-0.73（-2.25～0.79）、8 週-0.08（-1.82～1.65）、26 週 0.47（-1.87～2.82）、52 週-0.21（-2.86～2.43）であった。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 ではプラセボ群で投与終了後 4 週 1.5±1.5（平均値±標準偏差、以下同様）、8 週 1.5±1.8、26 週 2.0±1.9、52 週 2.4±2.1 で推移し、960 mg 群で 4 週 2.0±1.9、8 週 2.4±2.4、26 週 3.2±2.6、52 週 3.5±2.7 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 0.55（-0.36～1.45）、8 週 0.90（-0.27～2.07）、26 週 1.25（0.02～2.47）、52 週 1.10（-0.19～2.40）であり、26 週で有意差が認められた。サブグループ 4 については、960 mg 群のプラセボ群に対する差は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ものの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、すべての評価時点で低く推移する傾向を示した。

表 2.7.3.3-75　Partial Mayo score の推移（初回投与期直後の非投与期）

サブグループ1

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
4週後[*1]	例数	7	16	-0.73	-2.25～0.79	-1.00	p=0.3278
	平均値	1.9	1.1				
	標準偏差	2.3	1.3				
	下側95%信頼区間	-0.2	0.5				
	上側95%信頼区間	4.0	1.8				
8週後[*1]	例数	6	16	-0.08	-1.82～1.65	-0.10	p=0.9212
	平均値	1.3	1.3				
	標準偏差	2.0	1.7				
	下側95%信頼区間	-0.7	0.4				
	上側95%信頼区間	3.4	2.1				
26週後[*1]	例数	7	16	0.47	-1.87～2.82	0.42	p=0.6788
	平均値	1.7	2.2				
	標準偏差	2.3	2.6				
	下側95%信頼区間	-0.4	0.8				
	上側95%信頼区間	3.8	3.6				
52週後[*1]	例数	7	16	-0.21	-2.86～2.43	-0.17	p=0.8678
	平均値	2.7	2.5				
	標準偏差	2.6	2.9				
	下側95%信頼区間	0.3	1.0				
	上側95%信頼区間	5.1	4.0				

サブグループ2

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
4週後[*1]	例数	22	45	0.55	-0.36～1.45	1.20	p=0.2333
	平均値	1.5	2.0				
	標準偏差	1.5	1.9				
	下側95%信頼区間	0.8	1.4				
	上側95%信頼区間	2.1	2.6				
8週後[*1]	例数	22	45	0.90	-0.27～2.07	1.54	p=0.1286
	平均値	1.5	2.4				
	標準偏差	1.8	2.4				
	下側95%信頼区間	0.7	1.7				
	上側95%信頼区間	2.3	3.1				
26週後[*1]	例数	22	45	1.25	0.02～2.47	2.03	p=0.0466
	平均値	2.0	3.2				
	標準偏差	1.9	2.6				
	下側95%信頼区間	1.1	2.4				
	上側95%信頼区間	2.8	4.0				
52週後[*1]	例数	22	45	1.10	-0.19～2.40	1.70	p=0.0943
	平均値	2.4	3.5				
	標準偏差	2.1	2.7				
	下側95%信頼区間	1.5	2.7				
	上側95%信頼区間	3.3	4.3				

*1：治験薬投与終了後

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-49

表 2.7.3.3-75　Partial Mayo score の推移（初回投与期直後の非投与期）（続き）

サブグループ3

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
4週後[*1]	例数	6	15	-0.70	-2.41～1.01	-0.86	p=0.4031
	平均値	1.8	1.1				
	標準偏差	2.5	1.3				
	下側95%信頼区間	-0.8	0.4				
	上側95%信頼区間	4.4	1.9				
8週後[*1]	例数	5	15	0.07	-1.91～2.04	0.07	p=0.9443
	平均値	1.2	1.3				
	標準偏差	2.2	1.7				
	下側95%信頼区間	-1.5	0.3				
	上側95%信頼区間	3.9	2.2				
26週後[*1]	例数	6	15	0.03	-2.34～2.41	0.03	p=0.9768
	平均値	1.8	1.9				
	標準偏差	2.5	2.3				
	下側95%信頼区間	-0.8	0.6				
	上側95%信頼区間	4.4	3.1				
52週後[*1]	例数	6	15	0.03	-2.62～2.69	0.03	p=0.9793
	平均値	2.2	2.2				
	標準偏差	2.3	2.7				
	下側95%信頼区間	-0.3	0.7				
	上側95%信頼区間	4.6	3.7				

サブグループ4

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
4週後[*1]	例数	13	34	0.58	-0.42～1.58	1.17	p=0.2477
	平均値	1.2	1.7				
	標準偏差	1.3	1.6				
	下側95%信頼区間	0.4	1.2				
	上側95%信頼区間	1.9	2.3				
8週後[*1]	例数	13	34	0.98	-0.36～2.33	1.47	p=0.1485
	平均値	1.1	2.1				
	標準偏差	1.5	2.2				
	下側95%信頼区間	0.2	1.3				
	上側95%信頼区間	2.0	2.8				
26週後[*1]	例数	13	34	1.26	-0.30～2.82	1.63	p=0.1103
	平均値	1.8	3.0				
	標準偏差	1.9	2.5				
	下側95%信頼区間	0.6	2.2				
	上側95%信頼区間	2.9	3.9				
52週後[*1]	例数	13	34	1.36	-0.27～2.99	1.69	p=0.0988
	平均値	2.1	3.4				
	標準偏差	1.8	2.7				
	下側95%信頼区間	1.0	2.5				
	上側95%信頼区間	3.1	4.4				

*1：治験薬投与終了後

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-49

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 の推移を表 2.7.3.3-76 に示した。

サブグループ 7 ではいずれの投与回数でも投与終了後 4 週から 52 週にかけて高くなる傾向であった。

サブグループ 8 についても同様の傾向であった。

表 2.7.3.3-76　Partial Mayo score の推移（初回投与期直後の非投与期を含めた投与回数ごと）

サブグループ7

AJM300投与回数		0回	1回	2回
4週後[*1]	例数	24	55	13
	平均値	1.5	1.7	2.1
	標準偏差	1.6	1.8	2.0
	下側95%信頼区間	0.9	1.2	0.9
	上側95%信頼区間	2.2	2.2	3.3
8週後[*1]	例数	23	55	13
	平均値	1.4	2.1	2.7
	標準偏差	1.8	2.3	2.3
	下側95%信頼区間	0.7	1.4	1.3
	上側95%信頼区間	2.2	2.7	4.1
26週後[*1]	例数	24	55	13
	平均値	2.0	2.8	4.2
	標準偏差	2.0	2.6	2.4
	下側95%信頼区間	1.2	2.1	2.7
	上側95%信頼区間	2.8	3.5	5.6
52週後[*1]	例数	24	55	13
	平均値	2.4	3.1	4.2
	標準偏差	2.1	2.8	2.2
	下側95%信頼区間	1.5	2.3	2.9
	上側95%信頼区間	3.3	3.8	5.6

サブグループ8

AJM300投与回数		0回	1回	2回
4週後[*1]	例数	26	59	13
	平均値	1.5	1.8	2.1
	標準偏差	1.6	2.0	2.0
	下側95%信頼区間	0.9	1.3	0.9
	上側95%信頼区間	2.2	2.4	3.3
8週後[*1]	例数	26	57	13
	平均値	1.7	2.3	2.7
	標準偏差	1.8	2.5	2.3
	下側95%信頼区間	0.9	1.7	1.3
	上側95%信頼区間	2.4	3.0	4.1
26週後[*1]	例数	27	60	13
	平均値	2.2	3.0	4.2
	標準偏差	1.9	2.7	2.4
	下側95%信頼区間	1.5	2.3	2.7
	上側95%信頼区間	3.0	3.7	5.6
52週後[*1]	例数	27	60	13
	平均値	2.7	3.3	4.2
	標準偏差	2.1	2.8	2.2
	下側95%信頼区間	1.9	2.5	2.9
	上側95%信頼区間	3.6	4.0	5.6

*1：治験薬投与終了後

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-50

（4）　非投与期潰瘍性大腸炎の治療状況

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潰瘍性大腸炎の治療状況を表 2.7.3.3-77 に示した。

サブグループ 5 では初回投与期の投与終了後 4 週から 52 週でプラセボ群及び 960 mg 群との間に大きな違いはなかった。すべての評価時点で経口 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）がいずれの群でも最も多く使用されていた。

他のサブグループについても同様の傾向であった。

表 2.7.3.3-77　潰瘍性大腸炎の治療状況（初回投与期直後の非投与期）

サブグループ5

評価週[*1]	投与群	プラセボ群	960 mg群
	解析対象症例数	24	49
4週後	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	21 (87.5)	47 (95.9)
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	1 (4.2)	1 (2.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	1 (4.2)	0
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0	0
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	0	1 (2.0)
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	0	0
	タクロリムス/シクロスポリン	0	0
	抗TNF-α抗体製剤	0	0
	整腸剤	12 (50.0)	24 (49.0)
	外科的治療	0	0
	その他	2 (8.3)	1 (2.0)
8週後	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	19 (79.2)	44 (89.8)
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	1 (4.2)	3 (6.1)
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	1 (4.2)	0
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0	0
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	0	1 (2.0)
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	0	0
	タクロリムス/シクロスポリン	0	0
	抗TNF-α抗体製剤	0	0
	整腸剤	13 (54.2)	22 (44.9)
	外科的治療	0	0
	その他	1 (4.2)	1 (2.0)
26週後	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	16 (66.7)	32 (65.3)
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	2 (8.3)	1 (2.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	1 (4.2)	0
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0	0
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	1 (4.2)	1 (2.0)
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	0	0
	タクロリムス/シクロスポリン	0	0
	抗TNF-α抗体製剤	0	0
	整腸剤	10 (41.7)	18 (36.7)
	外科的治療	0	0
	その他	1 (4.2)	2 (4.1)
52週後	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	9 (37.5)	17 (34.7)
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	0	1 (2.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	0	0
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0	0
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	0	0
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	0	0
	タクロリムス/シクロスポリン	0	0
	抗TNF-α抗体製剤	0	0
	整腸剤	6 (25.0)	10 (20.4)
	外科的治療	0	0
	その他	0	1 (2.0)

例数（%）

*1：治験薬投与終了後

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-51

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

AJM300/CT2 では主要評価項目である Mayo score による改善率について部分集団解析を、AJM300/CT3 では主要評価項目である Mayo score による改善率①について部分集団解析を実施した。

AJM300/CT2 の主要評価項目である Mayo score による改善率について、被験者背景による部分集団解析した結果を表 2.7.3.6-9 に示した。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）又は副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の別」の 5-ASA 製剤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。その他の項目については、有意差が認められなかった。

AJM300/CT3 の主要評価項目である Mayo score による改善率①について、被験者背景による部分集団解析した結果を表 2.7.3.6-10 に示した。プラセボ群及び 960 mg 群のいずれも 10 例以上であった層で、960 mg 群の Mayo score による改善率①がプラセボ群を下回っていたのは、年齢 20 歳以上 30 歳未満の層のみで【プラセボ群 22.2%（4/18 例）、960 mg 群 15.8%（3/19 例）】、それ以外の層では全体の結果と同様、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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量（案）を以下に示す。

通常、成人にはカロテグラストメチルとして 1 回 960 mg を 1 日 3 回食後経口投与する。

2.7.3.4.1 用法

活性代謝物 HCA2969 について、AJM300 960 mg を単回空腹時投与に対する食後投与の比の平均は C_{max} が 0.815 及び AUC_{inf} が 0.976 で、食後投与では空腹時投与よりも血漿中濃度は低下することが示唆された（AJM300/CP3）。一方、本剤との併用が想定される各経口の 5-ASA 製剤はいずれも食後投与であり、本剤も食後投与とすることで良好なアドヒアランスが期待できることから用法は食後投与とした。

2.7.3.4.2 用量

（1） 薬物動態／薬力学

HCA2969 の $C_{max(0\text{-}24h)}$及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、AJM300 の 240、480 及び 960 mg を 1 日 3 回食後反復投与した際、480 mg までは用量に比例した増加が認められたが、960 mg では用量に比例した増加はみられなかった。一方、HCA2969 の $C_{min(24h)}$（1 回目投与後 24 時間値）は反復投与期間を通して 960 mg 投与が 480 mg 投与に比し高めに推移した。また、本剤の薬理作用の指標である末梢血中リンパ球数について、血漿中薬物濃度がトラフとなる時点にて、リンパ球数の投与前に対する変化率がプラセボ群に比し有意な増加を認めたのは 960 mg 投与のみであり、960 mg が 24 時間を通して薬理作用を持続させる可能性が示唆された（AJM300/CP4）。これらのことから、用量は 1 回 960 mg を 1 日 3 回とした。

