.82 であった。モデルを用いない Mayo score による改善率はプラセボ群 25.5%（13/51 例）、960 mg 群 62.7%（32/51 例）で、両群の差は 37.3%、両側 95%信頼区間は 18.1%～52.8%であった。主な副次評価項目である Mayo score による寛解率、粘膜寛解率、血便消失率、Mayo score の推移及び Partial Mayo score の推移について 960 mg 群はプラセボ群に対し有意な差が認められた。粘膜治癒率については、群間に有意差が認められなかった〔2.7.6.12 参照〕。

2.7.3.2.3 AJM300/CT2

活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした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である。初回投与期検証期では AJM300 960 mg を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の AJM300 の有効性について検証した。初回投与期継続期では、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、最大 24 週間経口投与した際の有効性について検討した。さらに、再投与期では初回投与期 8 週間の投与により Mayo score による改善、寛解又は粘膜治癒の基準に達した被験者に対し、本剤を再投与時の有効性を検討した。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が認められなかった（Waldχ^2 検定での p 値は p=0.1092）。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。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。初回投与期検証期の主な副次評価項目である粘膜寛解率、血便消失率及び Partial Mayo score の推移について 960 mg 群はプラセボ群に対し有意な差が認められた。Mayo score による寛解率、粘膜治癒率及び Mayo score の推移については、群間に有意差が認められなかった。初回投与期継続期の主な副次評価項目である血便消失率は 2 週を除く評価時点で、Partial Mayo score による改善率は 4 及び 24 週で、960 mg 群はプラセボ群に対し有意な差が認められた。再投与期の主な副次評価項目である血便消失率、Partial Mayo score による改善率及び Partial Mayo score による寛解率は、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、その傾向は投与回数を重ねても同様であった〔2.7.6.13 参照〕。

2.7.3.2.4　AJM300/CT3

活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした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である。初回投与期検証期では AJM300 960 mg を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の AJM300 の有効性について検証した。初回投与期継続期では、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及び 8 週投与により Mayo score による改善①の基準に達しないが継続投与を希望し治験責任医師や治験分担医師が継続可とした被験者に対し、最大 24 週間経口投与した際の有効性について検討した。さらに、再投与期では初回投与期の治験薬投与終了時点で Mayo score による改善①、粘膜所見サブスコアが 0 点（継続投与移行例については Partial Mayo score による改善、血便サブスコアが 0 点に達した場合も含む）のいずれかの基準に達した被験者に対し、本剤を再投与時の有効性を検討した。

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）。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。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。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（Mayo score による改善率、粘膜寛解率、粘膜治癒率、累積血便消失率、症状寛解率、寛解導入治療累積完了率等）は、960 mg 群がプラセボ群に対して有意に高く、主要評価項目を支持

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。本剤を再投与時の有効性について、累積血便消失率、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、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〔2.7.6.14 参照〕。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

AJM300/ET2、AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での主な選択基準を表 2.7.3.1-3 に示した。いずれの試験も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 製剤（SASP 製剤を含む）が効果不十分又は不耐の患者を対象とし、AJM300/ET2、AJM300/ET3 及び 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。

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での有効性の主たる解析対象集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.3.6-6、表 2.7.3.6-7 及び表 2.7.3.6-8 に示した。

性別及び年齢は、AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び 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/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 の間に違いはなかった。

(2) 仮登録又は本登録されなかった被験者の理由別集計

第 III 相試験（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 2.7.3.3-1 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 2.7.3.3-1　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

(3)　治験薬投与中止例

各試験での治験薬投与を中止した症例の内訳を表 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-3、表 2.7.3.3-4、表 2.7.3.3-5、表 2.7.3.3-6、表 2.7.3.3-7、表 2.7.3.3-8、表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-10 に示した。

AJM300/ET2 では、プラセボ群 4 例及び 480 mg 群 4 例の計 8 例が治験薬の投与を中止した。

中止率はプラセボ群 26.7%（4/15 例）、480 mg 群 12.9%（4/31 例）であった。中止理由は、有害事象の発現による被験者からの中止の申し出又は対象疾患の悪化により治療方法を変更する必要が生じた場合が多かった。

AJM300/ET3 では、プラセボ群 10 例及び 960 mg 群 4 例の計 14 例が治験薬の投与を中止した。

中止率はプラセボ群 19.6%（10/51 例）、960 mg 群 7.8%（4/51 例）であった。中止理由としては、対象疾患が悪化し、治療方法を変更する必要が生じた場合が多かった。

AJM300/CT2 では、初回投与期の検証期にてプラセボ群 9 例及び 960 mg 群 5 例の計 14 例が治験薬の投与を中止した。中止率はプラセボ群 15.3%（9/59 例）、960 mg 群 4.7%（5/106 例）で、中止理由はプラセボ群では有効性の欠如（8/9 例）、960 mg 群では有害事象（3/5 例）が多かった。初回投与期の継続期にてプラセボ群 11 例及び 960 mg 群 26 例の計 37 例が治験薬の投与を中止した。中止率はプラセボ群 64.7%（11/17 例）、960 mg 群 83.9%（26/31 例）で、中止理由は症状改善が多く、プラセボ群で 9/11 例、960 mg 群で 23/26 例であった。

再投与期 1 回目の 8 週投与期にて、3 例が治験薬の投与を中止した。中止率は 6.0%（3/50 例）で、中止理由は有害事象が 2.0%（1/50 例）及び有効性の欠如が 4.0%（2/50 例）であった。再投与期 1 回目の継続期にて、7 例が治験薬の投与を中止した。中止率は 53.8%（7/13 例）で、中止理由は症状改善が 46.2%（6/13 例）及び有効性の欠如が 7.7%（1/13 例）であった。

再投与期 2 回目の 8 週投与期にて、1 例が治験薬の投与を中止した。中止率は 5.0%（1/20 例）で、中止理由は治験実施計画書からの逸脱であった。再投与期 2 回目の継続期にて、2 例が治験薬の投与を中止した。中止率は 40.0%（2/5 例）で、中止理由は症状改善及びその他が各 20.0%（1/5 例）であった。

再投与期 3 回目の 8 週投与期にて、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。再投与期 3 回目の継続期にて、3 例が治験薬の投与を中止した。中止率は 100.0%（3/3 例）で、中止理由はいずれも症状改善であった。

再投与期 4 回目の 8 週投与期にて、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。再投与期 4 回目の継続期にて、1 例が治験薬の投与を中止した。中止率は 100.0%（1/1 例）で、中止理由は症状改善であった。

AJM300/CT3 では、初回投与期の検証期にてプラセボ群 16 例及び 960 mg 群 11 例の計 27 例が治験薬の投与を中止した。中止率はプラセボ群 15.8%（16/101 例）、960 mg 群 10.8%（11/102 例）で、中止理由はいずれの群も有効性の欠如が多く、それぞれプラセボ群 12 例、960 mg 群 9 例であった。初回投与期の継続期にて、プラセボ群 47 例及び 960 mg 群 50 例の計 97 例が治験薬の投与を中止した。中止率はプラセボ群 94.0%（47/50 例）、960 mg 群 96.2%（50/52 例）で、中止理由はプラセボ群で有効性の欠如（26/47 例）、症状改善（20/47 例）が多く、960 mg 群で症状改善（33/50 例）、有効性の欠如（13/50 例）が多かった。

再投与期 1 回目の 8 週投与期にて、3 例が治験薬の投与を中止した。中止率は 8.1%（3/37 例）で、中止理由は有害事象、白血球数減少及びその他がそれぞれ 1 例であった。再投与期 1 回目の継続期にて、5 例が治験薬の投与を中止した。中止率は 55.6%（5/9 例）で、中止理由は症状改善が 2 例、登録後不適格判明、有効性の欠如及びその他がそれぞれ 1 例であった。

再投与期 2 回目の 8 週投与期にて、1 例が治験薬の投与を中止した。中止率は 11.1%（1/9 例）で、中止理由は有効性の欠如が 1 例であった。再投与期 2 回目の継続期にて、3 例が治験薬の投与を中止した。中止率は 75.0%（3/4 例）で、中止理由は有効性の欠如が 2 例及び症状改善が 1 例であった。

表 2.7.3.3-2　治験薬投与を中止した症例の内訳（AJM300/ET2）

投与群	プラセボ群	480 mg 群
解析対象症例数	15	31
中止例数	4(26.7)	4(12.9)
①転居・転医等、被験者の都合により被験者からの中止の申し出があった場合	0	1(3.2)
②有害事象の発現により被験者からの中止の申し出があった場合	2(13.3)	0
⑤対象疾患が悪化し、治療方法を変更する必要が生じた場合	1(6.7)	3(9.7)
⑦白血球数が 3000/μL 以下になった場合	1(6.7)	0

例数　（%）
Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 10.1-1

表 2.7.3.3-3　治験薬投与を中止した症例の内訳（AJM300/ET3）

投与群		プラセボ群		960 mg 群		全体	
解析対象症例数		51		51		102	
中止	なし	41	(80.4)	47	(92.2)	88	(86.3)
	あり	10	(19.6)	4	(7.8)	14	(13.7)
中止理由 [1)]	1	1	(2.0)	1	(2.0)	2	(2.0)
	2	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	3	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
	4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	5	8	(15.7)	1	(2.0)	9	(8.8)
	6	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	7	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	8	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	9	0	(0.0)	2	(3.9)	2	(2.0)

例数（%）
1) 中止理由は以下の通り
1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 対象疾患が悪化し、治療方法を変更する必要が生じた場合
6. 神経症状（運動麻痺、視覚障害、失語、認知症症状、顔面神経麻痺等）が発現した場合
7. 白血球数が 3000/μL 以下になった場合
8. 治験全体が中止された場合
9. 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（被験者からの中止の申し出はないが、被験者との連絡が不可能になった場合も含む）
Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 10.1-2

表 2.7.3.3-4　初回投与期検証期での治験薬投与を中止した症例の内訳（AJM300/CT2）

投与群		プラセボ群	960 mg 群	全体
解析対象症例数		59	106	165
中止	なし	50(84.7)	101(95.3)	151(91.5)
	あり	9(15.3)	5(4.7)	14(8.5)
中止理由 [1)]	2	1(1.7)	1(0.9)	2(1.2)
	3	0(0.0)	3(2.8)	3(1.8)
	4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	5	8(13.6)	1(0.9)	9(5.5)
	6	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	7	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	8	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	9	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	10	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	11	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
1) 中止理由は以下の通り
2. WITHDRAWAL BY SUBJECT
3. ADVERSE EVENT
4. PROTOCOL DEVIATION
5. LACK OF EFFICACY
6. STUDY TERMINATED BY SPONSOR
7. LOST TO FOLLOW-UP
8. PML ONSET
9. WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED
10. RECOVERY
11. OTHER
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 10.1-1

表 2.7.3.3-5　初回投与期継続期での治験薬投与を中止した症例の内訳（AJM300/CT2）

投与群		プラセボ群	960 mg 群	全体
解析対象症例数		17	31	48
中止	なし	6(35.3)	5(16.1)	11(22.9)
	あり	11(64.7)	26(83.9)	37(77.1)
中止区分	RECOVERY による中止	9(52.9)	23(74.2)	32(66.7)
	RECOVERY 以外の理由による中止	2(11.8)	3(9.7)	5(10.4)
中止理由 [1)]	2	1(5.9)	1(3.2)	2(4.2)
	3	1(5.9)	0(0.0)	1(2.1)
	4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	5	0(0.0)	2(6.5)	2(4.2)
	6	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	7	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	8	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	9	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	10	9(52.9)	23(74.2)	32(66.7)
	11	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数　（%）
1) 中止理由は以下の通り
2. WITHDRAWAL BY SUBJECT
3. ADVERSE EVENT
4. PROTOCOL DEVIATION
5. LACK OF EFFICACY
6. STUDY TERMINATED BY SPONSOR
7. LOST TO FOLLOW-UP
8. PML ONSET
9. WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED
10. RECOVERY
11. OTHER
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 10.1-2

表 2.7.3.3-6　再投与期での治験薬投与を中止した症例の内訳（AJM300/CT2）

再投与期		1 回目 8 週投与期	1 回目 継続期	2 回目 8 週投与期	2 回目 継続期	3 回目 8 週投与期	3 回目 継続期	4 回目 8 週投与期	4 回目 継続期
解析対象症例数		50	13	20	5	6	3	1	1
中止	なし	47 (94.0)	6 (46.2)	19 (95.0)	3 (60.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
	あり	3 (6.0)	7 (53.8)	1 (5.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
中止区分	RECOVERY による中止	—	6 (46.2)	—	1 (20.0)	—	3 (100.0)	—	1 (100.0)
	RECOVERY 以外の理由による中止	—	1 (7.7)	—	1 (20.0)	—	0 (0.0)	—	0 (0.0)
中止理由 [1)]	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	2 (4.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	10	0 (0.0)	6 (46.2)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	11	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）
1) 中止理由は以下の通り
2. WITHDRAWAL BY SUBJECT
3. ADVERSE EVENT
4. PROTOCOL DEVIATION
5. LACK OF EFFICACY
6. STUDY TERMINATED BY SPONSOR
7. LOST TO FOLLOW-UP
8. PML ONSET
9. WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED
10. RECOVERY
11. OTHER
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.3-1

表 2.7.3.3-7　初回投与期検証期での治験薬投与を中止した症例の内訳（AJM300/CT3）

投与群		プラセボ群	960 mg 群	全体
対象症例数 [1)]		101	102	203
中止	なし	85 (84.2)	91 (89.2)	176 (86.7)
	あり	16 (15.8)	11 (10.8)	27 (13.3)
中止理由 [2)]	2	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	3	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	12 (11.9)	9 (8.8)	21 (10.3)
	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	11	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）
1) 検証期治験薬投与例
2) 中止理由は以下の通り
2. WITHDRAWAL BY SUBJECT
3. ADVERSE EVENT
4. PROTOCOL DEVIATION
5. LACK OF EFFICACY
6. STUDY TERMINATED BY SPONSOR
7. LOST TO FOLLOW-UP
8. PML ONSET
9. WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED
10. RECOVERY
11. PREGNANCY
12. OTHER
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 10.1-2

表 2.7.3.3-8　初回投与期継続期での治験薬投与を中止した症例の内訳（AJM300/CT3）

投与群		プラセボ群	960 mg 群	全体
対象症例数 [1]		50	52	102
中止	なし	3 (6.0)	2 (3.8)	5 (4.9)
	あり	47 (94.0)	50 (96.2)	97 (95.1)
中止理由 [2]	2	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	26 (52.0)	13 (25.0)	39 (38.2)
	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	10	20 (40.0)	33 (63.5)	53 (52.0)
	11	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	1 (2.0)	2 (3.8)	3 (2.9)

例数（%）
1) 継続期治験薬投与例
2) 中止理由は以下の通り
2. WITHDRAWAL BY SUBJECT
3. ADVERSE EVENT
4. PROTOCOL DEVIATION
5. LACK OF EFFICACY
6. STUDY TERMINATED BY SPONSOR
7. LOST TO FOLLOW-UP
8. PML ONSET
9. WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED
10. RECOVERY
11. PREGNANCY
12. OTHER
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 10.1-3

表 2.7.3.3-9　再投与期 8 週投与期での治験薬投与を中止した症例の内訳（AJM300/CT3）

		再投与期 1 回目	再投与期 2 回目
対象症例数 [1]		37	9
中止	なし	34 (91.9)	8 (88.9)
	あり	3 (8.1)	1 (11.1)
中止理由 [2]	2	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	1 (2.7)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	1 (11.1)
	6	0 (0.0)	0 (0.0)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8	0 (0.0)	0 (0.0)
	9	1 (2.7)	0 (0.0)
	10	0 (0.0)	0 (0.0)
	11	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	1 (2.7)	0 (0.0)

例数（%）
1) 8 週投与期治験薬投与例
2) 中止理由は以下の通り
2. WITHDRAWAL BY SUBJECT
3. ADVERSE EVENT
4. PROTOCOL DEVIATION
5. LACK OF EFFICACY
6. STUDY TERMINATED BY SPONSOR
7. LOST TO FOLLOW-UP
8. PML ONSET
9. WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED
10. RECOVERY
11. PREGNANCY
12. OTHER
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 10.1-4

表 2.7.3.3-10　再投与期継続期での治験薬投与を中止した症例の内訳（AJM300/CT3）

		再投与期 1 回目	再投与期 2 回目
対象症例数 1)		9	4
中止	なし	4 (44.4)	1 (25.0)
	あり	5 (55.6)	3 (75.0)
中止理由 2)	2	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	1 (11.1)	0 (0.0)
	5	1 (11.1)	2 (50.0)
	6	0 (0.0)	0 (0.0)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8	0 (0.0)	0 (0.0)
	9	0 (0.0)	0 (0.0)
	10	2 (22.2)	1 (25.0)
	11	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	1 (11.1)	0 (0.0)

例数（%）
1) 継続期治験薬投与例
2) 中止理由は以下の通り
2. WITHDRAWAL BY SUBJECT
3. ADVERSE EVENT
4. PROTOCOL DEVIATION
5. LACK OF EFFICACY
6. STUDY TERMINATED BY SPONSOR
7. LOST TO FOLLOW-UP
8. PML ONSET
9. WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED
10. RECOVERY
11. PREGNANCY
12. OTHER
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 10.1-5

（4）　市販後に使用が予想される患者集団との差異

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。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

8 週投与時の有効性は、本剤の用量を 960 mg にて実施した AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 の主要評価項目及びこれらの試験に共通で設定した 8 週投与時の副次評価項目から検討した。また、AJM300/CT3 で設定した他の副次評価項目についても検討した。

本剤を 8 週を超えて最大 24 週投与した継続投与時の有効性及び再投与時の有効性は、主に AJM300/CT3 で設定した副次評価項目から検討し、AJM300/CT2 で設定した副次評価項目のうち評価項目及びその解析方法が AJM300/CT3 と同じであった評価項目についても検討した。なお、本