（2） 有効性

第 II 相試験の AJM300/ET2 及び AJM300/ET3 をそれぞれ 480 mg 及び 960 mg の用量で実施した。いずれも経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）又は経口の副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした。480 mg を 1 日 3 回 8 週間投与により主要評価項目である Mayo score の変化量は、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（AJM300/ET2）。960 mg を 1 日 3 回 8 週間経口投与により主要評価項目である Mayo score による改善率は、プラセボ群 25.5%（13/51 例）、960 mg 群 62.7%（32/51 例）で、両群の差（両側 95%信頼区間）は 37.3%（18.1%～52.8%）であった（ロジスティック回帰モデルによる解析での投与群の Waldχ^2 の p 値は p=0.0002）（AJM300/ET3）。二つの試験は、それぞれ異なる主要評価項目で実施したことから、AJM300/ET2 及び AJM300/ET3 の被験者データにて、AJM300/ET3 での主要評価項目の Mayo score による改善率を用いて解析した（表 2.7.3.4-1）。Mayo score による改善率について、プラセボ群での改善率は 2 つの試験で異なるものの、480 mg 群（48.4%）は 960 mg 群（62.7%）に比し低かった。

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

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

表 2.7.3.4-1　Mayo score による改善率

試験名	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
AJM300/ET2	プラセボ群	15	6	40.0	19.8～64.3	-	-
	480 mg群	31	15	48.4	32.0～65.2	8.4	-20.9～34.6
AJM300/ET3	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 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 8.2、AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-2

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

有効性の持続については、プラセボ群に対する本剤 960 mg 群の優越性を検証し得た AJM300/CT3 にて、初回投与期に本剤 960 mg を最大 24 週間投与時の成績を用いて検討した。

Mayo score のサブスコアにて定義した有効率について、8 週及び 24 週での Mayo score による改善率①、Mayo score による改善率、粘膜寛解率及び粘膜治癒率は、いずれの評価時点でも 960 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった。8 週から 24 週での累積血便消失率、症状寛解率及び寛解導入治療累積完了率は、いずれの評価時点でも 960 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった。2 週から 24 週での血便消失率、Partial Mayo score による累積改善率及び Partial Mayo score による累積寛解率は、血便消失率及び Partial Mayo score による累積寛解率の 2 週を除く評価時点で 960 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった。8 週及び 24 週での Mayo score による寛解率、改変版 Mayo score による寛解率①及び改変版 Mayo score による寛解率②は、いずれの評価時点でも両群間に有意差は認められなかった。

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

本剤の薬力学的パラメータについて、2 週から 12 週の範囲でリンパ球数は、960 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった（16 週以降はいずれの群も 10 例以下のため群間の比較が困難であった）（2.7.3.3.2.3）。

このように、多くの有効性評価項目及び薬力学的パラメータより、8 週を超えて本剤を投与した場合も効果の持続を有することが示された。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 国内臨床試験の臨床的有効性試験の要約

試験区分 試験番号	施設数	治験期間 割付例数／目標例数	デザイン	投与群 投与方法（いずれも経口）	試験の目的	投与期間	年齢（平均）、 罹病期間（平均）	診断 選択基準	有効性の主たるエンドポイント
第 II 相試験 AJM300/ET2	11 施設	20[redacted].4- 20[redacted].30 46/45 例	二重盲検	被験薬（AJM300）： 480 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	有効性 安全性	8 週	AJM300 群：39.8 歳、7.724 年 プラセボ群：37.1 歳、4.210 年	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」が 2 点以上かつ「血便サブスコア」が 1 点以上	［主要評価項目］ Mayo score の変化量
第 II 相試験 AJM300/ET3	42 施設	20[redacted].17- 20[redacted].29 102/120 例	二重盲検	被験薬（AJM300）： 960 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	有効性 安全性	8 週	AJM300 群：41.7 歳、8.621 年 プラセボ群：42.6 歳、9.329 年		［主要評価項目］ Mayo score による改善率[*2]
第 III 相試験 AJM300/CT2	64 施設	20[redacted].19- 20[redacted].17 165/156 例	二重盲検	被験薬（AJM300）： 960 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	有効性 安全性 薬物動態	初回投与期：8 週[*1] 再投与期：8 週[*1]	AJM300 群：42.1 歳、7.056 年 プラセボ群：42.2 歳、7.834 年		［主要評価項目］ Mayo score による改善率[*2]
第 III 相試験 AJM300/CT3	82 施設	2018.6.6- 20[redacted].26 時点継続中 203/198 例	二重盲検	被験薬（AJM300）： 960 mg×3／日 対照薬（プラセボ）	有効性 安全性	初回投与期：8 週[*1] 再投与期：8 週[*1]	AJM300 群：44.0 歳、6.544 年 プラセボ群：42.8 歳、5.742 年		［主要評価項目］ Mayo score による改善率①[*3]

*1：継続投与移行時は最大 24 週間
*2：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
*3：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

表 2.7.3.6-2　国内第 II 相試験（AJM300/ET2）の主な成績

投与期間	投与群	解析対象例数	Mayo score の変化量	改善率[*1]	粘膜治癒率[*2]
8 週	プラセボ	9（PPS）	-2.6	44.4%	77.8%
8 週	480 mg	27（PPS）	-2.3	44.4%	44.4%

*1：Mayo score が 3 点以上の減少した被験者の割合。
*2：8 週における内視鏡所見サブスコアが 1 点以下の被験者の割合。
Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.2-19

表 2.7.3.6-3　国内第 II 相試験（AJM300/ET3）の主な成績

投与期間	投与群	解析対象例数	改善率	寛解率	粘膜寛解率[*1]	粘膜所見サブスコア 0 点の被験者の割合	血便消失率
8 週	プラセボ	51（FAS）	25.5%	3.9%	29.4%	5.9%	19.6%
8 週	960 mg	51（FAS）	62.7%	23.5%	58.8%	15.7%	49.0%

*1：粘膜所見サブスコアが 1 点以下の被験者の割合。
Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-2、表 11.4-3、表 11.4-6、表 11.4-7、表 11.4-24

表 2.7.3.6-4　国内第 III 相試験（AJM300/CT2）の主な成績

投与期間	投与群	解析対象例数	Mayo score による改善率[*1]	Mayo score による寛解率[*2]	Partial Mayo score による改善率[*3]	粘膜寛解率[*4]	粘膜治癒率[*5]	血便消失率
8 週	プラセボ	59（FAS）	49.2%	20.3%	54.2%	33.9%	11.9%	37.3%
8 週	960 mg	106（FAS）	61.3%	28.3%	68.9%	50.9%	13.2%	59.4%
24 週	プラセボ	59（FAS）	－	－	49.2%	－	－	40.7%
24 週	960 mg	106（FAS）	－	－	67.0%	－	－	62.3%

*1：以下 2 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
*2：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。
*3：以下 2 つの条件を満たす被験者の割合。
・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
*4：粘膜所見サブスコアが 1 点以下の被験者の割合。
*5：粘膜所見サブスコアが 0 点の被験者の割合。
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-3、表 11.4-7、表 11.4-8、表 11.4-9、表 11.4-10、表 11.4-11、表 11.4-12、表 11.4-13

表 2.7.3.6-5　国内第 III 相試験（AJM300/CT3）の主な成績

投与期間	投与群	解析対象例数	Mayo score による改善率①[*1,#]	Mayo score による改善率[*2,#]	Partial Mayo score による改善率[*3,#]	粘膜寛解率[*4,#]	粘膜治癒率[*5,#]	血便消失率[#]
8 週	プラセボ	101（FAS）	20.8%	23.8%	37.6%	26.7%	3.0%	24.8%
8 週	960 mg	102（FAS）	45.1%	52.0%	62.7%	54.9%	13.7%	44.1%
24 週	プラセボ	101（FAS）	22.8%	30.7%	40.6%	27.7%	6.9%	30.7%
24 週	960 mg	102（FAS）	49.0%	59.8%	69.6%	54.9%	15.7%	56.9%

*1：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
*2：以下 2 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
*3：以下 2 つの条件を満たす被験者の割合。
・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
*4：粘膜所見サブスコアが 1 点以下の被験者の割合。
*5：粘膜所見サブスコアが 0 点の被験者の割合。
#：累積値
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.4-2、表 11.4-3、表 11.4-13、表 11.4-15、表 11.4-16、表 11.4-18

表 2.7.3.6-6　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（AJM300/ET3）

例数（%）

投与群			プラセボ群	960 mg群	全体
解析対象症例数			51	51	102
年齢（歳）		例数	51	51	102
		平均値	42.6	41.7	42.2
		標準偏差	13.4	11.4	12.4
		20以上30未満	10 (19.6)	8 (15.7)	18 (17.6)
		30以上40未満	12 (23.5)	12 (23.5)	24 (23.5)
		40以上50未満	13 (25.5)	16 (31.4)	29 (28.4)
		50以上65未満	16 (31.4)	15 (29.4)	31 (30.4)
性別		男	26 (51.0)	31 (60.8)	57 (55.9)
		女	25 (49.0)	20 (39.2)	45 (44.1)
体重（kg）		例数	51	51	102
		平均値	60.72	61.99	61.36
		標準偏差	11.97	11.25	11.57
		50未満	9 (17.6)	9 (17.6)	18 (17.6)
		50以上60未満	18 (35.3)	13 (25.5)	31 (30.4)
		60以上70未満	11 (21.6)	18 (35.3)	29 (28.4)
		70以上	13 (25.5)	11 (21.6)	24 (23.5)
罹病期間（年）		例数	51	51	102
		平均値	9.329	8.621	8.975
		標準偏差	8.936	9.205	9.033
		1未満	4 (7.8)	6 (11.8)	10 (9.8)
		1以上5未満	15 (29.4)	21 (41.2)	36 (35.3)
		5以上	32 (62.7)	24 (47.1)	56 (54.9)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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		5-ASA製剤効果不十分	46 (90.2)	46 (90.2)	92 (90.2)
		5-ASA製剤不耐	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (2.9)
		副腎皮質ホルモン製剤効果不十分	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (2.9)
		副腎皮質ホルモン製剤不耐	3 (5.9)	1 (2.0)	4 (3.9)
原疾患の罹患部位による分類		全大腸炎型	20 (39.2)	22 (43.1)	42 (41.2)
		左側大腸炎型	31 (60.8)	29 (56.9)	60 (58.8)
原疾患の初発・再燃の別		初発	3 (5.9)	5 (9.8)	8 (7.8)
		再燃	48 (94.1)	46 (90.2)	94 (92.2)
今回の活動期における寛解導入療法開始から適格性確認日までの期間（ヵ月）		例数	51	51	102
		平均値	3.8	3.6	3.7
		標準偏差	6.0	5.8	5.9
		1未満	12 (23.5)	13 (25.5)	25 (24.5)
		1以上3未満	18 (35.3)	17 (33.3)	35 (34.3)
		3以上6未満	11 (21.6)	10 (19.6)	21 (20.6)
		6以上	10 (19.6)	11 (21.6)	21 (20.6)
今回の活動期における治療法	なし		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり		51 (100.0)	51 (100.0)	102 (100.0)
	血球成分除去療法の有無	なし	45 (88.2)	50 (98.0)	95 (93.1)
		あり	6 (11.8)	1 (2.0)	7 (6.9)
	何らかの注腸・坐剤の有無	なし	38 (74.5)	34 (66.7)	72 (70.6)
		あり	13 (25.5)	17 (33.3)	30 (29.4)
	1治療薬剤	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口剤）_メサラジン経口（アサコール錠を除く）　4.0g以上	20 (39.2)	22 (43.1)	42 (41.2)
		5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口剤）_メサラジン経口（アサコール錠を除く）　4.0g未満	4 (7.8)	1 (2.0)	5 (4.9)
		5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口剤）_アサコール錠　3.6g以上	28 (54.9)	23 (45.1)	51 (50.0)
		5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口剤）_アサコール錠　3.6g未満	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (2.9)
		5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口剤）_サラゾスルファピリジン経口4.0g以上	7 (13.7)	9 (17.6)	16 (15.7)
		5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口剤）_サラゾスルファピリジン経口4.0g未満	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (2.9)

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2-1

表 2.7.3.6-6　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（AJM300/ET3）（続き）

例数（%）

投与群			プラセボ群	960 mg群	全体
今回の活動期における治療法	1治療薬剤	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口剤）_5-ASA製剤（SASP製剤を含む）経口　用量不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		副腎皮質ホルモン製剤（経口剤）_副腎皮質ホルモン製剤経口　40mg超え（プレドニゾロン換算）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		副腎皮質ホルモン製剤（経口剤）_副腎皮質ホルモン製剤経口　30mg以上40mg以下（プレドニゾロン換算）	2 (3.9)	3 (5.9)	5 (4.9)
		副腎皮質ホルモン製剤（経口剤）_副腎皮質ホルモン製剤経口　30mg未満（プレドニゾロン換算）	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		副腎皮質ホルモン製剤（経口剤）_副腎皮質ホルモン製剤経口　用量不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		副腎皮質ホルモン製剤（注射剤）_副腎皮質ホルモン製剤注射剤	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (2.0)
		局所製剤_メサラジン注腸剤	8 (15.7)	14 (27.5)	22 (21.6)
		局所製剤_サラゾスルファピリジン坐剤	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)
		局所製剤_副腎皮質ホルモン製剤注腸剤	5 (9.8)	6 (11.8)	11 (10.8)
		局所製剤_副腎皮質ホルモン製剤坐剤	3 (5.9)	2 (3.9)	5 (4.9)
		血球成分除去療法_アダカラム（GMA）／セルソーバ（LCAP）	6 (11.8)	1 (2.0)	7 (6.9)
		免疫調節剤_タクロリムス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		免疫調節剤_シクロスポリン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		免疫調節剤_その他の免疫調節剤	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
		抗TNF-α抗体製剤_抗TNF-α抗体製剤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		その他_その他の薬物療法（治療不明／治験薬を含む）	25 (49.0)	27 (52.9)	52 (51.0)
内視鏡評価部位（最も活動性が高い部位）		S	12 (23.5)	12 (23.5)	24 (23.5)
		Rs	9 (17.6)	11 (21.6)	20 (19.6)
		Ra	14 (27.5)	13 (25.5)	27 (26.5)
		Rb	16 (31.4)	15 (29.4)	31 (30.4)
原疾患発現前の1日当りの排便回数（回）		例数	51	51	102
		平均値	1.2	1.4	1.3
		標準偏差	0.5	0.6	0.6
		1	43 (84.3)	34 (66.7)	77 (75.5)
		2以上	8 (15.7)	17 (33.3)	25 (24.5)
0週の排便回数（回）（直近の3日間の1日当り）		例数	51	51	102
		平均値	5.2	5.3	5.2
		標準偏差	2.6	1.8	2.2
		1～2	4 (7.8)	2 (3.9)	6 (5.9)
		3～4	21 (41.2)	15 (29.4)	36 (35.3)
		5～6	13 (25.5)	20 (39.2)	33 (32.4)
		7以上	13 (25.5)	14 (27.5)	27 (26.5)
0週（適格性確認日）のMayo score		例数	51	51	102
		平均値	7.7	7.8	7.8
		標準偏差	1.2	1.2	1.2
		6以上7以下	22 (43.1)	20 (39.2)	42 (41.2)
		8以上10以下	29 (56.9)	31 (60.8)	60 (58.8)
0週の排便回数サブスコア		例数	51	51	102
		平均値	2.0	2.1	2.1
		標準偏差	0.8	0.8	0.8
		0	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (2.9)
		1	13 (25.5)	9 (17.6)	22 (21.6)
		2	20 (39.2)	21 (41.2)	41 (40.2)
		3	17 (33.3)	19 (37.3)	36 (35.3)

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2-1

表 2.7.3.6-6　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（AJM300/ET3）（続き）

例数（%）

投与群		プラセボ群	960 mg群	全体
0週の血便サブスコア	例数	51	51	102
	平均値	1.6	1.6	1.6
	標準偏差	0.6	0.6	0.6
	1	25 (49.0)	23 (45.1)	48 (47.1)
	2	23 (45.1)	24 (47.1)	47 (46.1)
	3	3 (5.9)	4 (7.8)	7 (6.9)
0週の粘膜所見サブスコア	例数	51	51	102
	平均値	2.2	2.1	2.1
	標準偏差	0.4	0.3	0.4
	2	42 (82.4)	45 (88.2)	87 (85.3)
	3	9 (17.6)	6 (11.8)	15 (14.7)
0週の医師による全般的評価サブスコア	例数	51	51	102
	平均値	1.9	1.9	1.9
	標準偏差	0.2	0.2	0.2
	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	3 (5.9)	3 (5.9)	6 (5.9)
	2	48 (94.1)	48 (94.1)	96 (94.1)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2-1

表 2.7.3.6-7　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（AJM300/CT2）

例数（%）

投与群			プラセボ群	960 mg群	全体
解析対象症例数			59	106	165
性別		男性	36(61.0)	65(61.3)	101(61.2)
		女性	23(39.0)	41(38.7)	64(38.8)
年齢（歳）		例数	59	106	165
		平均値	42.2	42.1	42.1
		標準偏差	11.8	12.4	12.2
		16以上20未満	0(0.0)	3(2.8)	3(1.8)
		20以上30未満	9(15.3)	16(15.1)	25(15.2)
		30以上40未満	16(27.1)	28(26.4)	44(26.7)
		40以上50未満	17(28.8)	29(27.4)	46(27.9)
		50以上65未満	14(23.7)	26(24.5)	40(24.2)
		65以上75未満	3(5.1)	4(3.8)	7(4.2)
体重（kg）		例数	59	106	165
		平均値	63.50	62.68	62.97
		標準偏差	13.82	13.90	13.84
		50未満	9(15.3)	16(15.1)	25(15.2)
		50以上60未満	17(28.8)	33(31.1)	50(30.3)
		60以上70未満	17(28.8)	31(29.2)	48(29.1)
		70以上	16(27.1)	26(24.5)	42(25.5)
罹病期間（年）		例数	59	106	165
		平均値	7.834	7.056	7.334
		標準偏差	6.320	6.424	6.379
		1未満	3(5.1)	11(10.4)	14(8.5)
		1以上5未満	23(39.0)	45(42.5)	68(41.2)
		5以上	33(55.9)	50(47.2)	83(50.3)
		不明	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の別		副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐に該当しない	52(88.1)	91(85.8)	143(86.7)
		副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐に該当する	7(11.9)	15(14.2)	22(13.3)
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		5-ASA製剤効果不十分	51(86.4)	92(86.8)	143(86.7)
		5-ASA製剤不耐	4(6.8)	3(2.8)	7(4.2)
		副腎皮質ホルモン製剤効果不十分	5(8.5)	11(10.4)	16(9.7)
		副腎皮質ホルモン製剤不耐	2(3.4)	4(3.8)	6(3.6)
原疾患の初発・再燃の別		初発	2(3.4)	6(5.7)	8(4.8)
		再燃	57(96.6)	100(94.3)	157(95.2)
原疾患の罹患部位による分類		全大腸炎型	27(45.8)	37(34.9)	64(38.8)
		左側大腸炎型	28(47.5)	55(51.9)	83(50.3)
		直腸炎型	4(6.8)	14(13.2)	18(10.9)
今回の活動期における寛解導入療法開始から適格性確認日までの期間（週）		例数	59	106	165
		平均値	125.2	138.8	134.0
		標準偏差	304.1	230.8	258.6
		4未満	24(40.7)	40(37.7)	64(38.8)
		4以上12未満	15(25.4)	20(18.9)	35(21.2)
		12以上24未満	9(15.3)	16(15.1)	25(15.2)
		24以上	11(18.6)	30(28.3)	41(24.8)
今回の活動期における治療法	なし		1(1.7)	0(0.0)	1(0.6)
	あり		58(98.3)	106(100.0)	164(99.4)
	1治療薬剤	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	55(93.2)	103(97.2)	158(95.8)
		5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	19(32.2)	43(40.6)	62(37.6)
		副腎皮質ホルモン製剤（経口）	4(6.8)	10(9.4)	14(8.5)
		副腎皮質ホルモン製剤（静注）	2(3.4)	1(0.9)	3(1.8)
		副腎皮質ホルモン製剤（局所）	8(13.6)	16(15.1)	24(14.5)
		アザチオプリン/6-メルカプトプリン	4(6.8)	10(9.4)	14(8.5)
		タクロリムス/シクロスポリン	1(1.7)	1(0.9)	2(1.2)
		抗TNF-α抗体製剤	2(3.4)	2(1.9)	4(2.4)
		治験薬	5(8.5)	1(0.9)	6(3.6)
		その他（整腸剤も含む）	37(62.7)	72(67.9)	109(66.1)

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.11-1

表 2.7.3.6-7　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（AJM300/CT2）（続き）

例数（%）

投与群		プラセボ群	960 mg群	全体
直腸からS状結腸において最も活動性の高い部位	S	19(32.2)	25(23.6)	44(26.7)
	Rs	12(20.3)	19(17.9)	31(18.8)
	Ra	10(16.9)	16(15.1)	26(15.8)
	Rb	18(30.5)	46(43.4)	64(38.8)
原疾患発現前の1日当りの排便回数（回）	例数	59	106	165
	平均値	1.3	1.4	1.4
	標準偏差	0.5	0.6	0.6
	1	43(72.9)	72(67.9)	115(69.7)
	2以上	16(27.1)	34(32.1)	50(30.3)
0週の排便回数（回）（直近の3日間の1日当り）	例数	59	106	165
	平均値	5.3	5.6	5.5
	標準偏差	2.3	2.7	2.6
	1～2	6(10.2)	14(13.2)	20(12.1)
	3～4	17(28.8)	27(25.5)	44(26.7)
	5～6	17(28.8)	28(26.4)	45(27.3)
	7以上	19(32.2)	37(34.9)	56(33.9)
0週（適格性確認日）のMayo score	例数	59	106	165
	平均値	7.9	7.7	7.8
	標準偏差	1.4	1.2	1.3
	6以上7以下	26(44.1)	47(44.3)	73(44.2)
	8以上10以下	33(55.9)	59(55.7)	92(55.8)
0週（適格性確認日）のPartial Mayo score	例数	59	106	165
	平均値	5.7	5.6	5.6
	標準偏差	1.4	1.1	1.2
	5以下	27(45.8)	49(46.2)	76(46.1)
	6以上	32(54.2)	57(53.8)	89(53.9)
0週（適格性確認日）のModified Mayo score	例数	59	106	165
	平均値	5.9	5.8	5.9
	標準偏差	1.4	1.1	1.2
	3以上5以下	26(44.1)	41(38.7)	67(40.6)
	6以上9以下	33(55.9)	65(61.3)	98(59.4)
0週の排便回数サブスコア	例数	59	106	165
	平均値	2.1	2.1	2.1
	標準偏差	0.9	0.9	0.9
	0	1(1.7)	4(3.8)	5(3.0)
	1	19(32.2)	25(23.6)	44(26.7)
	2	15(25.4)	34(32.1)	49(29.7)
	3	24(40.7)	43(40.6)	67(40.6)
0週の血便サブスコア	例数	59	106	165
	平均値	1.7	1.6	1.6
	標準偏差	0.7	0.6	0.7
	1	27(45.8)	50(47.2)	77(46.7)
	2	22(37.3)	48(45.3)	70(42.4)
	3	10(16.9)	8(7.5)	18(10.9)
0週の粘膜所見サブスコア	例数	59	106	165
	平均値	2.2	2.1	2.1
	標準偏差	0.4	0.3	0.3
	2	49(83.1)	93(87.7)	142(86.1)
	3	10(16.9)	13(12.3)	23(13.9)
0週の医師による全般的評価サブスコア	例数	59	106	165
	平均値	1.9	1.9	1.9
	標準偏差	0.2	0.3	0.3
	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	1	3(5.1)	11(10.4)	14(8.5)
	2	56(94.9)	93(87.7)	149(90.3)
	3	0(0.0)	2(1.9)	2(1.2)

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.11-1

表 2.7.3.6-8　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（AJM300/CT3）

例数（%）

投与群			プラセボ群	960 mg群	全体
解析対象症例数			101	102	203
性別		男性	59 (58.4)	64 (62.7)	123 (60.6)
		女性	42 (41.6)	38 (37.3)	80 (39.4)
年齢（歳）		例数	101	102	203
		平均値	42.8	44.0	43.4
		標準偏差	13.3	14.2	13.7
		16以上20未満	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		20以上30未満	18 (17.8)	19 (18.6)	37 (18.2)
		30以上40未満	22 (21.8)	19 (18.6)	41 (20.2)
		40以上50未満	25 (24.8)	31 (30.4)	56 (27.6)
		50以上65未満	28 (27.7)	20 (19.6)	48 (23.6)
		65以上75未満	6 (5.9)	13 (12.7)	19 (9.4)
体重（kg）		例数	101	102	203
		平均値	63.17	62.78	62.98
		標準偏差	12.53	11.08	11.79
		50未満	13 (12.9)	9 (8.8)	22 (10.8)
		50以上60未満	33 (32.7)	37 (36.3)	70 (34.5)
		60以上70未満	33 (32.7)	29 (28.4)	62 (30.5)
		70以上	22 (21.8)	27 (26.5)	49 (24.1)
罹病期間（年）		例数	101	102	203
		平均値	5.742	6.544	6.145
		標準偏差	5.703	5.459	5.582
		1未満	15 (14.9)	13 (12.7)	28 (13.8)
		1以上5未満	44 (43.6)	38 (37.3)	82 (40.4)
		5以上	42 (41.6)	51 (50.0)	93 (45.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の別		副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐に該当しない	90 (89.1)	95 (93.1)	185 (91.1)
		副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐に該当する	11 (10.9)	7 (6.9)	18 (8.9)
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		5-ASA製剤効果不十分	93 (92.1)	95 (93.1)	188 (92.6)
		5-ASA製剤不耐	8 (7.9)	7 (6.9)	15 (7.4)
		副腎皮質ホルモン製剤効果不十分	9 (8.9)	6 (5.9)	15 (7.4)
		副腎皮質ホルモン製剤不耐	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
原疾患の初発・再燃の別		初発	2 (2.0)	7 (6.9)	9 (4.4)
		再燃	99 (98.0)	95 (93.1)	194 (95.6)
原疾患の罹患部位による分類		全大腸炎型	38 (37.6)	39 (38.2)	77 (37.9)
		左側大腸炎型	49 (48.5)	48 (47.1)	97 (47.8)
		直腸炎型	14 (13.9)	15 (14.7)	29 (14.3)
今回の活動期における寛解導入療法開始から本登録日までの期間（日）		例数	101	102	203
		平均値	119.0	121.4	120.2
		標準偏差	242.5	145.8	199.3
		4週未満	36 (35.6)	30 (29.4)	66 (32.5)
		4週以上12週未満	31 (30.7)	30 (29.4)	61 (30.0)
		12週以上24週未満	20 (19.8)	17 (16.7)	37 (18.2)
		24週以上	14 (13.9)	25 (24.5)	39 (19.2)
今回の活動期における治療法	なし		3 (3.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
	あり		98 (97.0)	102 (100.0)	200 (98.5)
	1治療薬剤	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	95 (94.1)	98 (96.1)	193 (95.1)
		5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	19 (18.8)	31 (30.4)	50 (24.6)
		副腎皮質ホルモン製剤（経口）	8 (7.9)	7 (6.9)	15 (7.4)
		副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		副腎皮質ホルモン製剤（局所）	24 (23.8)	25 (24.5)	49 (24.1)
		アザチオプリン/6-メルカプトプリン	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
		タクロリムス/シクロスポリン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		抗TNF-α抗体製剤	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		治験薬	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
		整腸剤	62 (61.4)	53 (52.0)	115 (56.7)
		その他	8 (7.9)	4 (3.9)	12 (5.9)