剤の用量を 480 mg にて実施した AJM300/ET2 の試験結果は、用量設定根拠として推奨用法・用量に関する臨床情報の解析（2.7.3.4）に示した。

2.7.3.3.2.1　8 週投与時の有効性

（1）　Mayo score による改善率①

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での Mayo score による改善率①について、解析対象を 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解析結果をそれぞれ表 2.7.3.3-11、表 2.7.3.3-12、表 2.7.3.3-13 に示した。Mayo score による改善率①は AJM300/CT3 での主要評価項目で、AJM300/CT3 のみで設定された評価項目であり、AJM300/ET3 及び AJM300/CT2 についてはそれぞれの被験者データを用いて解析した。なお、Mayo score による改善率①は、割付因子で調整しない解析とした。

1）　FAS の全症例での解析

AJM300/ET3 での 8 週の Mayo score による改善率①は、プラセボ群 21.6%（11/51 例）、960 mg 群 51.0%（26/51 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 29.4%（10.8%～45.4%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT2 での 8 週の Mayo score による改善率①は、プラセボ群 30.5%（18/59 例）、960 mg 群 49.1%（52/106 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 18.5%（2.8%～32.4%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT3 での 8 週の Mayo score による改善率①は、プラセボ群 20.8%（21/101 例）、960 mg 群 45.1%（46/102 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 24.3%（11.4%～36.1%）で、両群間に有意差が認められた。

2）　5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）効果不十分例での解析

AJM300/ET3 での 8 週の Mayo score による改善率①は、プラセボ群 21.7%（10/46 例）、960 mg 群 47.8%（22/46 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 26.1%（6.6%～43.0%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT2 での 8 週の Mayo score による改善率①は、プラセボ群 25.5%（13/51 例）、960 mg 群 53.3%（49/92 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 27.8%（11.0%～41.8%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT3 での 8 週の Mayo score による改善率①は、プラセボ群 20.4%（19/93 例）、960 mg 群 47.4%（45/95 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 26.9%（13.5%～39.1%）で、両群間に有意差が認められた。

3）　5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）効果不十分又は不耐例での解析

AJM300/ET3 での 8 週の Mayo score による改善率①は、プラセボ群 23.4%（11/47 例）、960 mg 群 50.0%（24/48 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 26.6%（7.2%～43.4%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT2 での 8 週の Mayo score による改善率①は、プラセボ群 29.1%（16/55 例）、960 mg 群 52.6%（50/95 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 23.5%（7.1%～37.7%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT3 での 8 週の Mayo score による改善率①は、プラセボ群 20.8%（21/101 例）、960 mg 群 45.1%（46/102 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 24.3%（11.4%～36.1%）で、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-11　AJM300/CT3 試験「Mayo score による改善率①」の定義に基づいた解析結果の比較（FAS 全例）

試験名	投与群	解析対象例数	改善症例	改善率（%）	95%信頼区間	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
AJM300/ET3	プラセボ群	51	11	21.6	12.5～34.6	-	-	-	-
	960 mg群	51	26	51.0	37.7～64.1	29.4	10.8～45.4	9.54	p=0.0020
AJM300/CT2	プラセボ群	59	18	30.5	20.3～43.1	-	-	-	-
	960 mg群	106	52	49.1	39.7～58.4	18.5	2.8～32.4	5.34	p=0.0209
AJM300/CT3	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

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

表 2.7.3.3-12　AJM300/CT3 試験「Mayo score による改善率①」の定義に基づいた解析結果の比較（5-ASA 製剤効果不十分例）

試験名	投与群	解析対象例数	改善症例	改善率（%）	95%信頼区間	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
AJM300/ET3	プラセボ群	46	10	21.7	12.3～35.6	-	-	-	-
	960 mg群	46	22	47.8	34.1～61.9	26.1	6.6～43.0	6.90	p=0.0086
AJM300/CT2	プラセボ群	51	13	25.5	15.5～38.9	-	-	-	-
	960 mg群	92	49	53.3	43.1～63.1	27.8	11.0～41.8	10.30	p=0.0013
AJM300/CT3	プラセボ群	93	19	20.4	13.5～29.7	-	-	-	-
	960 mg群	95	45	47.4	37.6～57.3	26.9	13.5～39.1	15.19	p<0.0001

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

表 2.7.3.3-13　AJM300/CT3 試験「Mayo score による改善率①」の定義に基づいた解析結果の比較（5-ASA 製剤効果不十分又は不耐例）

試験名	投与群	解析対象例数	改善症例	改善率（%）	95%信頼区間	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
AJM300/ET3	プラセボ群	47	11	23.4	13.6～37.2	-	-	-	-
	960 mg群	48	24	50.0	36.4～63.6	26.6	7.2～43.4	7.22	p=0.0072
AJM300/CT2	プラセボ群	55	16	29.1	18.8～42.1	-	-	-	-
	960 mg群	95	50	52.6	42.7～62.4	23.5	7.1～37.7	7.83	p=0.0051
AJM300/CT3	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

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

（2） Mayo score による改善率

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での Mayo score による改善率をそれぞれ表 2.7.3.3-14、表 2.7.3.3-15、表 2.7.3.3-16 に示した。Mayo score による改善率は、AJM300/ET3 及び AJM300/CT2 の主要評価項目であった。

AJM300/ET3 での 8 週の Mayo score による改善率は、プラセボ群 25.5%（13/51 例）、960 mg 群 62.7%（32/51 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 37.3%（18.1%～52.8%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT2 での 8 週の 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）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 12.2%（-3.5%～27.3%）で、両群間に有意差は認められなかった。

AJM300/CT3 での 8 週の Mayo score による改善率は、プラセボ群 23.8%（24/101 例）、960 mg 群 52.0%（53/102 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 28.2%（14.9～40.1%）で、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-14　Mayo score による改善率（AJM300/ET3）（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
プラセボ群	51	13	25.5	15.5～38.9	-	-
960 mg群	51	32	62.7	49.0～74.7	37.3	18.1～52.8

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-2

表 2.7.3.3-15　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

表 2.7.3.3-16　Mayo score による改善率（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	改善症例	改善率（%）	95%信頼区間	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	24	23.8	16.5～32.9	-	-	-	-
	960 mg群	102	53	52.0	42.4～61.4	28.2	14.9～40.1	17.14	p<0.0001
24週	プラセボ群	101	31	30.7	22.5～40.3	-	-	-	-
	960 mg群	102	61	59.8	50.1～68.8	29.1	15.5～41.2	17.35	p<0.0001

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-3

(3)　Mayo score による寛解率

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での Mayo score による寛解率をそれぞれ表 2.7.3.3-17、表 2.7.3.3-18、表 2.7.3.3-19 に示した。

AJM300/ET3 での 8 週の Mayo score による寛解率は、プラセボ群 3.9%（2/51 例）、960 mg 群 23.5%（12/51 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 19.6%（6.3%～33.1%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT2 での 8 週の Mayo score による寛解率は、プラセボ群 20.3%（12/59 例）、960 mg 群 28.3%（30/106 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 8.0%（-6.2%～20.4%）であり、両群間に有意差は認められなかった。

AJM300/CT3 での 8 週の Mayo score による寛解率は、プラセボ群 13.9%（14/101 例）、960 mg 群 22.5%（23/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 8.7%（-2.0～19.2%）であり、両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-17　Mayo score による寛解率（AJM300/ET3）（FAS）

投与群	解析対象例数	寛解症例	寛解率（%）	95%信頼区間	寛解率の差	差の95%信頼区間
プラセボ群	51	2	3.9	1.1～13.2	-	-
960 mg群	51	12	23.5	14.0～36.8	19.6	6.3～33.1

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-3

表 2.7.3.3-18　Mayo score による寛解率（AJM300/CT2）（FAS）

投与群	解析対象例数	寛解例	寛解率（%）	95%信頼区間	寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量*1	p値*1	p値*2
プラセボ群	59	12	20.3	12.0～32.3	-	-	-	-	-
960 mg群	106	30	28.3	20.6～37.5	8.0	-6.2～20.4	1.27	p=0.2604	p=0.3513

*1：χ^2 検定、*2：Fisher の正確検定

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-7

表 2.7.3.3-19　Mayo score による寛解率（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	寛解症例	寛解率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	14	13.9	8.4～21.9	-	-	-	-
	960 mg群	102	23	22.5	15.5～31.6	8.7	-2.0～19.2	2.57	p=0.1089
24週	プラセボ群	101	19	18.8	12.4～27.5	-	-	-	-
	960 mg群	102	31	30.4	22.3～39.9	11.6	-0.3～23.1	3.67	p=0.0555

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-5

（4）　粘膜寛解率

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での Mayo score による粘膜寛解率をそれぞれ表 2.7.3.3-20、表 2.7.3.3-21、表 2.7.3.3-22 に示した。

AJM300/ET3 での 8 週の粘膜寛解率は、プラセボ群 29.4%（15/51 例）、960 mg 群 58.8%（30/51 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 29.4%（10.1%～45.8%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT2 での 8 週の粘膜寛解率は、プラセボ群 33.9%（20/59 例）、960 mg 群 50.9%（54/106 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 17.0%（1.2%～31.3%）であり、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT3 での 8 週の粘膜寛解率は、プラセボ群 26.7%（27/101 例）、960 mg 群 54.9%（56/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 28.2%（14.7%～40.2%）であり、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-20　粘膜寛解率（AJM300/ET3）（FAS）

投与群	解析対象例数	粘膜寛解症例	粘膜寛解率（%）	95%信頼区間	粘膜寛解率の差	差の95%信頼区間
プラセボ群	51	15	29.4	18.7～43.0	-	-
960 mg群	51	30	58.8	45.2～71.2	29.4	10.1～45.8

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-6

表 2.7.3.3-21　粘膜寛解率（AJM300/CT2）（FAS）

投与群	解析対象例数	粘膜寛解例	粘膜寛解率（%）	95%信頼区間	粘膜寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量*1	p値*1
プラセボ群	59	20	33.9	23.1～46.6	-	-	-	-
960 mg群	106	54	50.9	41.6～60.3	17.0	1.2～31.3	4.45	p=0.0349

*1：χ^2 検定
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-8

表 2.7.3.3-22　粘膜寛解率（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	粘膜寛解症例	粘膜寛解率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						粘膜寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	27	26.7	19.1～36.1	-	-	-	-
	960 mg群	102	56	54.9	45.2～64.2	28.2	14.7～40.2	16.66	p<0.0001
24週	プラセボ群	101	28	27.7	19.9～37.1	-	-	-	-
	960 mg群	102	56	54.9	45.2～64.2	27.2	13.7～39.3	15.45	p<0.0001

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-13

（5）　粘膜治癒率

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での粘膜治癒率をそれぞれ表 2.7.3.3-23、表 2.7.3.3-24、表 2.7.3.3-25 に示した。

AJM300/ET3 での 8 週の粘膜治癒率は、プラセボ群 5.9%（3/51 例）、960 mg 群 15.7%（8/51 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 9.8%（-2.7%～22.7%）で、両群間に有意差は認められなかった。

AJM300/CT2 での 8 週の粘膜治癒率は、プラセボ群 11.9%（7/59 例）、960 mg 群 13.2%（14/106 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 1.3%（-10.5%～11.1%）であり、両群間に有意差は認められなかった。

AJM300/CT3 での 8 週の粘膜治癒率は、プラセボ群 3.0%（3/101 例）、960 mg 群 13.7%（14/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 10.8%（3.1%～19.0%）であり、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-23　粘膜治癒率（AJM300/ET3）（FAS）

投与群	解析対象例数	粘膜所見サブスコア0点症例	0点の割合（%）	95%信頼区間	0点の割合の差	差の95%信頼区間
プラセボ群	51	3	5.9	2.0～15.9	-	-
960 mg群	51	8	15.7	8.2～28.0	9.8	-2.7～22.7

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-7

表 2.7.3.3-24　粘膜治癒率（AJM300/CT2）（FAS）

投与群	解析対象例数	粘膜治癒例	粘膜治癒率（%）	95%信頼区間	粘膜治癒率の差	差の95%信頼区間	統計量*1	p値*1	p値*2
プラセボ群	59	7	11.9	5.9～22.5	-	-	-	-	-
960 mg群	106	14	13.2	8.0～21.0	1.3	-10.5～11.1	0.06	p=0.8040	p=1.0000

*1：χ^2 検定、*2：Fisher の正確検定
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-9

表 2.7.3.3-25　粘膜治癒率（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	粘膜治癒症例	粘膜治癒率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						粘膜治癒率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	3	3.0	1.0～8.4	-	-	-	-
	960 mg群	102	14	13.7	8.4～21.7	10.8	3.1～19.0	7.65	p=0.0057
24週	プラセボ群	101	7	6.9	3.4～13.6	-	-	-	-
	960 mg群	102	16	15.7	9.9～24.0	8.8	-0.1～17.8	3.87	p=0.0491

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-15

（6）　血便消失率

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での血便消失率をそれぞれ表 2.7.3.3-26、表 2.7.3.3-27、表 2.7.3.3-28 に示した。

AJM300/ET3 での 8 週の血便消失率は、プラセボ群 19.6%（10/51 例）、960 mg 群 49.0%（25/51 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 29.4%（11.0%～45.2%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT2 での 8 週の血便消失率は、プラセボ群 37.3%（22/59 例）、960 mg 群 59.4%（63/106 例）であり、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 22.1%（6.2%～36.4%）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT3 での 8 週の血便消失率は、プラセボ群 24.8%（25/101 例）、960 mg 群 44.1%（45/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 19.4%（6.3%～31.5%）であり、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-26　血便消失率（AJM300/ET3）（FAS）

投与群	解析対象例数	血便消失症例	血便消失率（%）	95%信頼区間	血便消失率の差	差の95%信頼区間
プラセボ群	51	10	19.6	11.0～32.5	-	-
960 mg群	51	25	49.0	35.9～62.3	29.4	11.0～45.2

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-24

表 2.7.3.3-27　血便消失率（AJM300/CT2）（FAS）

投与群	解析対象例数	血便消失例	血便消失率（%）	95%信頼区間	血便消失率の差	差の95%信頼区間	統計量[*1]	p値[*1]	p値[*2]
プラセボ群	59	22	37.3	26.1～50.0	-	-	-	-	-
960 mg群	106	63	59.4	49.9～68.3	22.1	6.2～36.4	7.44	p=0.0064	p=0.0091

*1：χ^2検定、*2：Fisher の正確検定

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-10

表 2.7.3.3-28　血便消失率（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	血便消失症例	血便消失率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						血便消失率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
2週	プラセボ群	101	7	6.9	3.4～13.6	-	-	-	-
	960 mg群	102	14	13.7	8.4～21.7	6.8	-1.8～15.5	2.53	p=0.1120
4週	プラセボ群	101	12	11.9	6.9～19.6	-	-	-	-
	960 mg群	102	35	34.3	25.8～43.9	22.4	10.9～33.3	14.35	p=0.0002
8週	プラセボ群	101	25	24.8	17.4～34.0	-	-	-	-
	960 mg群	102	45	44.1	34.9～53.8	19.4	6.3～31.5	8.42	p=0.0037
12週	プラセボ群	101	23	22.8	15.7～31.9	-	-	-	-
	960 mg群	102	53	52.0	42.4～61.4	29.2	16.0～41.0	18.46	p<0.0001
16週	プラセボ群	101	26	25.7	18.2～35.0	-	-	-	-
	960 mg群	102	53	52.0	42.4～61.4	26.2	12.9～38.3	14.67	p=0.0001
20週	プラセボ群	101	26	25.7	18.2～35.0	-	-	-	-
	960 mg群	102	53	52.0	42.4～61.4	26.2	12.9～38.3	14.67	p=0.0001
24週	プラセボ群	101	27	26.7	19.1～36.1	-	-	-	-
	960 mg群	102	54	52.9	43.3～62.3	26.2	12.8～38.3	14.54	p=0.0001

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-17

（7）　Mayo score の推移

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での Mayo score の推移をそれぞれ表 2.7.3.3-29、表 2.7.3.3-30、表 2.7.3.3-31 に示した。

AJM300/ET3 での Mayo score の推移は、プラセボ群で 0 週 7.7±1.2（平均値±標準偏差、以下同様）、8 週 6.1±2.4、960 mg 群で 0 週 7.8±1.2、8 週 4.0±2.4 であった。8 週における 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は-2.14（-3.15～-1.13）で、両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT2 での Mayo score の推移は、プラセボ群で 0 週 7.9±1.4、8 週 5.0±2.9、960 mg 群で 0 週 7.7±1.2、8 週 4.2±2.7 であった。8 週における 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は-0.72（-1.64～0.21）で、両群間に有意差は認められなかった。

AJM300/CT3 での Mayo score の推移は、プラセボ群で 0 週 7.9±1.3、8 週 6.6±2.7、960 mg 群で 0 週 7.7±1.4、8 週 5.0±2.9 であった。8 週における 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は-1.65（-2.44～-0.87）で、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-29　Mayo score の推移（AJM300/ET3）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群
0週	例数	51	51
	平均値	7.7	7.8
	標準偏差	1.2	1.2
	下側95%信頼区間	7.4	7.5
	上側95%信頼区間	8.1	8.1
8週	例数	44	47
	平均値	6.1	4.0
	標準偏差	2.4	2.4
	下側95%信頼区間	5.4	3.3
	上側95%信頼区間	6.9	4.7

960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間		
評価時期	平均値	95%信頼区間
8週	-2.14	-3.15～-1.13

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-4

表 2.7.3.3-30　Mayo score の推移（AJM300/CT2）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群
0週	例数	59	106
	平均値	7.9	7.7
	標準偏差	1.4	1.2
	下側95%信頼区間	7.5	7.5
	上側95%信頼区間	8.3	8.0
8週	例数	51	102
	平均値	5.0	4.2
	標準偏差	2.9	2.7
	下側95%信頼区間	4.1	3.7
	上側95%信頼区間	5.8	4.8

960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間			t検定
評価時期	平均値	95%信頼区間	p値
8週	-0.72	-1.64～0.21	p=0.1297

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-14

表 2.7.3.3-31　Mayo score の推移（AJM300/CT3）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群
0週	例数	101	102
	平均値	7.9	7.7
	標準偏差	1.3	1.4
	下側95%信頼区間	7.6	7.5
	上側95%信頼区間	8.1	8.0
8週	例数	101	101
	平均値	6.6	5.0
	標準偏差	2.7	2.9
	下側95%信頼区間	6.1	4.4
	上側95%信頼区間	7.2	5.5
24週	例数	101	102
	平均値	6.4	4.8
	標準偏差	3.0	3.1
	下側95%信頼区間	5.8	4.2
	上側95%信頼区間	7.0	5.4

プラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間			t検定
評価時期	平均値	95%信頼区間	p値
8週	-1.65	-2.44～-0.87	p<0.0001
24週	-1.62	-2.47～-0.77	p=0.0002

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-7

（8） Mayo score の各サブスコアの推移

1） 排便回数サブスコア

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での排便回数サブスコアの推移をそれぞれ表 2.7.3.3-32、表 2.7.3.3-33、表 2.7.3.3-34 に示した。

AJM300/ET3 での排便回数サブスコアについて、目的変数を 8 週の Mayo score の排便回数サブスコア、説明変数を投与群、共変量を割付因子、0 週の Mayo score の排便回数サブスコアとした共分散分析モデルで、群間の p 値は p<0.0001 と有意差が認められた。

AJM300/CT2 での排便回数サブスコアについて、評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週で-0.28（-0.59～0.03）、4 週で-0.19（-0.51～0.13）及び 8 週で-0.15（-0.48～0.17）であり、両群間に有意差は認められなかった。

AJM300/CT3 での排便回数サブスコアについて、評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週-0.34（-0.62～-0.06）、4 週-0.51（-0.78～-0.23）及び 8 週-0.45（-0.73～-0.16）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 2.7.3.3-32　排便回数サブスコアの推移（AJM300/ET3）（FAS）

［固定効果の検定］

要因名	分子自由度	分母自由度	F 値	p 値
投与群	1	95	17.68	p<0.0001
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・不耐の別	3	95	1.08	p=0.3610
適格性確認日の Mayo score	1	95	0.03	p=0.8589
0 週の排便回数サブスコア	1	95	19.28	p<0.0001

［各投与群の最小二乗平均値］

投与群	推定値	標準誤差	両側 95%信頼区間
プラセボ群	1.6433	0.2191	1.2083～2.0784
960 mg 群	0.9484	0.2164	0.5188～1.3781

［最小二乗平均の投与群間差］

比較	推定値	標準誤差	両側 95%信頼区間
960 mg 群 vs プラセボ群	-0.6949	0.1653	-1.0230～-0.3669

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.2.21-1

表 2.7.3.3-33　排便回数サブスコアの推移（AJM300/CT2）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg 群
0 週時	例数	59	106
	平均値	2.1	2.1
	標準偏差	0.9	0.9
	下側 95%信頼区間	1.8	1.9
	上側 95%信頼区間	2.3	2.3
2 週時	例数	59	105
	平均値	1.9	1.7
	標準偏差	1.0	0.9
	下側 95%信頼区間	1.7	1.5
	上側 95%信頼区間	2.2	1.8
4 週時	例数	59	106
	平均値	1.7	1.5
	標準偏差	1.0	1.0
	下側 95%信頼区間	1.4	1.3
	上側 95%信頼区間	1.9	1.7
8 週時	例数	59	106
	平均値	1.4	1.3
	標準偏差	1.1	1.0
	下側 95%信頼区間	1.1	1.1
	上側 95%信頼区間	1.7	1.5

960 mg 群とプラセボ群の平均値の差及び 95%信頼区間			t 検定
評価時期	平均値	95%信頼区間	p 値
2 週	-0.28	-0.59～0.03	p=0.0751
4 週	-0.19	-0.51～0.13	p=0.2406
8 週	-0.15	-0.48～0.17	p=0.3631

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-22

表 2.7.3.3-34　排便回数サブスコアの推移（AJM300/CT3）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群	960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間		t検定	
				平均値	95%信頼区間	t統計量	p値
0週	例数	101	102	-0.07	-0.33～0.19	-0.52	p=0.6023
	平均値	2.1	2.0				
	標準偏差	0.9	1.0				
	下側95%信頼区間	1.9	1.8				
	上側95%信頼区間	2.3	2.2				
2週	例数	101	102	-0.34	-0.62～-0.06	-2.42	p=0.0162
	平均値	2.1	1.7				
	標準偏差	1.0	1.0				
	下側95%%信頼区間	1.9	1.5				
	上側95%信頼区間	2.3	1.9				
4週	例数	100	101	-0.51	-0.78～-0.23	-3.68	p=0.0003
	平均値	2.0	1.5				
	標準偏差	1.0	0.9				
	下側95%信頼区間	1.8	1.3				
	上側95%信頼区間	2.2	1.7				
8週	例数	101	101	-0.45	-0.73～-0.16	-3.10	p=0.0022
	平均値	1.8	1.4				
	標準偏差	1.1	1.0				
	下側95%信頼区間	1.6	1.2				
	上側95%信頼区間	2.0	1.6				
12週	例数	101	102	-0.31	-0.61～-0.02	-2.09	p=0.0381
	平均値	1.7	1.4				
	標準偏差	1.1	1.0				
	下側95%信頼区間	1.5	1.2				
	上側95%信頼区間	1.9	1.6				
16週	例数	101	102	-0.35	-0.64～-0.06	-2.37	p=0.0187
	平均値	1.8	1.4				
	標準偏差	1.1	1.0				
	下側95%信頼区間	1.5	1.2				
	上側95%信頼区間	2.0	1.6				
20週	例数	101	102	-0.34	-0.63～-0.05	-2.30	p=0.0224
	平均値	1.8	1.4				
	標準偏差	1.1	1.0				
	下側95%信頼区間	1.5	1.2				
	上側95%信頼区間	2.0	1.6				
24週	例数	101	102	-0.36	-0.65～-0.07	-2.44	p=0.0154
	平均値	1.8	1.4				
	標準偏差	1.1	1.0				
	下側95%信頼区間	1.6	1.2				
	上側95%信頼区間	2.0	1.6				

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-9

2）　血便サブスコア

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での血便サブスコアの推移をそれぞれ表 2.7.3.3-35、表 2.7.3.3-36、表 2.7.3.3-37 に示した。

AJM300/ET3 での血便サブスコアについて、目的変数を 8 週の Mayo score の血便サブスコア、説明変数を投与群、共変量を割付因子、0 週の Mayo score の血便サブスコアとした共分散分析モデルで、群間の p 値は p=0.0004 と有意差が認められた。

AJM300/CT2 での血便サブスコアについて、評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週で-0.27（-0.54～0.00）、4 週で-0.41（-0.69～-0.13）及び 8 週で-0.53（-0.80～-0.26）であり、4 週及び 8 週において両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT3 での血便サブスコアについて、評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週-0.15（-0.36～0.06）、4 週-0.39（-0.63～-0.15）及び 8 週-0.33（-0.59～-0.06）であり、4 週及び 8 週において両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-35　血便サブスコアの推移（AJM300/ET3）（FAS）

［固定効果の検定］

要因名	分子自由度	分母自由度	F 値	p 値
投与群	1	95	13.30	p=0.0004
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・不耐の別	3	95	1.67	p=0.1786
適格性確認日の Mayo score	1	95	3.59	p=0.0610
0 週の血便サブスコア	1	95	1.43	p=0.2353

［各投与群の最小二乗平均値］

投与群	推定値	標準誤差	両側 95%信頼区間
プラセボ群	1.0848	0.2000	0.6878～1.4817
960 mg 群	0.5322	0.1973	0.1406～0.9239

［最小二乗平均の投与群間差］

比較	推定値	標準誤差	両側 95%信頼区間
960 mg 群 vs プラセボ群	-0.5525	0.1515	-0.8533～-0.2518

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.2.23-1

表 2.7.3.3-36　血便サブスコアの推移（AJM300/CT2）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg 群
0 週	例数	59	106
	平均値	1.7	1.6
	標準偏差	0.7	0.6
	下側 95%信頼区間	1.5	1.5
	上側 95%信頼区間	1.9	1.7
2 週	例数	59	106
	平均値	1.3	1.0
	標準偏差	0.9	0.8
	下側 95%信頼区間	1.1	0.9
	上側 95%信頼区間	1.5	1.2
4 週	例数	59	106
	平均値	1.2	0.8
	標準偏差	1.0	0.8
	下側 95%信頼区間	1.0	0.6
	上側 95%信頼区間	1.5	0.9
8 週	例数	59	106
	平均値	1.1	0.5
	標準偏差	1.0	0.7
	下側 95%信頼区間	0.8	0.4
	上側 95%信頼区間	1.3	0.7

960 mg 群とプラセボ群の平均値の差及び 95%信頼区間			t 検定
評価時期	平均値	95%信頼区間	p 値
2 週	-0.27	-0.54～0.00	p=0.0512
4 週	-0.41	-0.69～-0.13	p=0.0038
8 週	-0.53	-0.80～-0.26	p=0.0001

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-23

表 2.7.3.3-37　血便サブスコアの推移（AJM300/CT3）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群	960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間		t検定	
				平均値	95%信頼区間	t統計量	p値
0週	例数	101	102	0.01	-0.18～0.21	0.13	p=0.8932
	平均値	1.7	1.7				
	標準偏差	0.7	0.7				
	下側95%信頼区間	1.5	1.5				
	上側95%信頼区間	1.8	1.8				
2週	例数	101	102	-0.15	-0.36～0.06	-1.41	p=0.1595
	平均値	1.4	1.3				
	標準偏差	0.7	0.8				
	下側95%信頼区間	1.3	1.1				
	上側95%信頼区間	1.6	1.4				
4週	例数	100	101	-0.39	-0.63～-0.15	-3.23	p=0.0014
	平均値	1.4	1.0				
	標準偏差	0.8	0.9				
	下側95%信頼区間	1.2	0.8				
	上側95%信頼区間	1.5	1.2				
8週	例数	101	101	-0.33	-0.59～-0.06	-2.46	p=0.0149
	平均値	1.2	0.9				
	標準偏差	0.9	1.0				
	下側95%信頼区間	1.0	0.7				
	上側95%信頼区間	1.4	1.1				
12週	例数	101	102	-0.40	-0.68～-0.13	-2.95	p=0.0036
	平均値	1.3	0.9				
	標準偏差	0.9	1.0				
	下側95%信頼区間	1.1	0.7				
	上側95%信頼区間	1.5	1.1				
16週	例数	101	102	-0.39	-0.67～-0.12	-2.84	p=0.0050
	平均値	1.3	0.9				
	標準偏差	1.0	1.0				
	下側95%信頼区間	1.1	0.7				
	上側95%信頼区間	1.4	1.1				
20週	例数	101	102	-0.39	-0.67～-0.12	-2.84	p=0.0050
	平均値	1.3	0.9				
	標準偏差	1.0	1.0				
	下側95%信頼区間	1.1	0.7				
	上側95%信頼区間	1.4	1.1				
24週	例数	101	102	-0.39	-0.67～-0.12	-2.82	p=0.0053
	平均値	1.2	0.9				
	標準偏差	1.0	1.0				
	下側95%信頼区間	1.1	0.7				
	上側95%信頼区間	1.4	1.1				

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-10

3）　粘膜所見サブスコア

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での粘膜所見サブスコアの推移をそれぞれ表 2.7.3.3-38、表 2.7.3.3-39、表 2.7.3.3-40 に示した。

AJM300/ET3 での粘膜所見サブスコアについて、目的変数を 8 週の Mayo score の粘膜所見サブスコア、説明変数を投与群、共変量を割付因子、0 週の Mayo score の粘膜所見サブスコアとした共分散分析モデルで、群間の p 値は p=0.0022 と有意差が認められた。

AJM300/CT2 での粘膜所見サブスコアについて、8 週の 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は-0.19（-0.46～0.09）であり、両群間に有意差は認められなかった。

AJM300/CT3 での粘膜所見サブスコアについて、8 週の 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 8 週-0.49（-0.71～-0.27）であり、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-38　粘膜所見サブスコアの推移（AJM300/ET3）（FAS）

［固定効果の検定］

要因名	分子自由度	分母自由度	F 値	p 値
投与群	1	84	10.02	p=0.0022
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・不耐の別	3	84	0.69	p=0.5607
適格性確認日の Mayo score	1	84	3.91	p=0.0512
0 週の粘膜所見サブスコア	1	84	12.65	p=0.0006

［各投与群の最小二乗平均値］

投与群	推定値	標準誤差	両側 95%信頼区間
プラセボ群	1.6200	0.1886	1.2450～1.9950
960 mg 群	1.1540	0.1832	0.7896～1.5184

［最小二乗平均の投与群間差］

比較	推定値	標準誤差	両側 95%信頼区間
960 mg 群 vs プラセボ群	-0.4660	0.1472	-0.7587～-0.1733

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.2.11-1

表 2.7.3.3-39　粘膜所見サブスコアの推移（AJM300/CT2）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg 群
0 週	例数	59	106
	平均値	2.2	2.1
	標準偏差	0.4	0.3
	下側 95%信頼区間	2.1	2.1
	上側 95%信頼区間	2.3	2.2
8 週	例数	51	102
	平均値	1.6	1.4
	標準偏差	0.9	0.8
	下側 95%信頼区間	1.3	1.2
	上側 95%信頼区間	1.8	1.5

960 mg 群とプラセボ群の平均値の差及び 95%信頼区間			t 検定
評価時期	平均値	95%信頼区間	p 値
8 週	-0.19	-0.46～0.09	p=0.1809

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-24

表 2.7.3.3-40　粘膜所見サブスコアの推移（AJM300/CT3）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群	960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間		t検定	
				平均値	95%信頼区間	t統計量	p値
0週	例数	101	102	-0.11	-0.20～-0.02	-2.32	p=0.0213
	平均値	2.2	2.1				
	標準偏差	0.4	0.3				
	下側95%信頼区間	2.1	2.0				
	上側95%信頼区間	2.3	2.1				
8週	例数	101	102	-0.49	-0.71～-0.27	-4.32	p<0.0001
	平均値	1.9	1.4				
	標準偏差	0.7	0.9				
	下側95%信頼区間	1.8	1.3				
	上側95%信頼区間	2.1	1.6				
24週	例数	101	102	-0.48	-0.72～-0.24	-4.00	p<0.0001
	平均値	1.9	1.4				
	標準偏差	0.8	0.9				
	下側95%信頼区間	1.7	1.2				
	上側95%信頼区間	2.1	1.6				

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-11

4） 医師による全般的評価サブスコア

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での医師による全般的評価サブスコアの推移をそれぞれ表 2.7.3.3-41、表 2.7.3.3-42、表 2.7.3.3-43 に示した。

AJM300/ET3 での医師による全般的評価サブスコアについて、目的変数を 8 週の Mayo score の医師による全般的評価サブスコア、説明変数を投与群、共変量を割付因子、0 週の Mayo score の医師による全般的評価サブスコアとした共分散分析モデルで、群間の p 値は p=0.0006 と有意差が認められた。

AJM300/CT2 での医師による全般的評価サブスコアについて、評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週で-0.20（-0.38～-0.01）、4 週で-0.37（-0.58～-0.16）及び 8 週で-0.24（-0.47～0.00）であり、いずれの時点においても両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT3 での医師による全般的評価サブスコアについて、評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週-0.11（-0.25～0.04）、4 週-0.27（-0.47～-0.08）及び 8 週-0.40（-0.60～-0.20）であり、4 週及び 8 週において両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-41 医師による全般的評価サブスコアの推移（AJM300/ET3）（FAS）

［固定効果の検定］

要因名	分子自由度	分母自由度	F 値	p 値
投与群	1	95	12.53	p=0.0006
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・不耐の別	3	95	0.24	p=0.8717
適格性確認日の Mayo score	1	95	8.82	p=0.0038
0 週の医師による全般的評価サブスコア	1	95	1.37	p=0.2447

［各投与群の最小二乗平均値］

投与群	推定値	標準誤差	両側 95%信頼区間
プラセボ群	1.4369	0.1601	1.1191～1.7547
960 mg 群	1.0063	0.1581	0.6924～1.3203

［最小二乗平均の投与群間差］

比較	推定値	標準誤差	両側 95%信頼区間
960 mg 群 vs プラセボ群	-0.4306	0.1217	-0.6722～-0.1891

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.2.25-1

表 2.7.3.3-42　医師による全般的評価サブスコアの推移（AJM300/CT2）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg 群
0 週	例数	59	106
	平均値	1.9	1.9
	標準偏差	0.2	0.3
	下側 95%信頼区間	1.9	1.8
	上側 95%信頼区間	2.0	2.0
2 週	例数	59	106
	平均値	1.6	1.4
	標準偏差	0.5	0.6
	下側 95%信頼区間	1.5	1.3
	上側 95%信頼区間	1.7	1.5
4 週	例数	59	106
	平均値	1.4	1.0
	標準偏差	0.6	0.7
	下側 95%信頼区間	1.2	0.9
	上側 95%信頼区間	1.6	1.2
8 週	例数	59	106
	平均値	1.3	1.1
	標準偏差	0.7	0.7
	下側 95%信頼区間	1.2	1.0
	上側 95%信頼区間	1.5	1.2

960 mg 群とプラセボ群の平均値の差及び 95%信頼区間			t 検定
評価時期	平均値	95%信頼区間	p 値
2 週	-0.20	-0.38～-0.01	p=0.0394
4 週	-0.37	-0.58～-0.16	p=0.0007
8 週	-0.24	-0.47～0.00	p=0.0467

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-25

表 2.7.3.3-43　医師による全般的評価サブスコアの推移（AJM300/CT3）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群	960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間		t検定	
				平均値	95%信頼区間	t統計量	p値
0週	例数	101	102	0.04	-0.02～0.10	1.31	p=0.1909
	平均値	1.9	2.0				
	標準偏差	0.3	0.2				
	下側95%信頼区間	1.9	1.9				
	上側95%信頼区間	2.0	2.0				
2週	例数	101	102	-0.11	-0.25～0.04	-1.41	p=0.1607
	平均値	1.8	1.7				
	標準偏差	0.5	0.6				
	下側95%信頼区間	1.7	1.5				
	上側95%信頼区間	1.9	1.8				
4週	例数	100	101	-0.27	-0.47～-0.08	-2.79	p=0.0058
	平均値	1.7	1.4				
	標準偏差	0.7	0.7				
	下側95%信頼区間	1.5	1.2				
	上側95%信頼区間	1.8	1.5				
8週	例数	101	101	-0.40	-0.60～-0.20	-3.90	p=0.0001
	平均値	1.7	1.3				
	標準偏差	0.7	0.8				
	下側95%信頼区間	1.5	1.1				
	上側95%信頼区間	1.8	1.4				
12週	例数	101	102	-0.38	-0.61～-0.15	-3.22	p=0.0015
	平均値	1.5	1.1				
	標準偏差	0.8	0.9				
	下側95%信頼区間	1.3	0.9				
	上側95%信頼区間	1.7	1.3				
16週	例数	101	102	-0.39	-0.62～-0.16	-3.31	p=0.0011
	平均値	1.5	1.1				
	標準偏差	0.8	0.9				
	下側95%信頼区間	1.3	0.9				
	上側95%信頼区間	1.7	1.3				
20週	例数	101	102	-0.39	-0.62～-0.16	-3.31	p=0.0011
	平均値	1.5	1.1				
	標準偏差	0.8	0.9				
	下側95%信頼区間	1.3	0.9				
	上側95%信頼区間	1.7	1.3				
24週	例数	101	102	-0.39	-0.62～-0.15	-3.26	p=0.0013
	平均値	1.5	1.1				
	標準偏差	0.8	0.9				
	下側95%信頼区間	1.3	0.9				
	上側95%信頼区間	1.7	1.3				