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 14.1.8-1

表 2.7.3.6-8　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（AJM300/CT3）（続き）

例数（%）

投与群		プラセボ群	960 mg群	全体
5-ASA製剤（SASP製剤を含む）の効果不十分	なし	8 (7.9)	7 (6.9)	15 (7.4)
	あり	93 (92.1)	95 (93.1)	188 (92.6)
5-ASA製剤（SASP製剤を含む）の効果不耐	なし	93 (92.1)	95 (93.1)	188 (92.6)
	あり	8 (7.9)	7 (6.9)	15 (7.4)
副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分	なし	92 (91.1)	96 (94.1)	188 (92.6)
	あり	9 (8.9)	6 (5.9)	15 (7.4)
副腎皮質ホルモン製剤の効果不耐	なし	98 (97.0)	101 (99.0)	199 (98.0)
	あり	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
免疫調節剤の効果不十分	なし	100 (99.0)	97 (95.1)	197 (97.0)
	あり	1 (1.0)	5 (4.9)	6 (3.0)
免疫調節剤の効果不耐	なし	98 (97.0)	98 (96.1)	196 (96.6)
	あり	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
抗TNF-α抗体製剤の効果不十分	なし	100 (99.0)	101 (99.0)	201 (99.0)
	あり	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
抗TNF-α抗体製剤の効果不耐	なし	101 (100.0)	101 (99.0)	202 (99.5)
	あり	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
直腸からS状結腸において最も活動性の高い部位	Rb	38 (37.6)	22 (21.6)	60 (29.6)
	Ra	19 (18.8)	16 (15.7)	35 (17.2)
	Rs	15 (14.9)	29 (28.4)	44 (21.7)
	S	29 (28.7)	35 (34.3)	64 (31.5)
0週の排便回数（回）（直近の3日間の1日当たり）	例数	101	102	203
	平均値	5.7	5.4	5.5
	標準偏差	3.0	3.0	3.0
	4回以下	40 (39.6)	44 (43.1)	84 (41.4)
	5回	13 (12.9)	13 (12.7)	26 (12.8)
	6回以上	48 (47.5)	45 (44.1)	93 (45.8)
0週のMayo score	例数	101	102	203
	平均値	7.9	7.7	7.8
	標準偏差	1.3	1.4	1.3
	7以下	42 (41.6)	43 (42.2)	85 (41.9)
	8以上	59 (58.4)	59 (57.8)	118 (58.1)
0週のPartial Mayo score	例数	101	102	203
	平均値	5.7	5.7	5.7
	標準偏差	1.2	1.3	1.3
	5以下	46 (45.5)	45 (44.1)	91 (44.8)
	6以上	55 (54.5)	57 (55.9)	112 (55.2)
0週の排便回数サブスコア	例数	101	102	203
	平均値	2.1	2.0	2.0
	標準偏差	0.9	1.0	0.9
	0	5 (5.0)	7 (6.9)	12 (5.9)
	1	23 (22.8)	27 (26.5)	50 (24.6)
	2	32 (31.7)	26 (25.5)	58 (28.6)
	3	41 (40.6)	42 (41.2)	83 (40.9)
0週の血便サブスコア	例数	101	102	203
	平均値	1.7	1.7	1.7
	標準偏差	0.7	0.7	0.7
	1	48 (47.5)	45 (44.1)	93 (45.8)
	2	39 (38.6)	45 (44.1)	84 (41.4)
	3	14 (13.9)	12 (11.8)	26 (12.8)
0週の粘膜所見サブスコア	例数	101	102	203
	平均値	2.2	2.1	2.1
	標準偏差	0.4	0.3	0.3
	2	82 (81.2)	94 (92.2)	176 (86.7)
	3	19 (18.8)	8 (7.8)	27 (13.3)

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 14.1.8-1

表 2.7.3.6-8　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（AJM300/CT3）（続き）

例数（%）

投与群		プラセボ群	960 mg群	全体
0週の医師による全般的評価サブスコア	例数	101	102	203
	平均値	1.9	2.0	2.0
	標準偏差	0.3	0.2	0.2
	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
	2	94 (93.1)	99 (97.1)	193 (95.1)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 14.1.8-1

表 2.7.3.6-9　Mayo score による改善率の部分集団解析（AJM300/CT2）

背景因子		投与群	解析例数	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	p値*2
性別	男性	プラセボ群	36	16	44.4	29.5～60.4	-	-	-	-	-
		960 mg群	65	37	56.9	44.8～68.2	12.5	-7.6～31.2	1.45	p=0.2291	p=0.2988
	女性	プラセボ群	23	13	56.5	36.8～74.4	-	-	-	-	-
		960 mg群	41	28	68.3	53.0～80.4	11.8	-11.7～34.9	0.89	p=0.3464	p=0.4195
年齢（歳）	16以上20未満	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-	-
		960 mg群	3	2	66.7	20.8～93.9	-	-	-	-	-
	20以上30未満	プラセボ群	9	2	22.2	6.3～54.7	-	-	-	-	-
		960 mg群	16	8	50.0	28.0～72.0	27.8	-11.5～54.9	1.85	p=0.1736	p=0.2290
	30以上40未満	プラセボ群	16	7	43.8	23.1～66.8	-	-	-	-	-
		960 mg群	28	20	71.4	52.9～84.7	27.7	-1.9～52.3	3.29	p=0.0697	p=0.1083
	40以上50未満	プラセボ群	17	10	58.8	36.0～78.4	-	-	-	-	-
		960 mg群	29	17	58.6	40.7～74.5	-0.2	-26.7～27.6	0.00	p=0.9892	p=1.0000
	50以上65未満	プラセボ群	14	7	50.0	26.8～73.2	-	-	-	-	-
		960 mg群	26	15	57.7	38.9～74.5	7.7	-22.1～36.3	0.22	p=0.6409	p=0.7442
	65以上75未満	プラセボ群	3	3	100.0	43.9～100.0	-	-	-	-	-
		960 mg群	4	3	75.0	30.1～95.4	-25.0	-69.9～34.8	0.88	p=0.3496	p=1.0000
副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の有無	効果不十分・不耐に該当しない	プラセボ群	52	25	48.1	35.1～61.3	-	-	-	-	-
		960 mg群	91	58	63.7	53.5～72.9	15.7	-1.1～31.5	3.33	p=0.0679	p=0.0795
	効果不十分・不耐に該当する	プラセボ群	7	4	57.1	25.0～84.2	-	-	-	-	-
		960 mg群	15	7	46.7	24.8～69.9	-10.5	-45.2～29.1	0.21	p=0.6471	p=1.0000
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	5-ASA製剤効果不十分	プラセボ群	51	24	47.1	34.1～60.5	-	-	-	-	-
		960 mg群	92	60	65.2	55.1～74.2	18.2	1.3～33.9	4.46	p=0.0346	p=0.0506
	5-ASA製剤不耐	プラセボ群	4	3	75.0	30.1～95.4	-	-	-	-	-
		960 mg群	3	1	33.3	6.1～79.2	-41.7	-75.7～22.6	1.22	p=0.2703	p=0.4857
	副腎皮質ホルモン製剤効果不十分	プラセボ群	5	3	60.0	23.1～88.2	-	-	-	-	-
		960 mg群	11	5	45.5	21.3～72.0	-14.5	-51.7～30.9	0.29	p=0.5896	p=1.0000
	副腎皮質ホルモン製剤不耐	プラセボ群	2	1	50.0	9.5～90.5	-	-	-	-	-
		960 mg群	4	2	50.0	15.0～85.0	0.0	-53.6～53.6	0.00	p=1.0000	p=1.0000
適格性確認日のMayo score（点）	6以上7以下	プラセボ群	26	12	46.2	28.8～64.5	-	-	-	-	-
		960 mg群	47	28	59.6	45.3～72.4	13.4	-9.8～35.0	1.22	p=0.2699	p=0.3296
	8以上10以下	プラセボ群	33	17	51.5	35.2～67.5	-	-	-	-	-
		960 mg群	59	37	62.7	50.0～73.9	11.2	-9.3～31.0	1.09	p=0.2955	p=0.3780
罹病期間（年）	1未満	プラセボ群	3	2	66.7	20.8～93.9	-	-	-	-	-
		960 mg群	11	5	45.5	21.3～72.0	-21.2	-57.6～31.8	0.42	p=0.5148	p=1.0000
	1以上5未満	プラセボ群	23	8	34.8	18.8～55.1	-	-	-	-	-
		960 mg群	45	29	64.4	49.8～76.8	29.7	4.6～49.8	5.40	p=0.0202	p=0.0238
	5以上	プラセボ群	33	19	57.6	40.8～72.8	-	-	-	-	-
		960 mg群	50	31	62.0	48.2～74.1	4.4	-16.1～25.1	0.16	p=0.6869	p=0.8192
原疾患の初発・再燃の別	初発	プラセボ群	2	1	50.0	9.5～90.5	-	-	-	-	-
		960 mg群	6	3	50.0	18.8～81.2	0.0	-51.2～51.2	0.00	p=1.0000	p=1.0000
	再燃	プラセボ群	57	28	49.1	36.6～61.7	-	-	-	-	-
		960 mg群	100	62	62.0	52.2～70.9	12.9	-3.1～28.2	2.46	p=0.1167	p=0.1329
原疾患の罹患部位による分類	全大腸炎型	プラセボ群	27	13	48.1	30.7～66.0	-	-	-	-	-
		960 mg群	37	26	70.3	54.2～82.5	22.1	-1.9～43.4	3.21	p=0.0732	p=0.1189
	左型大腸炎型	プラセボ群	28	14	50.0	32.6～67.4	-	-	-	-	-
		960 mg群	55	30	54.5	41.5～67.0	4.5	-17.2～25.9	0.15	p=0.6948	p=0.8168
	直腸炎型	プラセボ群	4	2	50.0	15.0～85.0	-	-	-	-	-
		960 mg群	14	9	64.3	38.8～83.7	14.3	-29.0～54.3	0.27	p=0.6052	p=1.0000
今回の活動期における副腎皮質ホルモン製剤使用の有無	副腎皮質ホルモン製剤（経口）・（静注）・（局所）のいずれも使用していない	プラセボ群	48	26	54.2	40.3～67.4	-	-	-	-	-
		960 mg群	83	55	66.3	55.6～75.5	12.1	-4.9～28.8	1.89	p=0.1696	p=0.1940
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）・（静注）・（局所）のいずれかを使用している	プラセボ群	11	3	27.3	9.7～56.6	-	-	-	-	-
		960 mg群	23	10	43.5	25.6～63.2	16.2	-18.1～42.6	0.83	p=0.3630	p=0.4653

*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 11.4-6

表 2.7.3.6-10　Mayo score による改善率①の部分集団解析（AJM300/CT3）

背景因子		投与群	解析例数	改善症例	改善率(%)	95%信頼区間	改善率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
性別	男性	プラセボ群	59	12	20.3	12.0～32.3	-	-	-	-
		960 mg群	64	28	43.8	32.3～55.9	23.4	6.9～38.1	7.67	p=0.0056
	女性	プラセボ群	42	9	21.4	11.7～35.9	-	-	-	-
		960 mg群	38	18	47.4	32.5～62.7	25.9	5.1～44.1	6.00	p=0.0143
年齢（歳）	16以上20未満	プラセボ群	2	1	50.0	9.5～90.5	-	-	-	-
		960 mg群	0	-	-	-	-	-	-	-
	20以上30未満	プラセボ群	18	4	22.2	9.0～45.2	-	-	-	-
		960 mg群	19	3	15.8	5.5～37.6	-6.4	-31.6～19.0	0.25	p=0.6175
	30以上40未満	プラセボ群	22	3	13.6	4.7～33.3	-	-	-	-
		960 mg群	19	9	47.4	27.3～68.3	33.7	5.6～56.5	5.60	p=0.0179
	40以上50未満	プラセボ群	25	3	12.0	4.2～30.0	-	-	-	-
		960 mg群	31	14	45.2	29.2～62.2	33.2	9.1～51.9	7.20	p=0.0073
	50以上65未満	プラセボ群	28	10	35.7	20.7～54.2	-	-	-	-
		960 mg群	20	11	55.0	34.2～74.2	19.3	-8.5～43.6	1.76	p=0.1842
	65以上75未満	プラセボ群	6	0	0.0	0.0～39.0	-	-	-	-
		960 mg群	13	9	69.2	42.4～87.3	69.2	21.8～87.3	7.89	p=0.0050
体重（kg）	50未満	プラセボ群	13	1	7.7	1.4～33.3	-	-	-	-
		960 mg群	9	3	33.3	12.1～64.6	25.6	-7.7～57.5	2.35	p=0.1252
	50以上60未満	プラセボ群	33	8	24.2	12.8～41.0	-	-	-	-
		960 mg群	37	13	35.1	21.8～51.2	10.9	-10.5～30.6	0.99	p=0.3208
	60以上70未満	プラセボ群	33	6	18.2	8.6～34.4	-	-	-	-
		960 mg群	29	15	51.7	34.4～68.6	33.5	9.8～53.0	7.75	p=0.0054
	70以上	プラセボ群	22	6	27.3	13.2～48.2	-	-	-	-
		960 mg群	27	15	55.6	37.3～72.4	28.3	0.6～50.3	3.96	p=0.0466
罹病期間（年）	1未満	プラセボ群	15	3	20.0	7.0～45.2	-	-	-	-
		960 mg群	13	6	46.2	23.2～70.9	26.2	-7.9～54.0	2.18	p=0.1394
	1以上5未満	プラセボ群	44	10	22.7	12.8～37.0	-	-	-	-
		960 mg群	38	17	44.7	30.1～60.3	22.0	1.6～40.4	4.47	p=0.0344
	5以上	プラセボ群	42	8	19.0	10.0～33.3	-	-	-	-
		960 mg群	51	23	45.1	32.3～58.6	26.1	6.9～42.3	7.03	p=0.0080
	不明	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-
		960 mg群	0	-	-	-	-	-	-	-
合併症	なし	プラセボ群	18	3	16.7	5.8～39.2	-	-	-	-
		960 mg群	29	7	24.1	12.2～42.1	7.5	-18.0～28.5	0.37	p=0.5429
	あり	プラセボ群	83	18	21.7	14.2～31.7	-	-	-	-
		960 mg群	73	39	53.4	42.1～64.4	31.7	16.6～45.0	16.87	p<0.0001
喫煙習慣（現在の状況）	なし	プラセボ群	87	18	20.7	13.5～30.4	-	-	-	-
		960 mg群	93	43	46.2	36.5～56.3	25.5	11.8～37.9	13.09	p=0.0003
	あり	プラセボ群	14	3	21.4	7.6～47.6	-	-	-	-
		960 mg群	9	3	33.3	12.1～64.6	11.9	-21.8～46.1	0.40	p=0.5257
副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の別	副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐に該当しない	プラセボ群	90	19	21.1	14.0～30.6	-	-	-	-
		960 mg群	95	44	46.3	36.6～56.3	25.2	11.6～37.5	13.07	p=0.0003
	副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐に該当する	プラセボ群	11	2	18.2	5.1～47.7	-	-	-	-
		960 mg群	7	2	28.6	8.2～64.1	10.4	-25.5～48.2	0.27	p=0.6052
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	5-ASA製剤効果不十分	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
	5-ASA製剤不耐	プラセボ群	8	2	25.0	7.1～59.1	-	-	-	-
		960 mg群	7	1	14.3	2.6～51.3	-10.7	-46.7～30.4	0.27	p=0.6048
	副腎皮質ホルモン製剤効果不十分	プラセボ群	9	1	11.1	2.0～43.5	-	-	-	-
		960 mg群	6	1	16.7	3.0～56.4	5.6	-29.6～46.3	0.10	p=0.7565
	副腎皮質ホルモン製剤不耐	プラセボ群	3	1	33.3	6.1～79.2	-	-	-	-
		960 mg群	1	1	100.0	20.7～100.0	66.7	-25.0～93.9	1.33	p=0.2482
原疾患の初発・再燃の別	初発	プラセボ群	2	1	50.0	9.5～90.5	-	-	-	-
		960 mg群	7	4	57.1	25.0～84.2	7.1	-44.6～55.9	0.03	p=0.8577
	再燃	プラセボ群	99	20	20.2	13.5～29.2	-	-	-	-
		960 mg群	95	42	44.2	34.6～54.2	24.0	10.9～36.1	12.85	p=0.0003
原疾患の罹患部位による分類	全大腸炎型	プラセボ群	38	8	21.1	11.1～36.3	-	-	-	-
		960 mg群	39	14	35.9	22.7～51.6	14.8	-5.3～33.4	2.08	p=0.1494
	左側大腸炎型	プラセボ群	49	9	18.4	10.0～31.4	-	-	-	-
		960 mg群	48	26	54.2	40.3～67.4	35.8	16.8～51.5	13.47	p=0.0002
	直腸炎型	プラセボ群	14	4	28.6	11.7～54.6	-	-	-	-
		960 mg群	15	6	40.0	19.8～64.3	11.4	-21.5～41.0	0.42	p=0.5176

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 14.2.1-6

表 2.7.3.6-10　Mayo score による改善率①の部分集団解析（AJM300/CT3）（続き）

背景因子		投与群	解析例数	改善症例	改善率(%)	95%信頼区間	改善率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
今回の活動期における寛解導入療法開始から本登録日までの期間（週）	4未満	プラセボ群	36	6	16.7	7.9～31.9	-	-	-	-
		960 mg群	30	16	53.3	36.1～69.8	36.7	13.7～55.3	9.90	p=0.0017
	4以上12未満	プラセボ群	31	12	38.7	23.7～56.2	-	-	-	-
		960 mg群	30	15	50.0	33.2～66.8	11.3	-13.0～33.8	0.79	p=0.3748
	12以上24未満	プラセボ群	20	1	5.0	0.9～23.6	-	-	-	-
		960 mg群	17	8	47.1	26.2～69.0	42.1	14.1～64.4	8.83	p=0.0030
	24以上	プラセボ群	14	2	14.3	4.0～39.9	-	-	-	-
		960 mg群	25	7	28.0	14.3～47.6	13.7	-15.4～35.8	0.95	p=0.3295
今回の活動期における治療法	なし	プラセボ群	3	2	66.7	20.8～93.9	-	-	-	-
		960 mg群	0	-	-	-	-	-	-	-
	あり	プラセボ群	98	19	19.4	12.8～28.3	-	-	-	-
		960 mg群	102	46	45.1	35.8～54.8	25.7	12.8～37.4	15.06	p=0.0001
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	プラセボ群	95	19	20.0	13.2～29.1	-	-	-	-
		960 mg群	98	46	46.9	37.4～56.7	26.9	13.7～38.9	15.67	p<0.0001
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	プラセボ群	19	1	5.3	0.9～24.6	-	-	-	-
		960 mg群	31	14	45.2	29.2～62.2	39.9	14.8～57.5	8.93	p=0.0028
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	プラセボ群	8	0	0.0	0.0～32.4	-	-	-	-
		960 mg群	7	1	14.3	2.6～51.3	14.3	-20.2～51.3	1.22	p=0.2685
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-
		960 mg群	0	-	-	-	-	-	-	-
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	プラセボ群	24	3	12.5	4.3～31.0	-	-	-	-
		960 mg群	25	7	28.0	14.3～47.6	15.5	-7.5～36.7	1.81	p=0.1784
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	プラセボ群	2	0	0.0	0.0～65.8	-	-	-	-
		960 mg群	5	2	40.0	11.8～76.9	40.0	-31.6～76.9	1.12	p=0.2899
	タクロリムス/シクロスポリン	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-
		960 mg群	0	-	-	-	-	-	-	-
	抗TNF-α抗体製剤	プラセボ群	1	0	0.0	0.0～79.3	-	-	-	-
		960 mg群	0	-	-	-	-	-	-	-
	治験薬	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-
		960 mg群	1	0	0.0	0.0～79.3	-	-	-	-
	整腸剤	プラセボ群	62	10	16.1	9.0～27.2	-	-	-	-
		960 mg群	53	25	47.2	34.4～60.3	31.0	14.1～46.0	13.00	p=0.0003
	その他	プラセボ群	8	1	12.5	2.2～47.1	-	-	-	-
		960 mg群	4	2	50.0	15.0～85.0	37.5	-11.7～74.0	2.00	p=0.1573
5-ASA製剤（SASP製剤を含む）の効果不十分	なし	プラセボ群	8	2	25.0	7.1～59.1	-	-	-	-
		960 mg群	7	1	14.3	2.6～51.3	-10.7	-46.7～30.4	0.27	p=0.6048
	あり	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
5-ASA製剤（SASP製剤を含む）の効果不耐	なし	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
	あり	プラセボ群	8	2	25.0	7.1～59.1	-	-	-	-
		960 mg群	7	1	14.3	2.6～51.3	-10.7	-46.7～30.4	0.27	p=0.6048
副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分	なし	プラセボ群	92	20	21.7	14.5～31.2	-	-	-	-
		960 mg群	96	45	46.9	37.2～56.8	25.1	11.6～37.4	13.12	p=0.0003
	あり	プラセボ群	9	1	11.1	2.0～43.5	-	-	-	-
		960 mg群	6	1	16.7	3.0～56.4	5.6	-29.6～46.3	0.10	p=0.7565
副腎皮質ホルモン製剤の効果不耐	なし	プラセボ群	98	20	20.4	13.6～29.4	-	-	-	-
		960 mg群	101	45	44.6	35.2～54.3	24.1	11.2～36.0	13.19	p=0.0003
	あり	プラセボ群	3	1	33.3	6.1～79.2	-	-	-	-
		960 mg群	1	1	100.0	20.7～100.0	66.7	-25.0～93.9	1.33	p=0.2482
免疫調節剤の効果不十分	なし	プラセボ群	100	21	21.0	14.2～30.0	-	-	-	-
		960 mg群	97	43	44.3	34.8～54.2	23.3	10.3～35.4	12.22	p=0.0005
	あり	プラセボ群	1	0	0.0	0.0～79.3	-	-	-	-
		960 mg群	5	3	60.0	23.1～88.2	60.0	-27.5～88.2	1.20	p=0.2733
免疫調節剤の効果不耐	なし	プラセボ群	98	20	20.4	13.6～29.4	-	-	-	-
		960 mg群	98	45	45.9	36.4～55.8	25.5	12.4～37.5	14.39	p=0.0001
	あり	プラセボ群	3	1	33.3	6.1～79.2	-	-	-	-
		960 mg群	4	1	25.0	4.6～69.9	-8.3	-58.6～44.2	0.06	p=0.8091
抗TNF-α抗体製剤の効果不十分	なし	プラセボ群	100	21	21.0	14.2～30.0	-	-	-	-
		960 mg群	101	45	44.6	35.2～54.3	23.6	10.6～35.4	12.64	p=0.0004
	あり	プラセボ群	1	0	0.0	0.0～79.3	-	-	-	-
		960 mg群	1	1	100.0	20.7～100.0	100.0	-12.2～100.0	2.00	p=0.1573