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-12

（9）　Partial Mayo score の推移

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での Partial Mayo score の推移をそれぞれ表 2.7.3.3-44、表 2.7.3.3-45、表 2.7.3.3-46 に示した。

AJM300/ET3 での Partial Mayo score の推移は、プラセボ群で 0 週 5.5±1.2（平均値±標準偏差、以下同様）、2 週 5.0±1.7、4 週 4.7±1.9、8 週 4.7±1.9、960 mg 群で 0 週 5.7±1.1、2 週 4.4±1.7、4 週 3.5±2.0、8 週 3.1±2.1 であった。評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週-0.55（-1.22～0.12）、4 週-1.16（-1.92～-0.39）及び 8 週-1.63（-2.42～-0.84）で、4 週及び 8 週において両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT2 での Partial Mayo score の推移は、プラセボ群で 0 週 5.7±1.4、2 週 4.8±2.0、4 週 4.3±2.1 及び 8 週 3.8±2.4、960 mg 群で 0 週 5.6±1.1、2 週 4.1±1.7、4 週 3.3±1.9、8 週 2.9±2.0

であった。評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週で-0.74（-1.32～-0.17）、4 週で-0.97（-1.61～-0.33）及び 8 週で-0.92（-1.61～-0.22）で、いずれの時点も両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT3 での Partial Mayo score の推移は、プラセボ群で 0 週 5.7±1.2（平均値±標準偏差、以下同様）、2 週 5.3±1.6、4 週 5.0±1.9、8 週 4.7±2.2、960 mg 群で 0 週 5.7±1.3、2 週 4.7±1.7、4 週 3.9±2.2、8 週 3.5±2.3 であった。評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週-0.60（-1.07～-0.13）、4 週-1.17（-1.74～-0.60）及び 8 週-1.17（-1.78～-0.55）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 2.7.3.3-44　Partial Mayo score の推移（AJM300/ET3）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群
0週	例数	51	51
	平均値	5.5	5.7
	標準偏差	1.2	1.1
	下側95%信頼区間	5.2	5.4
	上側95%信頼区間	5.9	6.0
2週	例数	51	51
	平均値	5.0	4.4
	標準偏差	1.7	1.7
	下側95%信頼区間	4.5	4.0
	上側95%信頼区間	5.5	4.9
4週	例数	51	51
	平均値	4.7	3.5
	標準偏差	1.9	2.0
	下側95%信頼区間	4.2	3.0
	上側95%信頼区間	5.2	4.1
8週	例数	51	51
	平均値	4.7	3.1
	標準偏差	1.9	2.1
	下側95%信頼区間	4.2	2.5
	上側95%信頼区間	5.2	3.7

960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間		
評価時期	平均値	95%信頼区間
2週	-0.55	-1.22～0.12
4週	-1.16	-1.92～-0.39
8週	-1.63	-2.42～-0.84

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-16

表 2.7.3.3-45　Partial Mayo score の推移（AJM300/CT2）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群
0週	例数	59	106
	平均値	5.7	5.6
	標準偏差	1.4	1.1
	下側95%信頼区間	5.4	5.4
	上側95%信頼区間	6.1	5.8
2週	例数	59	105
	平均値	4.8	4.1
	標準偏差	2.0	1.7
	下側95%信頼区間	4.3	3.8
	上側95%信頼区間	5.3	4.4
4週	例数	59	106
	平均値	4.3	3.3
	標準偏差	2.1	1.9
	下側95%信頼区間	3.7	2.9
	上側95%信頼区間	4.8	3.7
8週	例数	59	106
	平均値	3.8	2.9
	標準偏差	2.4	2.0
	下側95%信頼区間	3.2	2.5
	上側95%信頼区間	4.5	3.3

960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間			t検定
評価時期	平均値	95%信頼区間	p値
2週	-0.74	-1.32～-0.17	p=0.0110
4週	-0.97	-1.61～-0.33	p=0.0034
8週	-0.92	-1.61～-0.22	p=0.0102

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-16

表 2.7.3.3-46　Partial Mayo score の推移（AJM300/CT3）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群	960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間		t検定	
				平均値	95%信頼区間	t統計量	p値
0週	例数	101	102	-0.02	-0.37～0.34	-0.09	p=0.9271
	平均値	5.7	5.7				
	標準偏差	1.2	1.3				
	下側95%信頼区間	5.4	5.4				
	上側95%信頼区間	5.9	5.9				
2週	例数	101	102	-0.60	-1.07～-0.13	-2.53	p=0.0123
	平均値	5.3	4.7				
	標準偏差	1.6	1.7				
	下側95%信頼区間	4.9	4.3				
	上側95%信頼区間	5.6	5.0				
4週	例数	100	101	-1.17	-1.74～-0.60	-4.02	p<0.0001
	平均値	5.0	3.9				
	標準偏差	1.9	2.2				
	下側95%信頼区間	4.7	3.4				
	上側95%信頼区間	5.4	4.3				
8週	例数	101	101	-1.17	-1.78～-0.55	-3.74	p=0.0002
	平均値	4.7	3.5				
	標準偏差	2.2	2.3				
	下側95%信頼区間	4.3	3.1				
	上側95%信頼区間	5.1	4.0				
12週	例数	101	102	-1.09	-1.77～-0.42	-3.18	p=0.0017
	平均値	4.5	3.4				
	標準偏差	2.4	2.5				
	下側95%信頼区間	4.0	2.9				
	上側95%信頼区間	5.0	3.9				
16週	例数	101	102	-1.13	-1.81～-0.45	-3.29	p=0.0012
	平均値	4.5	3.4				
	標準偏差	2.4	2.5				
	下側95%信頼区間	4.0	2.9				
	上側95%信頼区間	5.0	3.9				
20週	例数	101	102	-1.12	-1.80～-0.44	-3.26	p=0.0013
	平均値	4.5	3.4				
	標準偏差	2.4	2.5				
	下側95%信頼区間	4.0	2.9				
	上側95%信頼区間	5.0	3.9				
24週	例数	101	102	-1.14	-1.82～-0.46	-3.31	p=0.0011
	平均値	4.5	3.4				
	標準偏差	2.4	2.5				
	下側95%信頼区間	4.1	2.9				
	上側95%信頼区間	5.0	3.9				

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-20

（10）末梢血中のリンパ球数の推移

AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での末梢血中のリンパ球数の推移をそれぞれ図 2.7.3.3-1、図 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-47 に示した。

AJM300/ET3 でのリンパ球数について、960 mg 群のプラセボ群との変化量の差（両側 95%信頼区間）は、2 週 1018.996 /μL（738.825～1299.168 /μL）、4 週 1160.949 /μL（901.299～1420.599 /μL）、8 週 391.422 /μL（181.288～601.555 /μL）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。

AJM300/CT2 でのリンパ球数について、960 mg 群のプラセボ群との変化量の差（両側 95%信頼区間）は、2 週で 1097.544 /μL（911.700～1283.387 /μL）、4 週で 1054.320 /μL（838.515～1270.125 /μL）

及び 8 週で 240.811 /μL（53.298～428.324 /μL）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。

AJM300/CT3 でのリンパ球数について、960 mg 群のプラセボ群との平均値の差（両側 95%信頼区間）は、2 週で 1067.898 /μL（830.655～1305.141 /μL）、4 週で 1160.956 /μL（904.883～1417.029 /μL）及び 8 週で 241.770 /μL（65.391～418.149 /μL）であり、2 週～8 週のいずれの評価時点でも両群間に有意差が認められた。

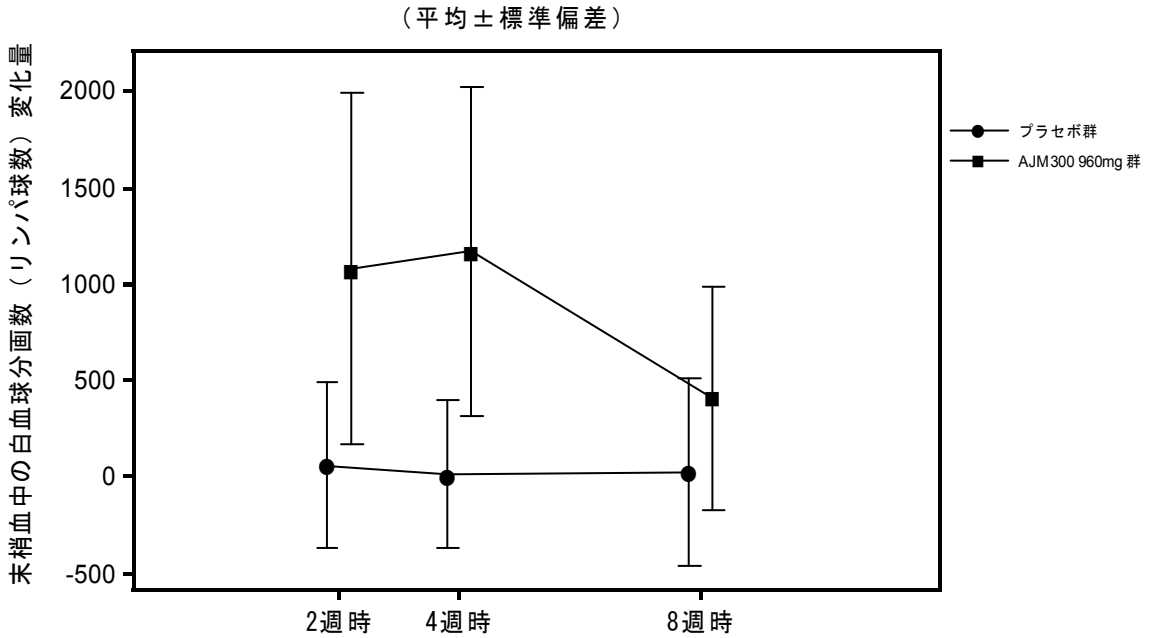


図 2.7.3.3-1　末梢血中のリンパ球数変化量の推移（AJM300/ET3）（FAS）

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 14.2.33-1

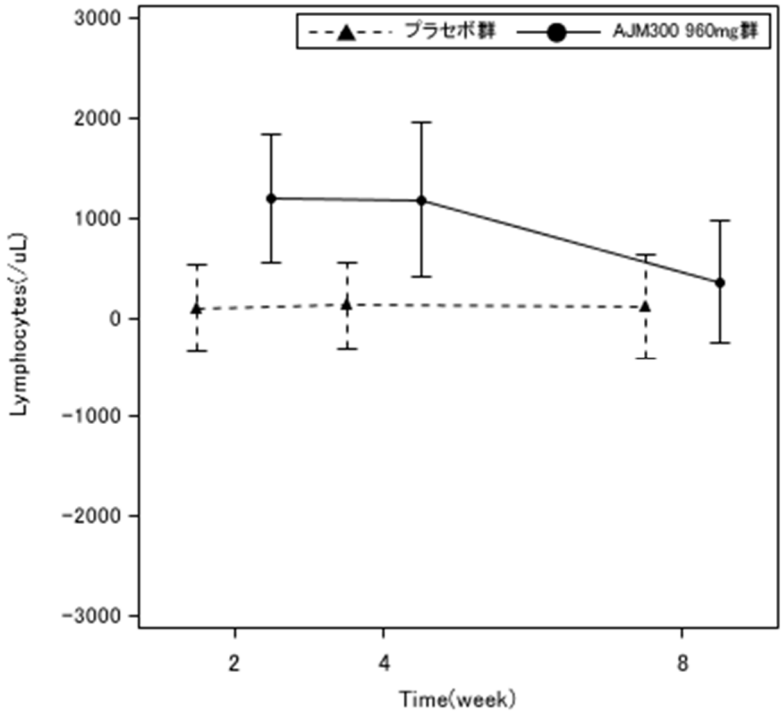


図 2.7.3.3-2　末梢血中のリンパ球数変化量の推移（AJM300/CT2）（FAS）

平均値±標準偏差

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-7

表 2.7.3.3-47　末梢血中のリンパ球数の推移（AJM300/CT3）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群	960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間		t検定	
				平均値	95%信頼区間	t統計量	p値
0週	例数	101	101	-71.853	-221.696～77.989	-0.95	p=0.3455
	平均値	1706.52	1634.66				
	標準偏差	583.71	492.43				
	下側95%信頼区間	1591.29	1537.45				
	上側95%信頼区間	1821.75	1731.88				
2週	例数	97	101	1067.898	830.655～1305.141	8.88	p<0.0001
	平均値	1666.03	2733.92				
	標準偏差	560.72	1049.58				
	下側95%信頼区間	1553.02	2526.72				
	上側95%信頼区間	1779.04	2941.12				
4週	例数	92	97	1160.956	904.883～1417.029	8.94	p<0.0001
	平均値	1748.50	2909.45				
	標準偏差	546.51	1125.44				
	下側95%信頼区間	1635.32	2682.62				
	上側95%信頼区間	1861.68	3136.28				
8週	例数	83	86	241.770	65.391～418.149	2.71	p=0.0075
	平均値	1716.10	1957.87				
	標準偏差	524.54	629.99				
	下側95%信頼区間	1601.56	1822.80				
	上側95%信頼区間	1830.64	2092.94				
12週	例数	50	52	852.023	548.157～1155.890	5.56	p<0.0001
	平均値	1761.94	2613.97				
	標準偏差	521.32	954.64				
	下側95%信頼区間	1613.79	2348.19				
	上側95%信頼区間	1910.10	2879.74				
16週	例数	10	4	945.235	406.629～1483.841	3.82	p=0.0024
	平均値	1415.09	2360.33				
	標準偏差	269.15	693.59				
	下側95%信頼区間	1222.55	1256.67				
	上側95%信頼区間	1607.63	3463.98				
20週	例数	3	3	940.200	504.837～1375.563	6.00	p=0.0039
	平均値	1184.73	2124.93				
	標準偏差	238.53	129.87				
	下側95%信頼区間	592.18	1802.32				
	上側95%信頼区間	1777.29	2447.54				
24週	例数	3	2	-33.933	-829.992～762.126	-0.14	p=0.9007
	平均値	1179.33	1145.40				
	標準偏差	321.40	136.61				
	下側95%信頼区間	380.94	-82.02				
	上側95%信頼区間	1977.72	2372.82				

(/μL)
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-28

（11）Partial Mayo score による累積改善率

AJM300/CT3 での Partial Mayo score による累積改善率を表 2.7.3.3-48 に示した。

Partial Mayo score による累積改善率は、プラセボ群で 2 週 12.9%（13/101 例）、4 週 25.7%（26/101 例）及び 8 週 37.6%（38/101 例）、960 mg 群で 2 週 29.4%（30/102 例）、4 週 52.9%（54/102 例）及び 8 週 62.7%（64/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週で 16.5%（5.3%～27.3%）、4 週で 27.2%（13.8%～39.2%）及び 8 週で 25.1%（11.4%～37.6%）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 2.7.3.3-48　Partial Mayo score による累積改善率【初回投与期】（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	累積改善症例	累積改善率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						累積改善率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
2週	プラセボ群	101	13	12.9	7.7～20.8	-	-	-	-
	960 mg群	102	30	29.4	21.4～38.9	16.5	5.3～27.3	8.32	p=0.0039
4週	プラセボ群	101	26	25.7	18.2～35.0	-	-	-	-
	960 mg群	102	54	52.9	43.3～62.3	27.2	13.8～39.2	15.72	p<0.0001
8週	プラセボ群	101	38	37.6	28.8～47.4	-	-	-	-
	960 mg群	102	64	62.7	53.1～71.5	25.1	11.4～37.6	12.81	p=0.0003
12週	プラセボ群	101	41	40.6	31.5～50.3	-	-	-	-
	960 mg群	102	71	69.6	60.1～77.7	29.0	15.4～41.2	17.27	p<0.0001
16週	プラセボ群	101	41	40.6	31.5～50.3	-	-	-	-
	960 mg群	102	71	69.6	60.1～77.7	29.0	15.4～41.2	17.27	p<0.0001
20週	プラセボ群	101	41	40.6	31.5～50.3	-	-	-	-
	960 mg群	102	71	69.6	60.1～77.7	29.0	15.4～41.2	17.27	p<0.0001
24週	プラセボ群	101	41	40.6	31.5～50.3	-	-	-	-
	960 mg群	102	71	69.6	60.1～77.7	29.0	15.4～41.2	17.27	p<0.0001

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-18

（12）Partial Mayo score による累積寛解率

AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での Partial Mayo score による累積寛解率をそれぞれ表 2.7.3.3-49、表 2.7.3.3-50 に示した。

AJM300/CT2 での Partial Mayo score による累積寛解率は、プラセボ群で 2 週 13.6%（8/59 例）、4 週 22.0%（13/59 例）、8 週 33.9%（20/59 例）、960 mg 群で 2 週 18.9%（20/106 例）、4 週 38.7%（41/106 例）、8 週 53.8%（57/106 例）であった。

AJM300/CT3 での Partial Mayo score による累積寛解率は、プラセボ群で 2 週 5.0%（5/101 例）、4 週 12.9%（13/101 例）、8 週 22.8%（23/101 例）、960 mg 群で 2 週 10.8%（11/102 例）、4 週 31.4%（32/102 例）、8 週 43.1%（44/102 例）であった。960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週で 5.8%（-1.9%～13.8%）、4 週で 18.5%（7.1%～29.4%）及び 8 週で 20.4%（7.4%～32.4%）であり、4 週及び 8 週において両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-49　Partial Mayo score による累積寛解率（AJM300/CT2）（FAS）