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 14.2.1-6

表 2.7.3.6-10　Mayo score による改善率①の部分集団解析（AJM300/CT3）（続き）

背景因子		投与群	解析例数	改善症例	改善率(%)	95%信頼区間	改善率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
抗TNF-α抗体製剤の効果不耐	なし	プラセボ群	101	21	20.8	14.0～29.7	-	-	-	-
		960 mg群	101	45	44.6	35.2～54.3	23.8	10.9～35.6	12.96	p=0.0003
	あり	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-
		960 mg群	1	1	100.0	20.7～100.0	-	-	-	-
直腸からS状結腸において最も活動性の高い部位	Rb	プラセボ群	38	8	21.1	11.1～36.3	-	-	-	-
		960 mg群	22	9	40.9	23.3～61.3	19.9	-3.5～42.5	2.71	p=0.1000
	Ra	プラセボ群	19	3	15.8	5.5～37.6	-	-	-	-
		960 mg群	16	4	25.0	10.2～49.5	9.2	-17.1～35.8	0.46	p=0.4974
	Rs	プラセボ群	15	2	13.3	3.7～37.9	-	-	-	-
		960 mg群	29	14	48.3	31.4～65.6	34.9	5.1～54.7	5.22	p=0.0224
	S	プラセボ群	29	8	27.6	14.7～45.7	-	-	-	-
		960 mg群	35	19	54.3	38.2～69.5	26.7	2.5～46.7	4.64	p=0.0313
0週の排便回数（回）（直近の3日間の1日当たり）	4回以下	プラセボ群	40	11	27.5	16.1～42.8	-	-	-	-
		960 mg群	44	24	54.5	40.1～68.3	27.0	6.0～44.9	6.31	p=0.0120
	5回	プラセボ群	13	3	23.1	8.2～50.3	-	-	-	-
		960 mg群	13	6	46.2	23.2～70.9	23.1	-12.5～51.9	1.53	p=0.2162
	6回以上	プラセボ群	48	7	14.6	7.2～27.2	-	-	-	-
		960 mg群	45	16	35.6	23.2～50.2	21.0	3.4～37.3	5.49	p=0.0191
0週のMayo score	7以下	プラセボ群	42	12	28.6	17.2～43.6	-	-	-	-
		960 mg群	43	22	51.2	36.8～65.4	22.6	1.8～40.8	4.52	p=0.0335
	8以上	プラセボ群	59	9	15.3	8.2～26.5	-	-	-	-
		960 mg群	59	24	40.7	29.1～53.4	25.4	9.3～40.0	9.47	p=0.0021
0週のPartial Mayo score	5以下	プラセボ群	46	12	26.1	15.6～40.3	-	-	-	-
		960 mg群	45	22	48.9	35.0～63.0	22.8	2.9～40.4	5.05	p=0.0246
	6以上	プラセボ群	55	9	16.4	8.9～28.3	-	-	-	-
		960 mg群	57	24	42.1	30.2～55.0	25.7	8.9～40.7	8.92	p=0.0028
0週の排便回数サブスコア	0	プラセボ群	5	1	20.0	3.6～62.4	-	-	-	-
		960 mg群	7	3	42.9	15.8～75.0	22.9	-27.5～58.9	0.69	p=0.4076
	1	プラセボ群	23	8	34.8	18.8～55.1	-	-	-	-
		960 mg群	27	13	48.1	30.7～66.0	13.4	-13.4～37.3	0.91	p=0.3399
	2	プラセボ群	32	5	15.6	6.9～31.8	-	-	-	-
		960 mg群	26	15	57.7	38.9～74.5	42.1	17.3～61.0	11.24	p=0.0008
	3	プラセボ群	41	7	17.1	8.5～31.3	-	-	-	-
		960 mg群	42	15	35.7	23.0～50.8	18.6	-0.4～36.0	3.70	p=0.0544
0週の血便サブスコア	1	プラセボ群	48	11	22.9	13.3～36.5	-	-	-	-
		960 mg群	45	24	53.3	39.1～67.1	30.4	10.7～47.2	9.16	p=0.0025
	2	プラセボ群	39	9	23.1	12.6～38.3	-	-	-	-
		960 mg群	45	18	40.0	27.0～54.5	16.9	-3.1～34.8	2.74	p=0.0977
	3	プラセボ群	14	1	7.1	1.3～31.5	-	-	-	-
		960 mg群	12	4	33.3	13.8～60.9	26.2	-5.0～54.4	2.85	p=0.0912
0週の粘膜所見サブスコア	2	プラセボ群	82	20	24.4	16.4～34.7	-	-	-	-
		960 mg群	94	45	47.9	38.1～57.9	23.5	9.3～36.3	10.37	p=0.0013
	3	プラセボ群	19	1	5.3	0.9～24.6	-	-	-	-
		960 mg群	8	1	12.5	2.2～47.1	7.2	-14.7～42.1	0.43	p=0.5121
0週の医師による全般的評価サブスコア	0	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-
		960 mg群	0	-	-	-	-	-	-	-
	1	プラセボ群	7	2	28.6	8.2～64.1	-	-	-	-
		960 mg群	3	1	33.3	6.1～79.2	4.8	-40.0～55.0	0.02	p=0.8803
	2	プラセボ群	94	19	20.2	13.3～29.4	-	-	-	-
		960 mg群	99	45	45.5	36.0～55.2	25.2	12.0～37.2	13.86	p=0.0002
	3	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-
		960 mg群	0	-	-	-	-	-	-	-
0週のCRP値（mg/dL）	0.30以下	プラセボ群	69	18	26.1	17.2～37.5	-	-	-	-
		960 mg群	72	37	51.4	40.1～62.6	25.3	9.2～39.6	9.48	p=0.0021
	0.30を超える	プラセボ群	31	3	9.7	3.3～24.9	-	-	-	-
		960 mg群	30	9	30.0	16.7～47.9	20.3	0.1～39.3	3.98	p=0.0459
0週の便中カルプロテクチン値（μg/g）	300以下	プラセボ群	26	4	15.4	6.2～33.5	-	-	-	-
		960 mg群	19	8	42.1	23.1～63.7	26.7	0.5～50.2	4.01	p=0.0453
	300を超える	プラセボ群	67	15	22.4	14.1～33.7	-	-	-	-
		960 mg群	77	37	48.1	37.3～59.0	25.7	10.0～39.4	10.23	p=0.0014
抗JCV抗体	POSITIVE	プラセボ群	70	16	22.9	14.6～34.0	-	-	-	-
		960 mg群	76	38	50.0	39.0～61.0	27.1	11.5～40.9	11.52	p=0.0007
	NEGATIVE	プラセボ群	28	5	17.9	7.9～35.6	-	-	-	-
		960 mg群	25	8	32.0	17.2～51.6	14.1	-9.0～36.1	1.43	p=0.2322

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 14.2.1-6

表 2.7.3.6-10　Mayo score による改善率①の部分集団解析（AJM300/CT3）（続き）

背景因子		投与群	解析例数	改善症例	改善率(%)	95%信頼区間	改善率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
薬物相互作用	CES1誘導作用を有する薬剤を初回投与期検証期に使用した症例	プラセボ群	12	2	16.7	4.7～44.8	-	-	-	-
		960 mg群	7	4	57.1	25.0～84.2	40.5	-2.2～70.0	3.35	p=0.0671
	P-gp阻害作用を有する薬剤を初回投与期検証期に使用した症例	プラセボ群	13	2	15.4	4.3～42.2	-	-	-	-
		960 mg群	10	6	60.0	31.3～83.2	44.6	5.3～70.3	4.96	p=0.0259

Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 14.2.1-6

目　次

2.7.4　臨床的安全性 3
2.7.4.1　医薬品への曝露 3
2.7.4.2　有害事象 14
2.7.4.3　臨床検査値の評価 36
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 43
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 43
2.7.4.6　市販後データ 49
2.7.4.7　付録 50

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
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	アラニンアミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ)
BUN	尿素窒素
CES	カルボキシルエステラーゼ
CK（CPK）	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-反応性蛋白質
CYP	チトクローム P450
eGFR	推算糸球体濾過量
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HCA2969	AJM300 の活性代謝物
HCG	ヒト繊毛性ゴナドトロピン
HLGT	高位グループ語（MedDRA）
HLT	高位語（MedDRA）
JCV	JC ウイルス
LDH	乳酸脱水素酵素
LLT	下層語（MedDRA）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MFLX	モキシフロキサシン
NEC	他に分類されない（MedDRA）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-糖たん白質
PML	進行性多巣性白質脳症
PT	基本語（MedDRA）
QTcF 間隔	Fridericia 法で補正した QTc 間隔
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類（MedDRA）
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

本剤の安全性評価には、評価資料として国内で実施した活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の 4 試験を用いた（表 2.7.4.1-1）。4 試験の概要を下記に示した。

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 の有効性及び安全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 の有効性を検証するとともに安全性を検討した。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安全性並びに休薬後に再投与した際の有効性及び安全性についても検討した。なお、AJM300 投与期間中及び投与終了後 2 年間における進行性多巣性白質脳症（PML）発現状況を調査した。

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 2.7.4.1-2 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 2.7.4.1-1　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験（評価資料）

試験区分 （試験番号）	試験 デザイン	試験の 目的	被験薬、対照薬 用法・用量	例数	投与期間	資料番号
第 II 相試験 （AJM300/ET2）	二重盲検	有効性 安全性	被験薬（AJM300）： 480 mg×3/日 対照薬（プラセボ）	46 例	8 週	〔5.3.5.1-1〕
第 II 相試験 （AJM300/ET3）	二重盲検	有効性 安全性	被験薬（AJM300）： 960 mg×3/日 対照薬（プラセボ）	102 例	8 週	〔5.3.5.1-2〕
第 III 相試験 （AJM300/CT2）	二重盲検	有効性 安全性 薬物動態	被験薬（AJM300）： 960 mg×3/日 対照薬（プラセボ）	165 例	初回投与期：8 週※ 再投与期：8 週※	〔5.3.5.1-3〕
第 III 相試験 （AJM300/CT3）	二重盲検	有効性 安全性	被験薬（AJM300）： 960 mg×3/日 対照薬（プラセボ）	203 例	初回投与期：8 週※ 再投与期：8 週※	〔5.3.5.1-4〕

※継続投与移行時は最大 24 週

表 2.7.4.1-2　AJM300/CT2 と AJM300/CT3 での治験方法の主な相違点

項目	AJM300/CT2	AJM300/CT3
割付比率	プラセボ群：AJM300 群=1：2	プラセボ群：AJM300 群=1：1
	＜変更理由＞ ・　割付比率についてプラセボ群に対し AJM300 群が高いことによる、プラセボ効果への影響を除くため。	
対象患者	・ 5-ASA 製剤効果不十分 ・ 5-ASA 製剤不耐 ・ 副腎皮質ホルモン製剤効果不十分 ・ 副腎皮質ホルモン製剤不耐	・ 5-ASA 製剤効果不十分 ・ 5-ASA 製剤不耐
	＜変更理由＞ ・　AJM300/CT2 試験の主たる対象である 5-ASA 製剤効果不十分例で、主要評価項目（Mayo score による改善率）について、本剤がプラセボ群に対し有意差が認められている。 ・　5-ASA 製剤不耐例の治療は医療ニーズが高い。 ・　本剤の位置づけは 5-ASA 製剤に上乗せされる薬剤であり、副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐を対象患者として規定する必要性はないため。	
事前観察期	設定せず	設定（二重盲検期に先立ちプラセボを被験者に単盲検下で 2 週間投与）
	＜変更理由＞ ・ 潰瘍性大腸炎の病勢推移を十分に見極めるとともに、治験薬（1 回 8 錠を 3 回／日）服薬による治療行為のみで症状が改善する被験者を評価の対象から除外するため。	

相違点を下線で示した。

表 2.7.4.1-2　AJM300/CT2 と AJM300/CT3 での治験方法の主な相違点（続き）

項目	AJM300/CT2	AJM300/CT3
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。	
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

これらの 4 試験は、プラセボ対照試験で被験者の選択基準及び除外基準が類似しており、第 II 相試験の投与期間と第 III 相試験の検証期の投与期間が 8 週間であることから、8 週投与時の有害事象について併合解析した。また、第 III 相試験の 2 試験は、初回投与期 24 週（検証期 8 週＋継

続期 16 週）、再投与期 24 週（8 週投与期＋継続期 16 週）を同様に設けたため、AJM300 を再投与した際の安全性評価として、初回投与期及び再投与期で本剤が投与された期の数を AJM300 投与回数と定義し、AJM300 投与回数ごとに有害事象を評価した。AJM300 投与回数ごとの解析対象を表 2.7.4.1-3 に示した。

表 2.7.4.1-3　AJM300 投与回数ごとの解析対象

AJM300 投与回数	解析対象
0 回	初回投与期プラセボ群に割付けられた被験者の初回投与期
1 回	初回投与期プラセボ群に割付けられた被験者の再投与期 1 回目 初回投与期 960 mg 群に割付けられた被験者の初回投与期
2 回	初回投与期プラセボ群に割付けられた被験者の再投与期 2 回目 初回投与期 960 mg 群に割付けられた被験者の再投与期 1 回目

安全性評価の参考には、国内で実施した[redacted]を対象とした[redacted]試験（[redacted]）及び[redacted]試験（[redacted]）の[redacted]を用い（表 2.7.4.1-4）、重篤な有害事象、重要な有害事象として収集した神経症状及び投与中止に至った有害事象について検討した。

なお、健康成人男女を対象に QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した第 I 相試験（AJM300/CP6）、健康成人男性を対象に本剤の CYP3A4 阻害作用が被相互作用薬の体内動態及び安全性に与える影響を検討した薬物相互作用試験（1）（AJM300/CP7）、リファンピシンの OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用が本剤の薬物動態及び安全性に与える影響を検討した薬物相互作用試験（2）（AJM300/CP8）及び肝機能障害患者を対象に本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を肝機能正常者と比較検討した臨床薬理試験（AJM300-CP10）の結果を「特別な患者集団及び状況下における安全性」に記載した。また、本項に初回投与期継続期（9 週～24 週）の安全性に関する評価の結果も記載した。

表 2.7.4.1-4　[redacted]を対象とした国内臨床試験（参考資料）

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
[redacted]試験 （[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]例	[redacted]週	〔5.3.5.4-1〕
[redacted]試験 （[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]例	[redacted]週	〔5.3.5.4-2〕

活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした 8 週投与時の安全性評価における被験者数を表 2.7.4.1-5 に示した。