評価週	投与群	解析対象例数	累積寛解例	累積寛解率（%）	95%信頼区間
2 週	プラセボ群	59	8	13.6	7.0～24.5
	960 mg 群	106	20	18.9	12.6～27.4
4 週	プラセボ群	59	13	22.0	13.4～34.1
	960 mg 群	106	41	38.7	30.0～48.2
8 週	プラセボ群	59	20	33.9	23.1～46.6
	960 mg 群	106	57	53.8	44.3～63.0
12 週	プラセボ群	59	24	40.7	29.1～53.4
	960 mg 群	106	57	53.8	44.3～63.0
16 週	プラセボ群	59	25	42.4	30.6～55.1
	960 mg 群	106	58	54.7	45.2～63.9
20 週	プラセボ群	59	25	42.4	30.6～55.1
	960 mg 群	106	58	54.7	45.2～63.9
24 週	プラセボ群	59	25	42.4	30.6～55.1
	960 mg 群	106	58	54.7	45.2～63.9

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-30

表 2.7.3.3-50　Partial Mayo score による累積寛解率（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	累積寛解症例	累積寛解率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						累積寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
2週	プラセボ群	101	5	5.0	2.1～11.1	-	-	-	-
	960 mg群	102	11	10.8	6.1～18.3	5.8	-1.9～13.8	2.38	p=0.1230
4週	プラセボ群	101	13	12.9	7.7～20.8	-	-	-	-
	960 mg群	102	32	31.4	23.2～40.9	18.5	7.1～29.4	10.07	p=0.0015
8週	プラセボ群	101	23	22.8	15.7～31.9	-	-	-	-
	960 mg群	102	44	43.1	33.9～52.8	20.4	7.4～32.4	9.52	p=0.0020
12週	プラセボ群	101	29	28.7	20.8～38.2	-	-	-	-
	960 mg群	102	50	49.0	39.5～58.6	20.3	6.9～32.7	8.80	p=0.0030
16週	プラセボ群	101	30	29.7	21.7～39.2	-	-	-	-
	960 mg群	102	50	49.0	39.5～58.6	19.3	5.9～31.8	7.93	p=0.0049
20週	プラセボ群	101	30	29.7	21.7～39.2	-	-	-	-
	960 mg群	102	50	49.0	39.5～58.6	19.3	5.9～31.8	7.93	p=0.0049
24週	プラセボ群	101	30	29.7	21.7～39.2	-	-	-	-
	960 mg群	102	50	49.0	39.5～58.6	19.3	5.9～31.8	7.93	p=0.0049

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-19

（13）改変版 Mayo score による寛解率①

AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での改変版 Mayo score による寛解率①をそれぞれ表 2.7.3.3-51、表 2.7.3.3-52 に示した。

AJM300/CT2 での 8 週の改変版 Mayo score による寛解率①は、プラセボ群 16.9%（10/59 例）、960 mg 群 20.8%（22/106 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 3.8%（-9.5%～15.3%）であり、両群間に有意差は認められなかった。

AJM300/CT3 での 8 週の改変版 Mayo score による寛解率①は、プラセボ群 10.9%（11/101 例）、960 mg 群 11.8%（12/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 0.9%（-8.1%～9.9%）であり、両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-51　改変版 Mayo score による寛解率①（AJM300/CT2）（FAS）

投与群	解析対象例数	寛解症例	寛解率（%）	95%信頼区間	寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量*1	p値*1	p値*2
プラセボ群	59	10	16.9	9.5～28.5	-	-	-	-	-
960 mg群	106	22	20.8	14.1～29.4	3.8	-9.5～15.3	0.35	p=0.5535	p=0.6821

*1：χ^2 検定、*2：Fisher の正確検定
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-18

表 2.7.3.3-52　改変版 Mayo score による寛解率①（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	寛解症例	寛解率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	11	10.9	6.2～18.5	-	-	-	-
	960 mg群	102	12	11.8	6.9～19.4	0.9	-8.1～9.9	0.04	p=0.8443
24週	プラセボ群	101	14	13.9	8.4～21.9	-	-	-	-
	960 mg群	102	14	13.7	8.4～21.7	-0.1	-9.8～9.5	0.00	p=0.9776

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-21

（14）改変版 Mayo score による寛解率②

AJM300/CT3 での改変版 Mayo score による寛解率②を表 2.7.3.3-53 に示した。

8 週の改変版 Mayo score による寛解率②は、プラセボ群 12.9%（13/101 例）、960 mg 群 18.6%（19/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 5.8%（-4.4%～15.8%）であり、両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-53　改変版 Mayo score による寛解率②（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	寛解症例	寛解率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	13	12.9	7.7～20.8	-	-	-	-
	960 mg群	102	19	18.6	12.3～27.3	5.8	-4.4～15.8	1.27	p=0.2605
24週	プラセボ群	101	15	14.9	9.2～23.1	-	-	-	-
	960 mg群	102	23	22.5	15.5～31.6	7.7	-3.1～18.3	1.98	p=0.1598

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-22

（15）症状寛解率

AJM300/CT3 での症状寛解率を表 2.7.3.3-54 に示した。

8 週の症状寛解率は、プラセボ群で 21.8%（22/101 例）、960 mg 群で 41.2%（42/101 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 19.4%（6.6%～31.3%）であり、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-54　症状寛解率（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	症状寛解症例	症状寛解率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						症状寛解率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	22	21.8	14.8～30.8	-	-	-	-
	960 mg群	102	42	41.2	32.1～50.9	19.4	6.6～31.3	8.84	p=0.0029
12週	プラセボ群	101	27	26.7	19.1～36.1	-	-	-	-
	960 mg群	102	51	50.0	40.5～59.5	23.3	9.9～35.5	11.61	p=0.0007
16週	プラセボ群	101	29	28.7	20.8～38.2	-	-	-	-
	960 mg群	102	51	50.0	40.5～59.5	21.3	7.9～33.7	9.63	p=0.0019
20週	プラセボ群	101	29	28.7	20.8～38.2	-	-	-	-
	960 mg群	102	51	50.0	40.5～59.5	21.3	7.9～33.7	9.63	p=0.0019
24週	プラセボ群	101	29	28.7	20.8～38.2	-	-	-	-
	960 mg群	102	51	50.0	40.5～59.5	21.3	7.9～33.7	9.63	p=0.0019

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-23

（16）便中カルプロテクチン値の推移

AJM300/CT3 での便中カルプロテクチン値の推移を表 2.7.3.3-55 に示した。

8 週の便中カルプロテクチン値の 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は、-1740.498（-3380.235～-100.762）であり、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-55　便中カルプロテクチン値の推移（AJM300/CT3）（FAS）

投与群		プラセボ群	960 mg群	960 mg群とプラセボ群の平均値の差及び95%信頼区間		t検定	
				平均値	95%信頼区間	t統計量	p値
-2週	例数	94	96	-659.083	-1755.698～437.533	-1.19	p=0.2373
	平均値	3091.33	2432.25				
	標準偏差	4337.22	3260.42				
	下側95%信頼区間	2202.98	1771.63				
	上側95%信頼区間	3979.68	3092.87				
8週	例数	80	88	-1740.498	-3380.235～-100.762	-2.10	p=0.0376
	平均値	2997.37	1256.87				
	標準偏差	7179.04	2889.80				
	下側95%信頼区間	1399.75	644.58				
	上側95%信頼区間	4594.98	1869.16				
12週	例数	49	50	21.954	-1045.176～1089.083	0.04	p=0.9675
	平均値	1380.02	1401.97				
	標準偏差	2017.42	3189.92				
	下側95%信頼区間	800.55	495.40				
	上側95%信頼区間	1959.49	2308.54				
16週	例数	10	4	664.705	-2141.352～3470.762	0.52	p=0.6151
	平均値	981.52	1646.23				
	標準偏差	2078.45	2448.67				
	下側95%信頼区間	-505.32	-2250.16				
	上側95%信頼区間	2468.36	5542.61				
20週	例数	3	3	-1149.133	-3974.045～1675.778	-1.13	p=0.3219
	平均値	1528.50	379.37				
	標準偏差	1651.33	615.43				
	下側95%信頼区間	-2573.64	-1149.44				
	上側95%信頼区間	5630.64	1908.17				
24週	例数	3	2	1156.167	-2528.548～4840.882	1.00	p=0.3916
	平均値	344.33	1500.50				
	標準偏差	473.38	2092.33				
	下側95%信頼区間	-831.60	-17298.33				
	上側95%信頼区間	1520.26	20299.33				

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-24

（17）寛解導入治療累積完了率

AJM300/CT3 での寛解導入治療累積完了率を表 2.7.3.3-56 に示した。

8 週の寛解導入治療累積完了率は、プラセボ群 3.0%（3/101 例）、960 mg 群 13.7%（14/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 10.8%（3.1%～19.0%）であり、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-56　寛解導入治療累積完了率（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	寛解導入治療完了例	寛解導入治療完了率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						寛解導入治療完了率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	3	3.0	1.0～8.4	-	-	-	-
	960 mg群	102	14	13.7	8.4～21.7	10.8	3.1～19.0	7.65	p=0.0057
12週	プラセボ群	101	19	18.8	12.4～27.5	-	-	-	-
	960 mg群	102	48	47.1	37.7～56.7	28.2	15.4～39.8	18.31	p<0.0001
16週	プラセボ群	101	23	22.8	15.7～31.9	-	-	-	-
	960 mg群	102	48	47.1	37.7～56.7	24.3	11.2～36.2	13.16	p=0.0003
20週	プラセボ群	101	23	22.8	15.7～31.9	-	-	-	-
	960 mg群	102	48	47.1	37.7～56.7	24.3	11.2～36.2	13.16	p=0.0003
24週	プラセボ群	101	24	23.8	16.5～32.9	-	-	-	-
	960 mg群	102	49	48.0	38.6～57.6	24.3	11.1～36.3	12.99	p=0.0003

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-30

2.7.3.3.2.2　第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）で得られた 8 週投与時の有効性結果の差異

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（表 2.7.3.1-2）。すなわち、AJM300/CT2 では Mayo score による改善率について、プラセボ群での改善率が想定より高かったことから、AJM300/CT3 ではプラセボ効果を抑制し適切に本剤の有効性を評価可能となるよう二重盲検化前に被験者に対し単盲検下でプラセボを 2 週間投与する事前観察期を設定した。また、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（0 週の Mayo score と比較して 30%以上減少かつ 3 点以上減少及び血便サブスコアが 0 週と比較して 1 点以上減少又は 1 点以下）に、客観的な指標として「粘膜所見サブスコアが 1 点以下」を追加し Mayo score による改善率①とした。さらに、AJM300/CT3 での対象患者は、AJM300/CT2 での主たる対象でありかつ Mayo score による改善率の部分集団にてプラセボ群に対する有意差が認められた 5-ASA 製剤効果不十分例に加え（2.7.3.3.3）、医療ニーズが高い 5-ASA 製剤不耐例とした。このように治験方法を変更して実施した 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。

FAS の全症例を解析対象とした場合、Mayo score による改善率①は AJM300/ET3 及び AJM300/CT2 の両試験とも 960 mg 群はプラセボ群に比し有意に高く、一貫して本剤の有効性が示された（表 2.7.3.3-11）。AJM300/CT3 での組み入れ対象である 5-ASA 製剤効果不十分又は不耐例を解析対象とした場合も、AJM300/ET3 及び AJM300/CT2 で AJM300/CT3 と同様に本剤の有効性が示された（表 2.7.3.3-13）。さらに、AJM300/ET3、AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 に共通して主たる対象集団であった 5-ASA 製剤効果不十分例を解析対象とした場合も、AJM300/ET3 及び AJM300/CT2 で AJM300/CT3 と同様に本剤の有効性が示された（表 2.7.3.3-12）。

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。

2.7.3.3.2.3　継続投与時の有効性

(1)　Mayo score による改善率①

AJM300/CT3 での Mayo score による改善率①を表 2.7.3.3-57 に示した。

24 週での Mayo score による改善率①（累積値）は、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、24 週で 26.2%（13.1%～38.1%）であり、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.3.3-57　割付因子で調整しない Mayo score による累積改善率①（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		χ2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）　Mayo score による改善率

AJM300/CT3 での Mayo score による改善率を表 2.7.3.3-16 に示した。

24 週での Mayo score による改善率（累積値）は、プラセボ群 30.7%（31/101 例）、960 mg 群 59.8%（61/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 29.1%（15.5%～41.2%）であり、両群間に有意差が認められた。

（3）　Mayo score による寛解率

AJM300/CT3 での Mayo score による寛解率を表 2.7.3.3-19 に示した。

24 週での Mayo score による寛解率（累積値）は、プラセボ群 18.8%（19/101 例）、960 mg 群 30.4%（31/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 11.6%（-0.3%～23.1%）であり、両群間に有意差は認められなかった。

（4）　粘膜寛解率

AJM300/CT3 での粘膜寛解率を表 2.7.3.3-22 に示した。

24 週での粘膜寛解率（累積値）は、24 週でプラセボ群 27.7%（28/101 例）、960 mg 群 54.9%（56/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 27.2%（13.7%～39.3%）であり、両群間に有意差が認められた。

（5）　粘膜治癒率

AJM300/CT3 での粘膜治癒率を表 2.7.3.3-25 に示した。

24 週での粘膜治癒率（累積値）は、プラセボ群 6.9%（7/101 例）、960 mg 群 15.7%（16/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は、8.8%（-0.1%～17.8%）であり、両群間に有意差が認められた。

（6）　血便消失率

AJM300/CT2 での血便消失率、AJM300/CT3 での血便消失率及び累積血便消失率をそれぞれ表 2.7.3.3-58、表 2.7.3.3-28、表 2.7.3.3-59 に示した。

AJM300/CT2 での血便消失率について、評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週で 10.6%（-3.5%～22.8%）、4 週で 17.0%（1.7%～30.4%）、8 週で 22.1%（6.2%～36.4%）、12 週以降 24 週までは 18.0%（2.1%～32.7%）～21.6%（5.7%～36.0%）であり、2 週を除く評価時点で両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT3 での血便消失率について、評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週で 6.8%（-1.8%～15.5%）、4 週で 22.4%（10.9%～33.3%）、8 週で 19.4%（6.3%～31.5%）、12 週で 29.2%（16.0%～41.0%）、16 週で 26.2%（12.9%～38.3%）、20 週

で 26.2%（12.9%～38.3%）及び 24 週で 26.2%（12.8%～38.3%）であり、4 週以降の評価時点で両群間に有意差が認められた。

AJM300/CT3 での累積血便消失率について、評価時点ごとの 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 19.4%（6.3%～31.5%）、12 週で 28.2%（14.7%～40.3%）、16 週で 26.2%（12.6%～38.4%）、20 週で 26.2%（12.6%～38.4%）及び 24 週で 26.2%（12.6%～38.5%）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 2.7.3.3-58　血便消失率【初回投与期 2 週～24 週】（AJM300/CT2）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	血便消失例	血便消失率（%）	95%信頼区間	血便消失率の差	差の95%信頼区間	統計量*1	p値*1
2週	プラセボ群	59	11	18.6	10.7～30.4	-	-	-	-
	960mg 群	106	31	29.2	21.4～38.5	10.6	-3.5～22.8	2.24	p=0.1341
4週	プラセボ群	59	15	25.4	16.1～37.8	-	-	-	-
	960mg 群	106	45	42.5	33.5～52.0	17.0	1.7～30.4	4.75	p=0.0293
8週	プラセボ群	59	22	37.3	26.1～50.0	-	-	-	-
	960mg 群	106	63	59.4	49.9～68.3	22.1	6.2～36.4	7.44	p=0.0064
12週	プラセボ群	59	25	42.4	30.6～55.1	-	-	-	-
	960mg 群	106	64	60.4	50.9～69.2	18.0	2.1～32.7	4.95	p=0.0262
16週	プラセボ群	59	25	42.4	30.6～55.1	-	-	-	-
	960mg 群	106	66	62.3	52.8～70.9	19.9	4.0～34.5	6.06	p=0.0138
20週	プラセボ群	59	25	42.4	30.6～55.1	-	-	-	-
	960mg 群	106	66	62.3	52.8～70.9	19.9	4.0～34.5	6.06	p=0.0138
24週	プラセボ群	59	24	40.7	29.1～53.4	-	-	-	-
	960mg 群	106	66	62.3	52.8～70.9	21.6	5.7～36.0	7.12	p=0.0076

*1：χ^2 検定
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-11

表 2.7.3.3-59　累積血便消失率【初回投与期 8 週～24 週】（AJM300/CT3）（FAS）

評価時点	投与群	解析対象例数	累積血便消失症例	累積血便消失率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						累積血便消失率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
8週	プラセボ群	101	25	24.8	17.4～34.0	-	-	-	-
	960 mg群	102	45	44.1	34.9～53.8	19.4	6.3～31.5	8.42	p=0.0037
12週	プラセボ群	101	28	27.7	19.9～37.1	-	-	-	-
	960 mg群	102	57	55.9	46.2～65.1	28.2	14.7～40.3	16.53	p<0.0001
16週	プラセボ群	101	30	29.7	21.7～39.2	-	-	-	-
	960 mg群	102	57	55.9	46.2～65.1	26.2	12.6～38.4	14.20	p=0.0002
20週	プラセボ群	101	30	29.7	21.7～39.2	-	-	-	-
	960 mg群	102	57	55.9	46.2～65.1	26.2	12.6～38.4	14.20	p=0.0002
24週	プラセボ群	101	31	30.7	22.5～40.3	-	-	-	-
	960 mg群	102	58	56.9	47.2～66.1	26.2	12.6～38.5	14.12	p=0.0002

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-16

（7）　Mayo score の推移

AJM300/CT3 での Mayo score の推移を表 2.7.3.3-31 に示した。

Mayo score は、プラセボ群で 0 週 7.9±1.3（平均値±標準偏差、以下同様）、8 週 6.6±2.7、24 週 6.4±3.0、960 mg 群で 0 週 7.7±1.4、8 週 5.0±2.9、24 週 4.8±3.1 であった。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-1.65（-2.44～-0.87）、24 週で-1.62（-2.47～-0.77）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。

（8） Mayo score の各サブスコアの推移

AJM300/CT3 での Mayo score の各サブスコアの推移を表 2.7.3.3-34、表 2.7.3.3-37、表 2.7.3.3-40、表 2.7.3.3-43 に示した。

1） 排便回数サブスコア

排便回数サブスコアについて、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週 -0.34（-0.62～-0.06）、4 週-0.51（-0.78～-0.23）、8 週-0.45（-0.73～-0.16）、12 週-0.31（-0.61～-0.02）、16 週-0.35（-0.64～-0.06）、20 週-0.34（-0.63～-0.05）及び 24 週-0.36（-0.65～-0.07）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。

2） 血便サブスコア

血便サブスコアについて、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週-0.15（-0.36～0.06）、4 週-0.39（-0.63～-0.15）、8 週-0.33（-0.59～-0.06）、12 週-0.40（-0.68～-0.13）、16 週-0.39（-0.67～-0.12）、20 週-0.39（-0.67～-0.12）及び 24 週-0.39（-0.67～-0.12）であり、2 週を除く評価時点で両群間に有意差が認められた。

3） 粘膜所見サブスコア

粘膜所見サブスコアについて、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 8 週 -0.49（-0.71～-0.27）及び 24 週-0.48（-0.72～-0.24）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。

4） 医師による全般的評価サブスコア

医師による全般的評価サブスコアについて、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週-0.11（-0.25～0.04）、4 週-0.27（-0.47～-0.08）、8 週-0.40（-0.60～-0.20）、12 週-0.38（-0.61～-0.15）、16 週-0.39（-0.62～-0.16）、20 週-0.39（-0.62～-0.16）及び 24 週-0.39（-0.62～-0.15）であり、2 週を除く評価時点で両群間に有意差が認められた。

（9） Partial Mayo score の推移

AJM300/CT3 での Partial Mayo score を表 2.7.3.3-46 に示した。

Partial Mayo score について、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週-0.60（-1.07～-0.13）、4 週-1.17（-1.74～-0.60）、8 週-1.17（-1.78～-0.55）、12 週-1.09（-1.77～-0.42）、16 週-1.13（-1.81～-0.45）、20 週-1.12（-1.80～-0.44）及び 24 週-1.14（-1.82～-0.46）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。

（10）末梢血中のリンパ球数の推移

AJM300/CT3 でのリンパ球数の推移を表 2.7.3.3-47 に示した。

AJM300/CT3 でのリンパ球数は、0 週から 12 週の範囲でプラセボ群では大きな変動は認められず、960 mg 群では 0 週に比し 2 週以降で増加傾向を示した。プラセボ群との平均値の差（両側 95%信頼区間）は、2 週以降の評価時点で両群間に有意差が認められた。16 週以降は、いずれの群も例数が少数であり、16 週以降での 0 週からの推移及び群間の比較は困難であった。

（11）Partial Mayo score による累積改善率

AJM300/CT3 での Partial Mayo score による累積改善率を表 2.7.3.3-48 に示した。

Partial Mayo score による累積改善率は、プラセボ群で 2 週 12.9%（13/101 例）、4 週 25.7%（26/101 例）、8 週 37.6%（38/101 例）、12 週以降 24 週まで 40.6%（41/101 例）で、960 mg 群で 2 週 29.4%（30/102 例）、4 週 52.9%（54/102 例）、8 週 62.7%（64/102 例）、12 週以降 24 週まで 69.6%（71/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 2 週で 16.5%（5.3%～27.3%）、4 週で 27.2%（13.8%～39.2%）、8 週で 25.1%（11.4%～37.6%）、12 週以降 24 週まで 29.0%（15.4%～41.2%）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。

（12）Partial Mayo score による累積寛解率

AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での Partial Mayo score による累積寛解率をそれぞれ表 2.7.3.3-49、表 2.7.3.3-50 に示した。

AJM300/CT2 での Partial Mayo score による累積寛解率は、プラセボ群で 2 週 13.6%（8/59 例）、4 週 22.0%（13/59 例）、8 週 33.9%（20/59 例）、12 週 40.7%（24/59 例）で、16 週以降 24 週までは 42.4%（25/59 例）で推移した。960 mg 群では、2 週 18.9%（20/106 例）、4 週 38.7%（41/106 例）、8 週 53.8%（57/106 例）で、12 週以降 24 週まで 53.8%（57/106 例）から 54.7%（58/106 例）で推移した。

AJM300/CT3 での Partial Mayo score による累積寛解率は、プラセボ群で 2 週 5.0%（5/101 例）、4 週 12.9%（13/101 例）、8 週 22.8%（23/101 例）、12 週 28.7%（29/101 例）、16 週以降 24 週まで 29.7%（30/101 例）、960 mg 群で 2 週 10.8%（11/102 例）、4 週 31.4%（32/102 例）、8 週 43.1%（44/102 例）、12 週 49.0%（50/102 例）、16 週以降 24 週まで 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 2 週で 5.8%（-1.9%～13.8%）、4 週で 18.5%（7.1%～29.4%）、8 週で 20.4%（7.4%～32.4%）、12 週で 20.3%（6.9%～32.7%）、16 週以降 24 週まで 19.3%（5.9%～31.8%）であり、4 週以降の評価時点で両群間に有意差が認められた。

（13）改変版 Mayo score による寛解率①

AJM300/CT3 での改変版 Mayo score による寛解率①を表 2.7.3.3-52 に示した。

24 週での改変版 Mayo score による寛解率①（累積値）は、プラセボ群 13.9%（14/101 例）、960 mg 群 13.7%（14/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は-0.1%（-9.8%～9.5%）であり、両群間に有意差は認められなかった。

（14）改変版 Mayo score による寛解率②

AJM300/CT3 での改変版 Mayo score による寛解率②を表 2.7.3.3-53 に示した。

24 週での改変版 Mayo score による寛解率②（累積値）は、プラセボ群 14.9%（15/101 例）、960 mg 群 22.5%（23/102 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 7.7%（-3.1%～18.3%）であり、両群間に有意差は認められなかった。

（15）症状寛解率

AJM300/CT3 での症状寛解率を表 2.7.3.3-54 に示した。

症状寛解率は、プラセボ群 8 週 21.8%（22/101 例）、12 週 26.7%（27/101 例）、16 週以降 24 週まで 28.7%（29/101 例）で、960 mg 群で 8 週 41.2%（42/102 例）、12 週 50.0%（51/102 例）、16 週以降 24 週まで 50.0%（51/102 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 19.4%（6.6%～31.3%）、12 週で 23.3%（9.9%～35.5%）、16 週以降 24 週まで 21.3%（7.9%～33.7%）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。

（16）便中カルプロテクチン値の推移

AJM300/CT3 での便中カルプロテクチン値の推移を表 2.7.3.3-55 に示した。

便中カルプロテクチン値の 960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は、8 週 -1740.498（-3380.235～-100.762）、12 週 21.954（-1045.176～1089.083）であり、8 週にて両群間に有意差が認められた。なお、16 週以降は、960 mg 群の例数が 4 例以下であり群間の比較は困難であった。

（17）寛解導入治療累積完了率

AJM300/CT3 での寛解導入治療累積完了率を表 2.7.3.3-56 に示した。

寛解導入治療累積完了率は、プラセボ群で 8 週 3.0%（3/101 例）、12 週 18.8%（19/101 例）、16 週及び 20 週 22.8%（23/101 例）、24 週 23.8%（24/101 例）で、960 mg 群で 8 週 13.7%（14/102 例）、12 週、47.1%（48/102 例）、16 週及び 20 週 47.1%（48/102 例）、24 週 48.0%（49/102 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 10.8%（3.1%～19.0%）、12 週で 28.2%（15.4%～39.8%）、16 週、20 週で 24.3%（11.2%～36.2%）、24 週で 24.3%（11.1%～36.3%）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。

（18）寛解導入治療完了までの期間

AJM300/CT3 での寛解導入治療完了までの期間を図 2.7.3.3-3、表 2.7.3.3-60 に示した。

寛解導入治療完了までの期間は、プラセボ群で 113.0 日（中央値、以下同様）、960 mg 群で 99.0 日であり、ログランク検定による群間比較の結果、p 値は p<0.0001 であった。

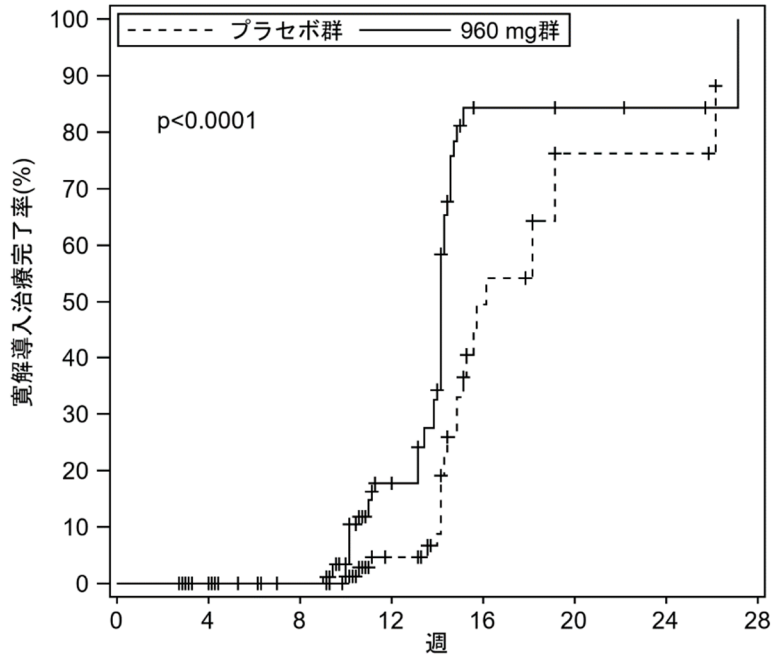


図 2.7.3.3-3　寛解導入治療完了までの期間（AJM300/CT3）（FAS）

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

表 2.7.3.3-60　寛解導入治療完了までの期間（AJM300/CT3）（FAS）

投与群	プラセボ群	960 mg群
解析対象症例数	101	102
25%点	101.0	94.0
中央値	113.0	99.0
下側95%信頼区間	104.00	99.00
上側95%信頼区間	134.00	100.00
75%点	134.0	102.0
イベント数	24	49
打ち切り数　(%)	77 (76.2)	53 (52.0)

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-31

2.7.3.3.2.4　再投与時の有効性

(1)　血便消失率

AJM300/CT2 での血便消失率、AJM300/CT3 での投与回数ごとの累積血便消失率をそれぞれ表 2.7.3.3-61、表 2.7.3.3-62 に示した。

AJM300/CT2 での投与回数ごとの血便消失率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 8 週で 37.3%、58.7%及び 62.5%、24 週で 40.7%、62.8%及び 72.5%であり、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。

AJM300/CT3 での投与回数ごとの累積血便消失率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 8 週で 24.8%、45.6%及び 46.2%、12 週で 27.7%、56.1%及び 46.2%、24 週で 30.7%、57.9%及び 53.8%であり、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。

表 2.7.3.3-61　投与回数ごとの血便消失率（AJM300/CT2）

AJM300 投与回数	評価時点	解析対象例数	血便消失例	血便消失率 (%)	95%信頼区間
0回	4週	59	15	25.4	16.1～37.8
	8週	59	22	37.3	26.1～50.0
	12週	59	25	42.4	30.6～55.1
	16週	59	25	42.4	30.6～55.1
	20週	59	25	42.4	30.6～55.1
	24週	59	24	40.7	29.1～53.4
1回	4週	121	53	43.8	35.3～52.7
	8週	121	71	58.7	49.8～67.1
	12週	121	73	60.3	51.4～68.6
	16週	121	76	62.8	53.9～70.9
	20週	121	76	62.8	53.9～70.9
	24週	121	76	62.8	53.9～70.9
2回	4週	40	21	52.5	37.5～67.1
	8週	40	25	62.5	47.0～75.8
	12週	40	27	67.5	52.0～79.9
	16週	40	28	70.0	54.6～81.9
	20週	40	28	70.0	54.6～81.9
	24週	40	29	72.5	57.2～83.9

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-33

表 2.7.3.3-62　投与回数ごとの累積血便消失率（AJM300/CT3）

評価時点	AJM300投与回数	解析対象例数	累積血便消失症例	累積血便消失率（%）	95%信頼区間
8週	0回	101	25	24.8	17.4～34.0
	1回	114	52	45.6	36.8～54.8
	2回	26	12	46.2	28.8～64.5
12週	0回	101	28	27.7	19.9～37.1
	1回	114	64	56.1	47.0～64.9
	2回	26	12	46.2	28.8～64.5
16週	0回	101	30	29.7	21.7～39.2
	1回	114	64	56.1	47.0～64.9
	2回	26	13	50.0	32.1～67.9
20週	0回	101	30	29.7	21.7～39.2
	1回	114	64	56.1	47.0～64.9
	2回	26	14	53.8	35.5～71.2
24週	0回	101	31	30.7	22.5～40.3
	1回	114	66	57.9	48.7～66.6
	2回	26	14	53.8	35.5～71.2

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-36

（2）　Partial Mayo score による累積改善率

AJM300/CT3 での Partial Mayo score による累積改善率を表 2.7.3.3-63 に示した。

AJM300/CT3 での投与回数ごとの Partial Mayo score による累積改善率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 4 週で 21.8%、52.6%及び 53.8%、8 週で 34.7%、64.9%及び 73.1%、24 週で 38.6%、71.1%及び 73.1%であり、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。

表 2.7.3.3-63　投与回数ごとの Partial Mayo score による累積改善率（AJM300/CT3）

評価時点	AJM300 投与回数	解析対象 例数	累積改善症例	累積改善率 （%）	95%信頼区間
4週	0回	101	22	21.8	14.8～30.8
	1回	114	60	52.6	43.5～61.6
	2回	26	14	53.8	35.5～71.2
8週	0回	101	35	34.7	26.1～44.3
	1回	114	74	64.9	55.8～73.1
	2回	26	19	73.1	53.9～86.3
12週	0回	101	39	38.6	29.7～48.4
	1回	114	81	71.1	62.1～78.6
	2回	26	19	73.1	53.9～86.3
16週	0回	101	39	38.6	29.7～48.4
	1回	114	81	71.1	62.1～78.6
	2回	26	19	73.1	53.9～86.3
20週	0回	101	39	38.6	29.7～48.4
	1回	114	81	71.1	62.1～78.6
	2回	26	19	73.1	53.9～86.3
24週	0回	101	39	38.6	29.7～48.4
	1回	114	81	71.1	62.1～78.6
	2回	26	19	73.1	53.9～86.3

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-37

（3）　Partial Mayo score による累積寛解率

AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での Partial Mayo score による累積寛解率をそれぞれ表 2.7.3.3-64、表 2.7.3.3-65 に示した。

AJM300/CT2 での投与回数ごとの Partial Mayo score による累積寛解率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 8 週で 33.9%、55.4%及び 57.5%、24 週で 42.4%、57.0%及び 75.0%であり、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。

AJM300/CT3 での投与回数ごとの Partial Mayo score による累積寛解率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 4 週で 11.9%、33.3%及び 26.9%、8 週で 22.8%、46.5%及び 42.3%、24 週で 29.7%、52.6%及び 46.2%であり、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。

表 2.7.3.3-64　投与回数ごとの Partial Mayo score による累積寛解率（AJM300/CT2）

AJM300 投与回数	評価時点	解析対象例数	累積寛解例	累積寛解率 (%)	95%信頼区間
0回	4週	59	12	20.3	12.0～32.3
	8週	59	20	33.9	23.1～46.6
	12週	59	24	40.7	29.1～53.4
	16週	59	25	42.4	30.6～55.1
	20週	59	25	42.4	30.6～55.1
	24週	59	25	42.4	30.6～55.1
1回	4週	121	45	37.2	29.1～46.1
	8週	121	67	55.4	46.5～63.9
	12週	121	67	55.4	46.5～63.9
	16週	121	69	57.0	48.1～65.5
	20週	121	69	57.0	48.1～65.5
	24週	121	69	57.0	48.1～65.5
2回	4週	40	17	42.5	28.5～57.8
	8週	40	23	57.5	42.2～71.5
	12週	40	26	65.0	49.5～77.9
	16週	40	28	70.0	54.6～81.9
	20週	40	28	70.0	54.6～81.9
	24週	40	30	75.0	59.8～85.8

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-36

表 2.7.3.3-65　投与回数ごとの Partial Mayo score による累積寛解率（AJM300/CT3）

評価時点	AJM300 投与回数	解析対象 例数	累積寛解症例	累積寛解率 (%)	95%信頼区間
4週	0回	101	12	11.9	6.9～19.6
	1回	114	38	33.3	25.3～42.4
	2回	26	7	26.9	13.7～46.1
8週	0回	101	23	22.8	15.7～31.9
	1回	114	53	46.5	37.6～55.6
	2回	26	11	42.3	25.5～61.1
12週	0回	101	29	28.7	20.8～38.2
	1回	114	59	51.8	42.7～60.7
	2回	26	12	46.2	28.8～64.5
16週	0回	101	30	29.7	21.7～39.2
	1回	114	59	51.8	42.7～60.7
	2回	26	12	46.2	28.8～64.5
20週	0回	101	30	29.7	21.7～39.2
	1回	114	59	51.8	42.7～60.7
	2回	26	12	46.2	28.8～64.5
24週	0回	101	30	29.7	21.7～39.2
	1回	114	60	52.6	43.5～61.6
	2回	26	12	46.2	28.8～64.5

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-38

（4） Partial Mayo score の推移

AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での Partial Mayo score の推移をそれぞれ図 2.7.3.3-4、表 2.7.3.3-66 に示した。

AJM300/CT2 での投与回数ごとの Partial Mayo score の推移は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 0 週で 5.7±1.4（平均値±標準偏差、以下同様）、5.6±1.1 及び 5.3±1.2、4 週で 4.3±2.1、3.3±1.9 及び 2.7±1.8、8 週で 3.8±2.4、2.8±2.0 及び 2.4±1.8、24 週で 3.7±2.6、2.7±2.2 及び 2.0±1.9 であり、4 週～24 週において投与回数 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。