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）において検討した被験者数の合計は、プラセボ群 226 例、480 mg 群 31 例、960 mg 群 259 例であった。

表 2.7.4.1-5　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした 8 週投与時の安全性評価における被験者数

投与群	プラセボ群	480 mg 群	960 mg
第 II 相試験（AJM300/ET2）	15	31	-
第 II 相試験（AJM300/ET3）	51	-	51
第 III 相試験（AJM300/CT2）	59	-	106
第 III 相試験（AJM300/CT3）	101	-	102
計	226	31	259

例数
Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.1.3-1、AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 11.1-1、AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.1-1、AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 11.1.3-1

活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした AJM300 投与回数ごとの安全性評価における被験者数を表 2.7.4.1-6 に示した。

第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）において検討した被験者数の合計は、投与回数 0 回が 160 例、1 回が 235 例、2 回が 66 例であった。なお、AJM300 投与回数 0 回の例数は初回投与期のプラセボ群の例数を示す。

表 2.7.4.1-6　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした AJM300 投与回数ごとの安全性評価における被験者数

投与回数	0 回	1 回	2 回
第 III 相試験（AJM300/CT2）	59	121	40
第 III 相試験（AJM300/CT3）	101	114	26
計	160	235	66

例数
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 10.1-4、AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 10.1-7

[redacted]を対象とした臨床試験の安全性評価における被験者数を表 2.7.4.1-7 に示した。

[redacted]試験（[redacted]）及び[redacted]試験（[redacted]）の被験者の合計は、プラセボ群[redacted]例、[redacted]群[redacted]例、[redacted]群[redacted]例、[redacted]群[redacted]例、[redacted]群[redacted]例であった。

表 2.7.4.1-7　[redacted]を対象とした臨床試験の安全性評価における被験者数

投与群	プラセボ群	[redacted]群	[redacted]群	[redacted]群	[redacted]群
[redacted]試験（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]試験（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

例数
[redacted]総括報告書 図 11.1、[redacted]総括報告書 表 11.1-2

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の 4 試験の評価方法、併合解析の概略を以下に示した。

(1) 安全性解析対象集団

いずれの試験においても安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

(2) 安全性の評価項目

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）のの安全性評価項目一覧を表 2.7.4.1-8 に示した。

なお、[redacted]を対象とした[redacted]試験（[redacted]）を実施中に、米国においてヒト化抗 α4 インテグリン抗体 natalizumab 投与による PML 発症の報告を受け[25), 26)]、各試験においては、本剤投与時における PML 発症の可能性を考慮し、PML の初発症状である「神経症状」を重要な有害事象として収集し、安全性評価項目の一つとして評価した。また、第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）では、本剤の潜在的な PML 発症リスクを考慮し探索的検査として血清中抗 JCV 抗体を測定した。

表 2.7.4.1-8　国内臨床試験の安全性評価項目一覧

試験名	第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）	第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）
	有害事象	有害事象
血液学的検査	白血球数、白血球分画（好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数）、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数	白血球数、白血球分画（好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数）、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数
血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、CRP、血清アミラーゼ、CK（CPK）、Na、K、Cl	総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、CRP、血清アミラーゼ、CK（CPK）、Na、K、Cl
尿検査	定性【糖、蛋白、ウロビリノーゲン[1)]、潜血[1)]、HCG（女性のみ実施）】	定性【糖、蛋白、HCG（女性のみ実施）】
バイタルサイン	血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍、体温、体重	血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍、体温、体重
神経症状	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）	中枢性の神経症状（片麻痺／四肢麻痺、認知機能障害、失語、視覚異常、構音障害、嚥下障害、不随意運動、脳神経麻痺等）
探索的検査	-	抗 JCV 抗体

1) 第 II 相試験（AJM300/ET3）では未測定

(3) 安全性情報の収集及び集計

1) 使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集「Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Terminology」を使用した。各試験の有害事象の標準化に用いた辞書を表 2.7.4.1-9 に示した。

表 2.7.4.1-9　有害事象の標準化に用いた辞書

試験	有害事象の辞書
第 II 相試験（AJM300/ET2）	MedDRA/J version 13.0（総括報告書）
第 II 相試験（AJM300/ET3）	MedDRA/J version 15.0（総括報告書）
第 III 相試験（AJM300/CT2）	MedDRA/J version 17.1（総括報告書）
第 III 相試験（AJM300/CT3）	MedDRA/J version 21.0（総括報告書）
併合解析	MedDRA/J version 23.1

2)　有害事象の程度の基準

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）で用いた有害事象の程度の基準を表 2.7.4.1-10 に示した。

表 2.7.4.1-10　第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）で用いた有害事象の程度の基準

有害事象の程度	定義
軽度	日常的活動が妨げられないもの
中等度	日常的活動が妨げられるもの
重度	日常的活動が不能となるもの

3)　有害事象の治験薬との因果関係

第 II 相試験（AJM300/ET2）、第 II 相試験（AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）で用いた治験薬との因果関係の定義を表 2.7.4.1-11、表 2.7.4.1-12 及び表 2.7.4.1-13 に示した。

本項では治験薬との因果関係が「関連なし」又は「否定できる」以外の有害事象を副作用と記載した。

表 2.7.4.1-11　第 II 相試験（AJM300/ET2）で用いた治験薬との因果関係の定義

区分	判断基準
①明らかに関連あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ再投与により同様の所見を認める場合
②多分関連あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等当該被験薬・対照薬以外の要因がほぼ除外される場合
③関連あるかもしれない	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因も推定されるが、当該被験薬・対照薬による可能性*が否定できない場合 ＊：例えば、類似化合物も含めて過去に同様の報告があるもの薬理作用から推定されるもの
④関連なし	時間的に相関関係がないと考えられる場合。原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合

表 2.7.4.1-12　第 II 相試験（AJM300/ET3）で用いた治験薬との因果関係の定義

区分	判断基準
関連あり	時間的に相関関係があると考えられる場合（中止後の経過も含む）。かつ、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因が考えられない場合
関連なし	時間的に相関関係がないと考えられる場合（中止後の経過も含む）。又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合

表 2.7.4.1-13　第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）で用いた治験薬との因果関係の定義

区分	判断基準
否定できない [RELATED]	「否定できる」に該当しない場合
否定できる [NOT RELATED]	時間的に相関関係がないと考えられる場合（中止後の経過も含む）。又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合

4）　臨床検査値の異常変動の評価

第 II 相試験（AJM300/ET2）では表 2.7.4.1-14、第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）では表 2.7.4.1-15 に示した臨床検査値の異常変動の定義を用いて評価した。第 II 相試験（AJM300/ET3）では表 2.7.4.1-16 の異常値の判定結果から、被験者ごとに表 2.7.4.1-17 に基づいて臨床検査値の異常変動を判定し、上昇、下降及び変動の発現例数と発現率を集計した。

表 2.7.4.1-14　第 II 相試験（AJM300/ET2）で用いた臨床検査値の異常変動の定義

検査項目	治験薬投与前値が基準値内の場合	治験薬投与前値が基準値外の場合
・血液学的検査 ・血液生化学的検査	基準値を 20%以上悪化の方向に逸脱した場合を異常変動とする。	治験薬投与前値の 20%以上の悪化を異常変動とする。
・血清電解質	基準値を 10%以上悪化の方向に逸脱した場合を異常変動とする。	治験薬投与前値の 10%以上の悪化を異常変動とする。
・尿検査	1 段階以上の変動を異常変動とする。	1 段階以上の悪化を異常変動とする。

＊ 日本化学療法学会のガイドラインを参考に設定した。

表 2.7.4.1-15　第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）で用いた臨床検査値の異常変動の定義

検査項目	ベースライン	異常変動	判定基準
・血液学的検査 ・血液生化学的検査 （血清電解質以外）	基準値内	異常低値	基準値下限の 80%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 120%以上となった場合
	基準値下限未満	異常低値	ベースライン値の 80%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 120%以上となった場合
	基準値上限を超える	異常低値	基準値下限の 80%以下となった場合
		異常高値	ベースライン値の 120%以上となった場合
・血液生化学的検査 （血清電解質）	基準値内	異常低値	基準値下限の 90%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 110%以上となった場合
	基準値下限未満	異常低値	ベースライン値の 90%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 110%以上となった場合
	基準値上限を超える	異常低値	基準値下限の 90%以下となった場合
		異常高値	ベースライン値の 110%以上となった場合
・尿検査（定性値） ・抗 JCV 抗体（定性値）		異常高値	ベースラインから 1 段階以上悪化した場合

＊ 日本化学療法学会のガイドラインを参考に設定した。

表 2.7.4.1-16　第 II 相試験（AJM300/ET3）で用いた臨床検査値の異常値の定義

検査項目	ベースライン	異常値	判定基準
・血液学的検査 ・血液生化学的検査 （血清電解質以外）	基準値内	異常低値	基準値下限の 80%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 120%以上となった場合
	基準値下限未満	異常低値	ベースライン値の 80%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 120%以上となった場合
	基準値上限を超える	異常低値	基準値下限の 80%以下となった場合
		異常高値	ベースライン値の 120%以上となった場合
・血液生化学的検査 （血清電解質）	基準値内	異常低値	基準値下限の 90%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 110%以上となった場合
	基準値下限未満	異常低値	ベースライン値の 90%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 110%以上となった場合
	基準値上限を超える	異常低値	基準値下限の 90%以下となった場合
		異常高値	ベースライン値の 110%以上となった場合
・尿検査（定性値）	ベースラインから 1 段階以上の悪化を異常変動とする。		

* 日本化学療法学会のガイドラインを参考に設定した。

表 2.7.4.1-17　第 II 相試験（AJM300/ET3）で用いた臨床検査値の異常変動の定義

臨床検査値の異常変動	判定基準
上昇	1 時点以上の異常高値があり、かつ、全く異常低値がない場合
下降	1 時点以上の異常低値があり、かつ、全く異常高値がない場合
変動	1 時点以上の異常高値があり、かつ、1 時点以上の異常低値がある場合

(4)　併合解析

1)　暴露状況及び治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の 8 週投与時における投与群ごとの投与期間及び AJM300 累積投与期間を集計した。また、4 試験の治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を集計した。

2)　有害事象

①　8 週投与時の有害事象についての併合解析

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の検証期の有害事象について、下記項目の併合解析を行った。群構成は、プラセボ投与群（以下、プラセボ群）、AJM300 480 mg 投与群（以下、480 mg 群）、AJM300 960 mg 投与群（以下、960 mg 群）の 3 群である。

- 有害事象の要約
- 有害事象及び副作用
- 程度別有害事象及び副作用
- 器官別有害事象及び副作用
- 本剤投与で注意すべき有害事象及び副作用
- 部分集団別有害事象及び副作用

② AJM300 投与回数ごとの有害事象について併合解析

第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の 2 試験の全期間の有害事象について、下記項目の併合解析を行った。群構成は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回とした。なお、AJM300 投与回数 0 回は初回投与期のプラセボ群を示す。

- 有害事象の要約
- 有害事象及び副作用
- 程度別有害事象及び副作用
- 器官別有害事象及び副作用
- 発現時期別有害事象及び副作用
- 本剤投与で注意すべき有害事象及び副作用

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験の曝露状況

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の検証期の投与期間を併合した 8 週投与時における投与期間を表 2.7.4.1-18 に示した。また、4 試験の AJM300 累積投与期間を表 2.7.4.1-19 に示した。

8 週投与時における治験薬投与期間は、プラセボ群 50.7±13.1 日（平均値±標準偏差、以下同様）、480 mg 群 51.9±13.3 日、960 mg 群 53.0±10.4 日であり、群間の治験薬投与期間に大きな違いはなかった。

AJM300 累積投与期間は、480 mg 群 51.9±13.3 日、960 mg 群 90.7±72.6 日であった。960 mg 群の累積投与期間の最大値は 490 日、累積投与期間区分ごとの症例の割合は、50～64 日が 47.1%（122/259 例）で最も高く、65～161 日が 25.9%（67/259 例）、162 日以上が 13.9%（36/259 例）であった。

表 2.7.4.1-18 第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の 8 週投与時における投与期間

投与群		プラセボ群	480 mg 群	960 mg 群	実薬群
8 週投与時における治験薬投与期間（日）	例数	226	31	259	290
	平均値	50.7	51.9	53.0	52.9
	標準偏差	13.1	13.3	10.4	10.7
	最大値	63	64	64	64
	上側四分位値	57.0	58.0	57.0	57.0
	中央値	56.0	56.0	56.0	56.0
	下側四分位値	51.0	49.0	52.0	52.0
	最小値	5	7	2	2
	1 ～49	50 (22.1)	8 (25.8)	46 (17.8)	54 (18.6)
	50～	176 (77.9)	23 (74.2)	213 (82.2)	236 (81.4)

例数（%）
ET2 試験及び ET3 試験は全期間、CT2 試験及び CT3 試験は初回投与期検証期の治験薬投与期間
Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 5.2

表 2.7.4.1-19　第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の AJM300 累積投与期間