AJM300/CT3 での投与回数ごとの Partial Mayo score の推移は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 0 週で 5.7±1.2、5.6±1.3 及び 6.1±0.7、4 週で 5.0±1.9、3.7±2.1 及び 4.1±2.1、8 週で 4.7±2.2、3.4±2.3 及び 3.4±2.4、24 週で 4.5±2.4、3.2±2.5 及び 3.4±2.5 であり、4 週～24 週において投与回数 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。

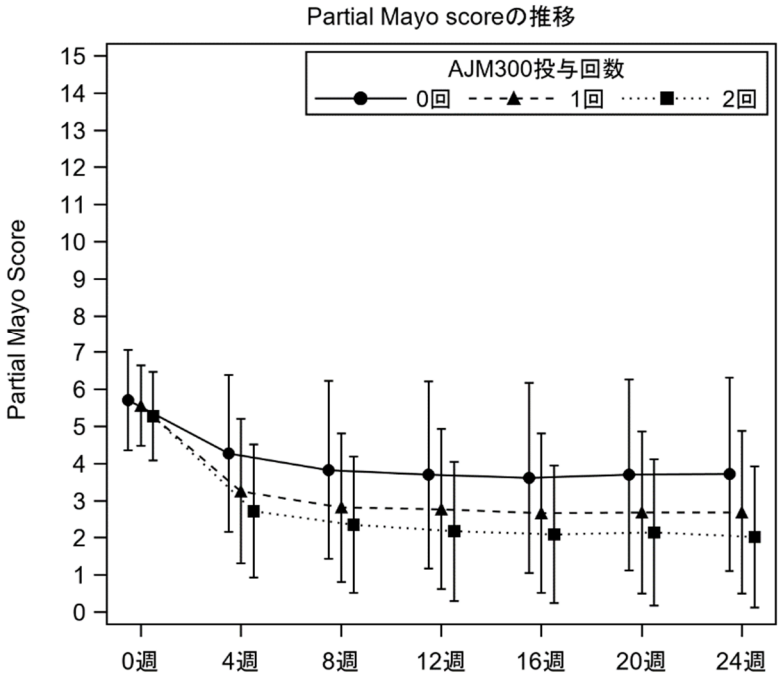


図 2.7.3.3-4　投与回数ごとの Partial Mayo score の推移（AJM300/CT2）

平均値±標準偏差

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-17

表 2.7.3.3-66　投与回数ごとの Partial Mayo score の推移（AJM300/CT3）

AJM300投与回数		0回	1回	2回
0週	例数	101	114	26
	平均値	5.7	5.6	6.1
	標準偏差	1.2	1.3	0.7
	下側95%信頼区間	5.4	5.4	5.9
	上側95%信頼区間	5.9	5.9	6.4
4週	例数	100	113	26
	平均値	5.0	3.7	4.1
	標準偏差	1.9	2.1	2.1
	下側95%信頼区間	4.7	3.3	3.3
	上側95%信頼区間	5.4	4.1	5.0
8週	例数	101	113	26
	平均値	4.7	3.4	3.4
	標準偏差	2.2	2.3	2.4
	下側95%信頼区間	4.3	2.9	2.4
	上側95%信頼区間	5.1	3.8	4.4
12週	例数	101	114	26
	平均値	4.5	3.2	3.5
	標準偏差	2.4	2.5	2.5
	下側95%信頼区間	4.0	2.8	2.5
	上側95%信頼区間	5.0	3.7	4.5
16週	例数	101	114	26
	平均値	4.5	3.2	3.5
	標準偏差	2.4	2.5	2.5
	下側95%信頼区間	4.0	2.8	2.5
	上側95%信頼区間	5.0	3.7	4.5
20週	例数	101	114	26
	平均値	4.5	3.2	3.5
	標準偏差	2.4	2.5	2.5
	下側95%信頼区間	4.0	2.8	2.5
	上側95%信頼区間	5.0	3.7	4.5
24週	例数	101	114	26
	平均値	4.5	3.2	3.4
	標準偏差	2.4	2.5	2.5
	下側95%信頼区間	4.1	2.8	2.4
	上側95%信頼区間	5.0	3.7	4.4

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-39

(5)　末梢血中のリンパ球数の推移

AJM300/CT2 及び AJM300/CT3 での末梢血中のリンパ数の推移をそれぞれ図 2.7.3.3-5、表 2.7.3.3-67 に示した。

AJM300/CT2 での投与回数ごと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。

AJM300/CT3 での投与回数ごと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。なお、投与回数 0 回では 20 週以降で、投与回数 1 回では 16 週以降で、投与回数 2 回では 12 週以降で例数が 6 例以下であり、12 週以降での投与回数ごとの違いを評価することは困難であった。

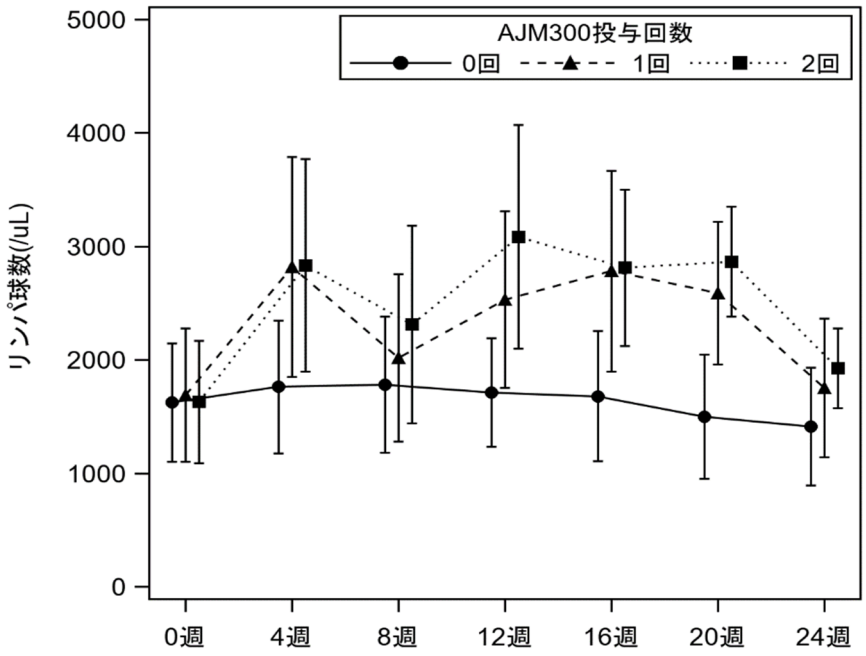


図 2.7.3.3-5　投与回数ごとのリンパ球数の推移（AJM300/CT2）（FAS）

平均値±標準偏差

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-22

表 2.7.3.3-67　投与回数ごとのリンパ球数の推移（AJM300/CT3）

AJM300投与回数		0回	1回	2回
0週	例数	101	113	26
	平均値	1706.52	1659.66	1640.37
	標準偏差	583.71	498.48	490.19
	下側95%信頼区間	1591.29	1566.75	1442.37
	上側95%信頼区間	1821.75	1752.57	1838.36
4週	例数	92	109	25
	平均値	1748.50	2934.07	2825.18
	標準偏差	546.51	1124.11	919.64
	下側95%信頼区間	1635.32	2720.65	2445.57
	上側95%信頼区間	1861.68	3147.49	3204.79
8週	例数	83	95	23
	平均値	1716.10	2019.82	1954.03
	標準偏差	524.54	644.66	502.60
	下側95%信頼区間	1601.56	1888.49	1736.69
	上側95%信頼区間	1830.64	2151.14	2171.37
12週	例数	50	54	6
	平均値	1761.94	2693.24	2368.53
	標準偏差	521.32	1089.02	550.25
	下側95%信頼区間	1613.79	2395.99	1791.09
	上側95%信頼区間	1910.10	2990.48	2945.98
16週	例数	10	6	4
	平均値	1415.09	2925.72	2507.65
	標準偏差	269.15	1436.98	495.01
	下側95%信頼区間	1222.55	1417.70	1719.98
	上側95%信頼区間	1607.63	4433.74	3295.32
20週	例数	3	5	3
	平均値	1184.73	3183.76	2154.40
	標準偏差	238.53	2159.70	693.53
	下側95%信頼区間	592.18	502.13	431.57
	上側95%信頼区間	1777.29	5865.39	3877.23
24週	例数	3	4	2
	平均値	1179.33	1989.95	1526.25
	標準偏差	321.40	1379.74	164.40
	下側95%信頼区間	380.94	-205.53	49.15
	上側95%信頼区間	1977.72	4185.43	3003.35

(/μL)
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-43

（6）　Mayo score の各サブスコアの推移

AJM300/CT3 での Mayo score の各サブスコアの推移を表 2.7.3.3-68、表 2.7.3.3-69、表 2.7.3.3-70 に示した。

1）　排便回数サブスコア

投与回数ごとの排便回数サブスコアの推移は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 0 週で 2.1±0.9（平均値±標準偏差、以下同様）、2.0±0.9 及び 2.5±0.6、4 週で 2.0±1.0、1.5±0.9 及び 1.7±0.9、8 週で 1.8±1.1、1.3±1.0 及び 1.6±1.0、24 週で 1.8±1.1、1.4±1.0 及び 1.6±0.9 であり、4 週～24 週において投与回数 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。

表 2.7.3.3-68　投与回数ごとの排便回数サブスコアの推移（AJM300/CT3）

AJM300投与回数		0回	1回	2回
0週	例数	101	114	26
	平均値	2.1	2.0	2.5
	標準偏差	0.9	0.9	0.6
	下側95%信頼区間	1.9	1.8	2.2
	上側95%信頼区間	2.3	2.2	2.8
4週	例数	100	113	26
	平均値	2.0	1.5	1.7
	標準偏差	1.0	0.9	0.9
	下側95%信頼区間	1.8	1.3	1.3
	上側95%信頼区間	2.2	1.6	2.1
8週	例数	101	113	26
	平均値	1.8	1.3	1.6
	標準偏差	1.1	1.0	1.0
	下側95%信頼区間	1.6	1.1	1.2
	上側95%信頼区間	2.0	1.5	2.0
12週	例数	101	114	26
	平均値	1.7	1.4	1.7
	標準偏差	1.1	1.0	1.0
	下側95%信頼区間	1.5	1.2	1.2
	上側95%信頼区間	1.9	1.5	2.1
16週	例数	101	114	26
	平均値	1.8	1.3	1.7
	標準偏差	1.1	1.0	0.9
	下側95%信頼区間	1.5	1.2	1.3
	上側95%信頼区間	2.0	1.5	2.0
20週	例数	101	114	26
	平均値	1.8	1.3	1.7
	標準偏差	1.1	1.0	0.9
	下側95%信頼区間	1.5	1.2	1.3
	上側95%信頼区間	2.0	1.5	2.0
24週	例数	101	114	26
	平均値	1.8	1.4	1.6
	標準偏差	1.1	1.0	0.9
	下側95%信頼区間	1.6	1.2	1.2
	上側95%信頼区間	2.0	1.6	2.0

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-33

2）　血便サブスコア

投与回数ごとの血便サブスコアの推移は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 0 週で 1.7±0.7（平均値±標準偏差、以下同様）、1.7±0.7 及び 1.6±0.7、4 週で 1.4±0.8、0.9±0.9 及び 1.1±0.9、8 週で 1.2±0.9、0.9±1.0 及び 0.8±0.9、24 週で 1.2±1.0、0.8±1.0 及び 0.7±0.9 であり、4 週～24 週において投与回数 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。

表 2.7.3.3-69　投与回数ごとの血便サブスコアの推移（AJM300/CT3）

AJM300投与回数		0回	1回	2回
0週	例数	101	114	26
	平均値	1.7	1.7	1.6
	標準偏差	0.7	0.7	0.7
	下側95%信頼区間	1.5	1.6	1.3
	上側95%信頼区間	1.8	1.8	1.9
4週	例数	100	113	26
	平均値	1.4	0.9	1.1
	標準偏差	0.8	0.9	0.9
	下側95%信頼区間	1.2	0.8	0.8
	上側95%信頼区間	1.5	1.1	1.5
8週	例数	101	113	26
	平均値	1.2	0.9	0.8
	標準偏差	0.9	1.0	0.9
	下側95%信頼区間	1.0	0.7	0.4
	上側95%信頼区間	1.4	1.0	1.2
12週	例数	101	114	26
	平均値	1.3	0.8	0.8
	標準偏差	0.9	1.0	0.9
	下側95%信頼区間	1.1	0.6	0.4
	上側95%信頼区間	1.5	1.0	1.1
16週	例数	101	114	26
	平均値	1.3	0.8	0.7
	標準偏差	1.0	1.0	0.9
	下側95%信頼区間	1.1	0.6	0.4
	上側95%信頼区間	1.4	1.0	1.1
20週	例数	101	114	26
	平均値	1.3	0.8	0.7
	標準偏差	1.0	1.0	0.9
	下側95%信頼区間	1.1	0.6	0.4
	上側95%信頼区間	1.4	1.0	1.1
24週	例数	101	114	26
	平均値	1.2	0.8	0.7
	標準偏差	1.0	1.0	0.9
	下側95%信頼区間	1.1	0.6	0.4
	上側95%信頼区間	1.4	1.0	1.1

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-34

3)　医師による全般的評価サブスコア

投与回数ごとの医師による全般的評価サブスコアの推移は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 0 週で 1.9±0.3（平均値±標準偏差、以下同様）、2.0±0.2 及び 2.0±0.0、4 週で 1.7±0.7、1.3±0.7 及び 1.3±0.8、8 週で 1.7±0.7、1.2±0.8 及び 1.0±0.9、24 週で 1.5±0.8、1.0±0.9 及び 1.1±0.9 であり、4 週～24 週において投与回数 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。

表 2.7.3.3-70　投与回数ごとの医師による全般的評価サブスコアの推移（AJM300/CT3）

AJM300投与回数		0回	1回	2回
0週	例数	101	114	26
	平均値	1.9	2.0	2.0
	標準偏差	0.3	0.2	0.0
	下側95%信頼区間	1.9	1.9	-
	上側95%信頼区間	2.0	2.0	-
4週	例数	100	113	26
	平均値	1.7	1.3	1.3
	標準偏差	0.7	0.7	0.8
	下側95%信頼区間	1.5	1.2	1.0
	上側95%信頼区間	1.8	1.5	1.6
8週	例数	101	113	26
	平均値	1.7	1.2	1.0
	標準偏差	0.7	0.8	0.9
	下側95%信頼区間	1.5	1.0	0.7
	上側95%信頼区間	1.8	1.3	1.4
12週	例数	101	114	26
	平均値	1.5	1.1	1.1
	標準偏差	0.8	0.9	0.9
	下側95%信頼区間	1.3	0.9	0.7
	上側95%信頼区間	1.7	1.2	1.5
16週	例数	101	114	26
	平均値	1.5	1.1	1.1
	標準偏差	0.8	0.9	0.9
	下側95%信頼区間	1.3	0.9	0.7
	上側95%信頼区間	1.7	1.2	1.5
20週	例数	101	114	26
	平均値	1.5	1.1	1.1
	標準偏差	0.8	0.9	0.9
	下側95%信頼区間	1.3	0.9	0.7
	上側95%信頼区間	1.7	1.2	1.4
24週	例数	101	114	26
	平均値	1.5	1.0	1.1
	標準偏差	0.8	0.9	0.9
	下側95%信頼区間	1.3	0.9	0.7
	上側95%信頼区間	1.7	1.2	1.4

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-35

2.7.3.3.2.5　非投与期の解析結果

AJM300/CT3 の非投与期の結果は、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のデータを基に記載した。

非投与期に関する解析結果は、プラセボ群に対する 960 mg 群の有効性を検証し得た AJM300/CT3 について記載した。

初回投与期直後の非投与期の各解析項目は、対象を表 2.7.3.3-71 に示すサブグループで解析し、Partial Mayo score による累積再燃率、Partial Mayo score による再燃までの期間及び非投与期の Partial Mayo score の推移の結果はサブグループ 1 から 4 について記載した。投与回数ごとの非投与期の各解析項目は、対象を表 2.7.3.3-72 に示すサブグループで解析した。

表 2.7.3.3-71　サブグループ（初回投与期直後の非投与期）

	対象
サブグループ 1	治験薬投与終了時に粘膜治癒した症例
サブグループ 2	治験薬投与終了時に血便サブスコアが 0 点の症例
サブグループ 3	8 週時に Mayo score による改善①を達成かつ治験薬投与終了時に粘膜治癒した症例
サブグループ 4	8 週時に Mayo score による改善①を達成かつ治験薬投与終了時に血便サブスコアが 0 点の症例
サブグループ 5	寛解導入治療完了した症例
サブグループ 6	8 週時に Mayo score による改善①を達成した症例

表 2.7.3.3-72　サブグループ（投与回数ごとの非投与期）

	対象
サブグループ 7	直前の再投与期に寛解導入治療完了した症例
サブグループ 8	直前の再投与期の治験薬投与終了時に血便サブスコアが 0 点の症例

（1）　Partial Mayo score による累積再燃率

1）　初回投与期直後の非投与期

初回投与期直後の非投与期の Partial Mayo score による累積再燃率を表 2.7.3.3-73 に示した。

サブグループ 1 ではプラセボ群が治験薬投与終了後 4～26 週で 14.3%（1/7 例）、52 週で 28.6%（2/7 例）、960 mg 群が治験薬投与終了後 4 週及び 8 週で 0.0%（0/16 例）、26 週で 18.8%（3/16 例）、52 週で 25.0%（4/16 例）であった。960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は治験薬投与終了後 4 週で-14.3%（-51.3%～8.3%）、8 週で-14.3%（-51.3%～8.3%）、26 週で 4.5%（-34.5%～31.4%）、52 週で-3.6%（-42.1%～28.3%）であり、いずれの評価時点も両群間に有意差は認められなかった。サブグループ 3 についても同様の傾向であった。

サブグループ 2 ではプラセボ群及び 960 mg 群の順で、それぞれ治験薬投与終了後 4 週で 4.5%（1/22 例）及び 8.9%（4/45 例）、8 週で 13.6%（3/22 例）及び 17.8%（8/45 例）、26 週で 27.3%（6/22 例）及び 42.2%（19/45 例）、52 週で 31.8%（7/22 例）及び 48.9%（22/45 例）であった。960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は治験薬投与終了後 4 週で 4.3%（-13.7%～16.8%）、8 週で 4.1%（-17.3%～20.3%）、26 週で 14.9%（-9.8%～35.2%）、52 週で 17.1%（-8.0%～38.0%）であり、いずれの評価時点も両群間に有意差は認められなかった。サブグループ 4 についても同様の傾向であった。

960 mg 群での初回投与期直後の非投与期の Partial Mayo score による累積再燃率について、治験薬投与終了時に粘膜治癒した症例（サブグループ 1 及び 3）は、治験薬投与終了時に血便サブスコアが 0 点の症例（サブグループ 2 及び 4）に比し、低い傾向を示した。

表 2.7.3.3-73　Partial Mayo score による累積再燃率（初回投与期直後の非投与期）

サブグループ1

評価時点[*1]	投与群	解析対象例数	累積再燃症例	累積再燃率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						累積再燃率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
4週後	プラセボ群	7	1	14.3	2.6～51.3	-	-	-	-
	960 mg群	16	0	0.0	0.0～19.4	-14.3	-51.3～8.3	2.39	p=0.1221
8週後	プラセボ群	7	1	14.3	2.6～51.3	-	-	-	-
	960 mg群	16	0	0.0	0.0～19.4	-14.3	-51.3～8.3	2.39	p=0.1221
26週後	プラセボ群	7	1	14.3	2.6～51.3	-	-	-	-
	960 mg群	16	3	18.8	6.6～43.0	4.5	-34.5～31.4	0.07	p=0.7949
52週後	プラセボ群	7	2	28.6	8.2～64.1	-	-	-	-
	960 mg群	16	4	25.0	10.2～49.5	-3.6	-42.1～28.3	0.03	p=0.8576

サブグループ2

評価時点[*1]	投与群	解析対象例数	累積再燃症例	累積再燃率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						累積再燃率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
4週後	プラセボ群	22	1	4.5	0.8～21.8	-	-	-	-
	960 mg群	45	4	8.9	3.5～20.7	4.3	-13.7～16.8	0.40	p=0.5252
8週後	プラセボ群	22	3	13.6	4.7～33.3	-	-	-	-
	960 mg群	45	8	17.8	9.3～31.3	4.1	-17.3～20.3	0.18	p=0.6674
26週後	プラセボ群	22	6	27.3	13.2～48.2	-	-	-	-
	960 mg群	45	19	42.2	29.0～56.7	14.9	-9.8～35.2	1.41	p=0.2348
52週後	プラセボ群	22	7	31.8	16.4～52.7	-	-	-	-
	960 mg群	45	22	48.9	35.0～63.0	17.1	-8.0～38.0	1.75	p=0.1854

サブグループ3

評価時点[*1]	投与群	解析対象例数	累積再燃症例	累積再燃率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						累積再燃率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
4週後	プラセボ群	6	1	16.7	3.0～56.4	-	-	-	-
	960 mg群	15	0	0.0	0.0～20.4	-16.7	-56.4～7.9	2.63	p=0.1052
8週後	プラセボ群	6	1	16.7	3.0～56.4	-	-	-	-
	960 mg群	15	0	0.0	0.0～20.4	-16.7	-56.4～7.9	2.63	p=0.1052
26週後	プラセボ群	6	1	16.7	3.0～56.4	-	-	-	-
	960 mg群	15	2	13.3	3.7～37.9	-3.3	-44.2～24.8	0.04	p=0.8437
52週後	プラセボ群	6	1	16.7	3.0～56.4	-	-	-	-
	960 mg群	15	3	20.0	7.0～45.2	3.3	-38.4～32.0	0.03	p=0.8605

サブグループ4

評価時点[*1]	投与群	解析対象例数	累積再燃症例	累積再燃率（%）	95%信頼区間	プラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						累積再燃率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
4週後	プラセボ群	13	1	7.7	1.4～33.3	-	-	-	-
	960 mg群	34	2	5.9	1.6～19.1	-1.8	-27.8～12.8	0.05	p=0.8204
8週後	プラセボ群	13	2	15.4	4.3～42.2	-	-	-	-
	960 mg群	34	6	17.6	8.3～33.5	2.3	-26.2～21.6	0.03	p=0.8535
26週後	プラセボ群	13	4	30.8	12.7～57.6	-	-	-	-
	960 mg群	34	13	38.2	23.9～55.0	7.5	-23.0～32.1	0.23	p=0.6337
52週後	プラセボ群	13	4	30.8	12.7～57.6	-	-	-	-
	960 mg群	34	16	47.1	31.5～63.3	16.3	-14.8～40.6	1.02	p=0.3123

*1：治験薬投与終了後

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-47

2） 投与回数ごと

投与回数ごとの各投与期直後の非投与期の Partial Mayo score による累積再燃率を表 2.7.3.3-74 に示した。

サブグループ 7 で投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順で、それぞれ治験薬投与終了後 4 週が 4.2%（1/24 例）、7.0%（4/57 例）及び 7.1%（1/14 例）、8 週が 12.5%（3/24 例）、14.0%（8/57 例）及び 21.4%（3/14 例）、26 週が 25.0%（6/24 例）、35.1%（20/57 例）及び 42.9%（6/14 例）、52 週が 29.2%（7/24 例）、40.4%（23/57 例）及び 42.9%（6/14 例）であった。Partial Mayo score による累積再燃率は、投与回数ごとで大きな違いは認められなかった。

サブグループ 8 についても同様の傾向であった。

表 2.7.3.3-74　Partial Mayo score による累積再燃率（投与回数ごと）

サブグループ7

評価時点[*1]	AJM300投与回数	解析対象例数	累積再燃症例	累積再燃率（%）	95%信頼区間
4週後	0回	24	1	4.2	0.7～20.2
	1回	57	4	7.0	2.8～16.7
	2回	14	1	7.1	1.3～31.5
8週後	0回	24	3	12.5	4.3～31.0
	1回	57	8	14.0	7.3～25.3
	2回	14	3	21.4	7.6～47.6
26週後	0回	24	6	25.0	12.0～44.9
	1回	57	20	35.1	24.0～48.1
	2回	14	6	42.9	21.4～67.4
52週後	0回	24	7	29.2	14.9～49.2
	1回	57	23	40.4	28.6～53.3
	2回	14	6	42.9	21.4～67.4

サブグループ8

評価時点[*1]	AJM300投与回数	解析対象例数	累積再燃症例	累積再燃率（%）	95%信頼区間
4週後	0回	27	1	3.7	0.7～18.3
	1回	62	6	9.7	4.5～19.5
	2回	14	1	7.1	1.3～31.5
8週後	0回	27	3	11.1	3.9～28.1
	1回	62	11	17.7	10.2～29.0
	2回	14	3	21.4	7.6～47.6
26週後	0回	27	8	29.6	15.9～48.5
	1回	62	23	37.1	26.2～49.5
	2回	14	6	42.9	21.4～67.4
52週後	0回	27	10	37.0	21.5～55.8
	1回	62	27	43.5	31.9～55.9
	2回	14	6	42.9	21.4～67.4

*1：治験薬投与終了後

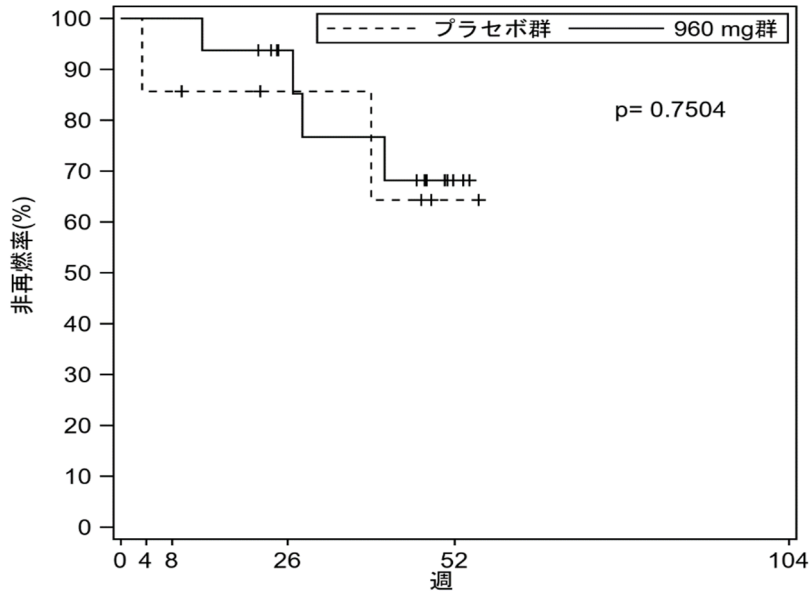
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-48

（2） Partial Mayo score による再燃までの期間

1） 初回投与期直後の非投与期

Partial Mayo score による再燃までの期間を図 2.7.3.3-6 に示した。中央値はプラセボ群でいずれのサブグループでも推定不能で、960 mg 群でサブグループ 1 から 4 の順に、それぞれ推定不能、290.0 日、推定不能、297.0 日であった。ログランク検定による群間比較の結果、p 値はぞれぞれ p=0.7504、p=0.2797、p=0.9821、p=0.4935 であった。

サブグループ 1



サブグループ 2

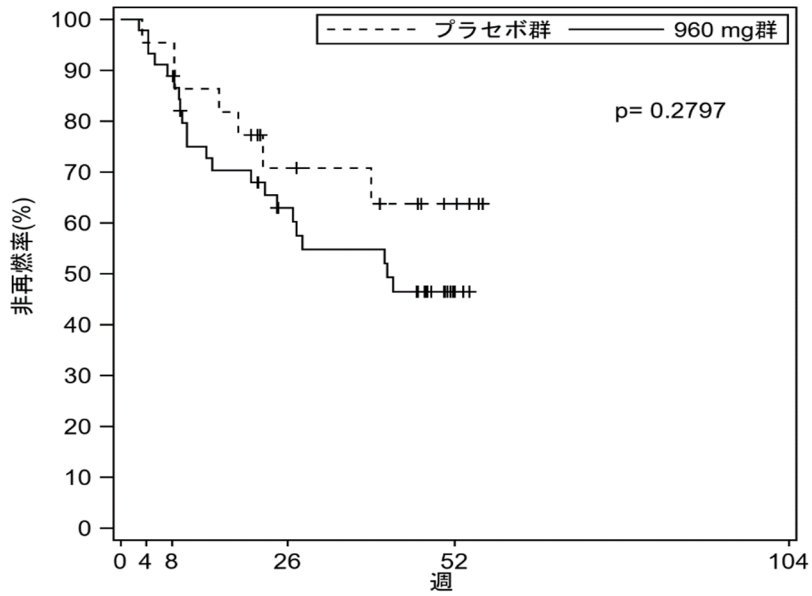
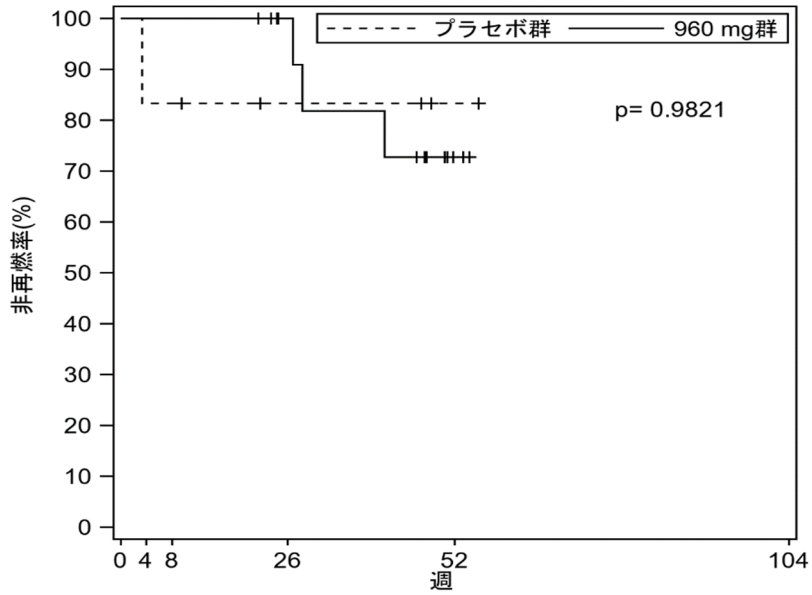


図 2.7.3.3-6　Partial Mayo score による再燃までの期間（初回投与期直後の非投与期）

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

サブグループ 3



サブグループ 4

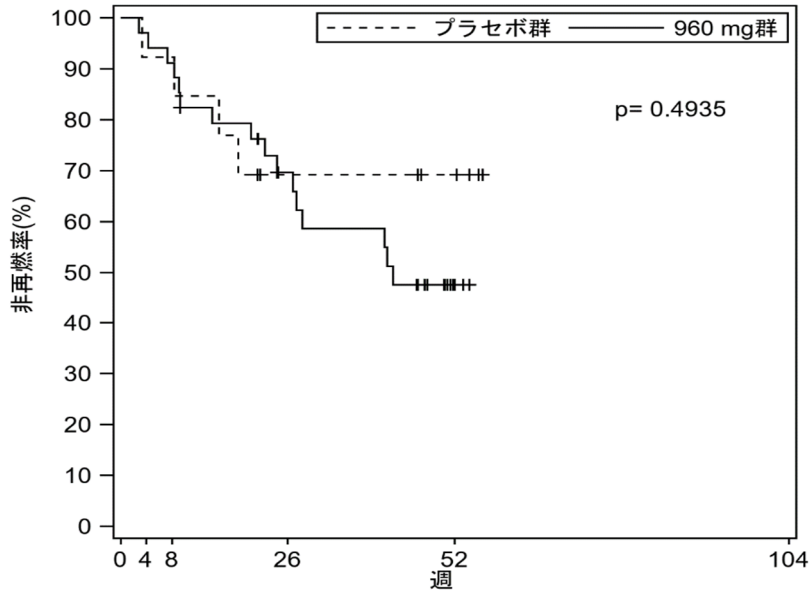


図 2.7.3.3-6　Partial Mayo score による再燃までの期間（初回投与期直後の非投与期）（続き）
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）図 11.4-2

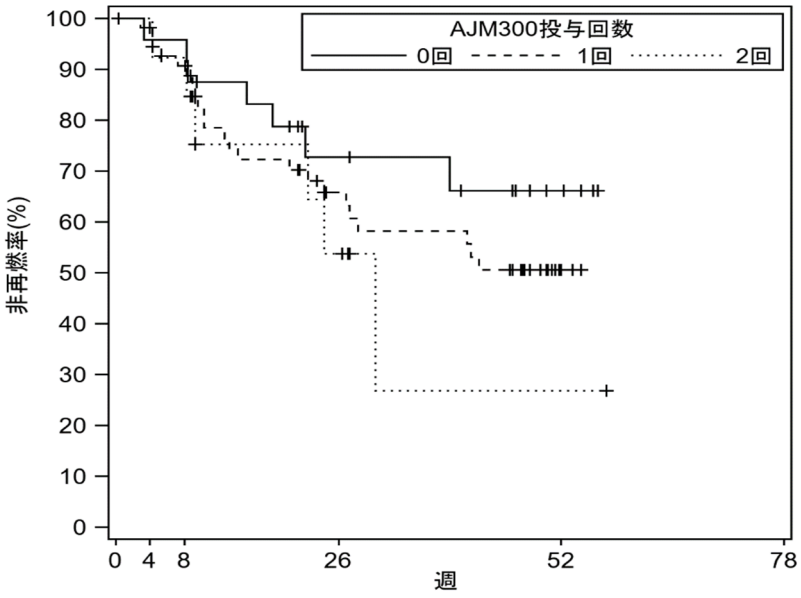
2）　投与回数ごと

投与回数ごとの各投与期直後の非投与期の Partial Mayo score による再燃までの期間を図 2.7.3.3-7 に示した。

中央値はサブグループ 7 で投与回数 0 回及び 1 回が推定不能、2 回が 212.0 日であった。

サブグループ 8 で投与回数 0 回が推定不能、1 回が 367.0 日、2 回が 212.0 日であった。

サブグループ 7



サブグループ 8

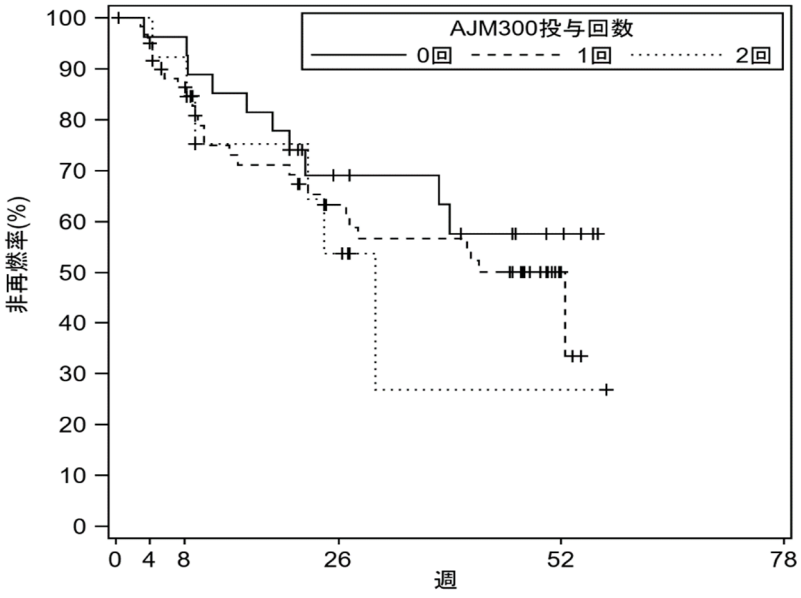


図 2.7.3.3-7　Partial Mayo score による再燃までの期間
（初回投与期直後の非投与期を含めた投与回数ごと）

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）図 11.4-3

（3）　非投与期 Partial Mayo score の推移

1）　初回投与期直後の非投与期

初回投与期直後の非投与期の Partial Mayo score の推移を表 2.7.3.3-75 に示した。サブグループ 1 ではプラセボ群で投与終了後 4 週 1.9±2.3（平均値±標準偏差、以下同様）、8 週 1.3±2.0、26 週 1.7±2.3、52 週 2.7±2.6 で推移し、960 mg 群で 4 週 1.1±1.3、8 週 1.3±1.7、26 週 2.2±2.6、52 週 2.5±2.9 で推移した。960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は投与終了後 4 週