用量		480 mg	960 mg	実薬群
AJM300 実薬累積投与期間（日）	例数	31	259	290
	平均値	51.9	90.7	86.5
	標準偏差	13.3	72.6	69.8
	最大値	64	490	490
	上側四分位値	58.0	101.0	85.0
	中央値	56.0	59.0	58.0
	下側四分位値	49.0	56.0	55.0
	最小値	7	2	2
	1 ～49	8 (25.8)	34 (13.1)	42 (14.5)
	50～64	23 (74.2)	122 (47.1)	145 (50.0)
	65～161	0	67 (25.9)	67 (23.1)
	162～	0	36 (13.9)	36 (12.4)

例数（%）
Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 5.1

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験の被験者背景

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）を併合した被験者背景を表 2.7.4.1-20 に示した。

プラセボ群、480 mg 群、960 mg 群の順で、男性の割合は、57.1%（129/226 例）、58.1%（18/31 例）、61.8%（160/259 例）、年齢は、42.3±12.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、40.4±10.8 歳、42.8±12.9 歳、体重は、62.59±12.84 kg、60.91±11.96 kg、62.59±12.30 kg、罹病期間は、7.185±6.844 年、7.517±6.687 年、7.162±6.742 年であり、群間に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-20　第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）を併合した被験者背景

投与群		プラセボ群	480 mg 群	960 mg 群	実薬群
解析対象症例数		226	31	259	290
性別	男性	129 (57.1)	18 (58.1)	160 (61.8)	178 (61.4)
	女性	97 (42.9)	13 (41.9)	99 (38.2)	112 (38.6)
年齢（歳）	平均値	42.3	40.4	42.8	42.5
	標準偏差	12.8	10.8	12.9	12.7
体重（kg）	平均値	62.59	60.91	62.59	62.41
	標準偏差	12.84	11.96	12.30	12.25
罹病期間（年）	平均値	7.185	7.517	7.162	7.200
	標準偏差	6.844	6.687	6.742	6.726

例数（%）
Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 6

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

1) 8 週投与時の有害事象についての併合解析

第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析における有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験の結果を 2.7.6.11〔表 2.7.6.11-18 参照〕、2.7.6.12〔表 2.7.6.12-14 参照〕、2.7.6.13〔表 2.7.6.13-22 参照〕、2.7.6.14〔表 2.7.6.14-58 参照〕に示した。

プラセボ群、480 mg 群、960 mg 群の有害事象の発現率は、42.5%（96/226 例）、67.7%（21/31 例）、40.9%（106/259 例）、副作用の発現率は、11.9%（27/226 例）、16.1%（5/31 例）、18.5%（48/259 例）で、有害事象の発現率は 480 mg 群がプラセボ群と比較して高かったが、960 mg 群の発現率はプラセボ群と同程度であった。副作用の発現率は、480 mg 群及び 960 mg 群がプラセボ群と比較して若干高かった。

死亡例は認められなかった。プラセボ群、480 mg 群、960 mg 群の順で、死亡以外の重篤な有害事象は、1.3%（3/226 例）、3.2%（1/31 例）、0.4%（1/259 例）、投与中止に至った有害事象は、5.3%（12/226 例）、9.7%（3/31 例）、1.9%（5/259 例）、重度の有害事象は 0.4%（1/226 例）、3.2%（1/31 例）、0.4%（1/259 例）、重要な有害事象は 0%（0/226 例）、0%（0/31 例）、0.4%（1/259 例）であった。いずれの有害事象の発現率も 480 mg 群及び 960 mg 群の発現率はプラセボ群と比較して大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約【第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析】

投与群	プラセボ群	480 mg 群	960 mg 群	実薬群
解析対象症例数	226	31	259	290
有害事象	96 (42.5)	21 (67.7)	106 (40.9)	127 (43.8)
副作用	27 (11.9)	5 (16.1)	48 (18.5)	53 (18.3)
重篤な有害事象	3 (1.3)	1 (3.2)	1 (0.4)	2 (0.7)
投与中止に至った有害事象	12 (5.3)	3 (9.7)	5 (1.9)	8 (2.8)
重度の有害事象	1 (0.4)	1 (3.2)	1 (0.4)	2 (0.7)
重要な有害事象	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)

例数（%）
Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 7.1.1

2) AJM300 投与回数ごとの有害事象についての併合解析

第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析における投与回数ごとの有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験の結果を 2.7.6.13〔表 2.7.6.13-24 参照〕、2.7.6.14〔表 2.7.6.14-59 参照〕に示した。

投与回数 0 回、1 回及び 2 回の有害事象発現率は、38.8%（62/160 例）、42.1%（99/235 例）、43.9%（29/66 例）、副作用の発現率は、16.9%（27/160 例）、20.4%（48/235 例）、21.2%（14/66 例）で、有害事象及び副作用の発現率は投与回数の間に大きな違いは認められなかった。

死亡例はいずれの投与回数でも認められなかった。投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順で、死亡以外の重篤な有害事象は、1.9%（3/160 例）、0.9%（2/235 例）、0%（0/66 例）、投与中止に至った有害事象は、1.9%（3/160 例）、2.6%（6/235 例）、1.5%（1/66 例）、重度の有害事象は、0.6%（1/160 例）、0.4%（1/235 例）、1.5%（1/66 例）、重要な有害事象は、0%（0/160 例）、0.4%（1/235 例）、0%（0/66 例）であった。いずれの有害事象の発現率も投与回数の間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の要約【第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析】

投与回数	0 回	1 回	2 回
解析対象症例数	160	235	66
有害事象	62 (38.8)	99 (42.1)	29 (43.9)
治験薬との因果関係ありの有害事象	27 (16.9)	48 (20.4)	14 (21.2)
重篤な有害事象	3 (1.9)	2 (0.9)	0
投与中止に至った有害事象	3 (1.9)	6 (2.6)	1 (1.5)
重度の有害事象	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (1.5)
重要な有害事象	0	1 (0.4)	0

例数（%）
Source：AJM300 申請用併合解析（5.3.5.3-1）表 7.1.2

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

（1）　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

1）　8 週投与時の有害事象についての併合解析

①　有害事象・副作用

比較的よく見られる有害事象（実薬群全体で 2%以上発現した有害事象）を表 2.7.4.2-3、比較的よく見られる副作用（実薬群全体で 2%以上発現した副作用）を表 2.7.4.2-4 に示した。すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-1、表 2.7.4.7-2 に示した。AJM300/ET2 試験、AJM300/ET3 試験、AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験の結果を 2.7.6.11〔表 2.7.6.11-19 参照〕、2.7.6.12〔表 2.7.6.12-15 参照〕、2.7.6.13〔表 2.7.6.13-25 及び表 2.7.6.13-27 参照〕、2.7.6.14〔表 2.7.6.14-60 及び表 2.7.6.14-62 参照〕に示した。

比較的よく見られる有害事象は、上咽頭炎〔プラセボ群 11.9%（27/226 例）、480 mg 群 22.6%（7/31 例）、960 mg 群 8.9%（23/259 例）〕、頭痛〔プラセボ群 3.1%（7/226 例）、480 mg 群 3.2%（1/31 例）、960 mg 群 2.3%（6/259 例）〕、悪心〔プラセボ群 0.9%（2/226 例）、480 mg 群 3.2%（1/31 例）、960 mg 群 3.1%（8/259 例）〕及び白血球数増加〔プラセボ群 0.4%（1/226 例）、480 mg 群 3.2%（1/31 例）、960 mg 群 2.3%（6/259 例）〕であり、480 mg 群の上咽頭炎の発現率がプラセボ群及び 960 mg 群と比較し高い傾向にあったが、960 mg 群とプラセボ群の発現率に違いはなかった。

比較的よく見られる副作用は、悪心〔プラセボ群 0.4%（1/226 例）、480 mg 群 0%（0/31 例）、960 mg 群 2.7%（7/259 例）〕であり、群間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-3　比較的よく見られる有害事象（実薬群全体で 2%以上発現した有害事象）【第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析】

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

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

表 2.7.4.2-4　比較的よく見られる副作用（実薬群全体で 2%以上発現した副作用）【第 II 相試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析】

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

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

②　程度別有害事象・副作用

有害事象及び副作用の程度別分類を表 2.7.4.7-3、表 2.7.4.7-4 に示した。

重度の有害事象は、プラセボ群では 0.4%（1/226 例）、480 mg 群では 3.2%（1/31 例）、960 mg 群では 0.4%（1/259 例）に認められ、発現した事象はプラセボ群が頭痛及び発熱、480 mg 群が潰瘍性大腸炎、960 mg 群が視神経脊髄炎スペクトラム障害であった。中等度の有害事象は、プラセボ群では 7.5%（17/226 例）、480 mg 群では 12.9%（4/31 例）、960 mg 群では 5.0%（13/259 例）に認められ、2 例以上発現した事象はプラセボ群が潰瘍性大腸炎 4.9%（11/226 例）、480 mg 群が潰瘍性大腸炎 6.5%（2/31 例）、960 mg 群が潰瘍性大腸炎 0.8%（2/259 例）であった。ほとんどの有害事象は軽度と判定された。

重度の副作用は、重度の有害事象と同じであった。中等度の副作用は、プラセボ群では 1.3%（3/226 例）、960 mg 群では 1.5%（4/259 例）に認められ、480 mg 群では認められなかった。発現した事象はプラセボ群がインフルエンザ、悪心及び嘔吐各 0.4%（1/226 例）、960 mg 群がインフルエンザ、上咽頭炎、薬物過敏症及び悪心各 0.4%（1/259 例）であった。ほとんどの副作用は軽度と判定された。

2）　AJM300 投与回数ごとの有害事象についての併合解析

①　有害事象・副作用

比較的よく見られる有害事象(投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 2%以上発現した有害事象)を表 2.7.4.2-5 に示した。比較的よく見られる副作用（投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 2%以上発現した副作用)を表 2.7.4.2-6 に示した。すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-5、表 2.7.4.7-6 に示した。AJM300/CT2 試験及び AJM300/CT3 試験の結果を 2.7.6.13〔表 2.7.6.13-29 及び表 2.7.6.13-30 参照〕、2.7.6.14〔表 2.7.6.14-64 及び表 2.7.6.14-65 参照〕に示した。

比較的よく見られる有害事象は、上咽頭炎〔投与回数 0 回 11.3%（18/160 例）、投与回数 1 回 11.5%（27/235 例）、投与回数 2 回 12.1%（8/66 例）〕、頭痛〔投与回数 0 回 2.5%（4/160 例）、

投与回数 1 回 2.6%（6/235 例）、投与回数 2 回 1.5%（1/66 例）〕、上気道の炎症〔投与回数 0 回 3.8%（6/160 例）、投与回数 1 回 2.6%（6/235 例）、投与回数 2 回 1.5%（1/66 例）〕、咳喘息〔投与回数 0 回 0.6%（1/160 例）、投与回数 1 回 0%（0/235 例）、投与回数 2 回 3.0%（2/66 例）〕及び悪心〔投与回数 0 回 0.6%（1/160 例）、投与回数 1 回 3.4%（8/235 例）、投与回数 2 回 1.5%（1/66 例）〕であった。

比較的よく見られる副作用は、上咽頭炎〔投与回数 0 回 3.8%（6/160 例）、投与回数 1 回 3.4%（8/235 例）、投与回数 2 回 6.1%（4/66 例）〕及び悪心〔投与回数 0 回 0.6%（1/160 例）、投与回数 1 回 3.0%（7/235 例）、投与回数 2 回 1.5%（1/66 例）〕であった。

有害事象及び副作用の発現率は投与回数の間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-5　比較的よく見られる有害事象（投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 2%以上発現した有害事象）【第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析】

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

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

表 2.7.4.2-6　比較的よく見られる副作用（投与回数 1 回又は 2 回のいずれかで 2%以上発現した副作用）【第 III 相試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）の併合解析】

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

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

②　程度別有害事象・副作用

有害事象及び副作用の程度別分類を表 2.7.4.7-7、表 2.7.4.7-8 に示した。

重度の有害事象は、投与回数 0 回では 0.6%（1/160 例）、投与回数 1 回では 0.4%（1/235 例）、投与回数 2 回では 1.5%（1/66 例）に認められ、発現した事象は投与回数 0 回が頭痛及び発熱、投与回数 1 回が視神経脊髄炎スペクトラム障害、投与回数 2 回が潰瘍性大腸炎であった。中等度の有害事象は、投与回数 0 回では 4.4%（7/160 例）、投与回数 1 回では 6.0%（14/235 例）、投与回数 2 回では 4.5%（3/66 例）に認められ、2 例以上発現した事象は投与回数 0 回が潰瘍性大腸炎 1.3%（2/160 例）、投与回数 1 回及び 2 回では認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度と判定された。

重度の副作用は、投与回数 0 回では 0.6%（1/160 例）、投与回数 1 回では 0.4%（1/235 例）、投与回数 2 回では認められなかった。発現した事象は投与回数 0 回が頭痛及び発熱、投与回数 1 回が視神経脊髄炎スペクトラム障害であった。中等度の副作用は、投与回数 0 回では 2.5%（4/160

例）、投与回数 1 回では 2.6%（6/235 例）、投与回数 2 回では 1.5%（1/66 例）に認められ、2 例以上発現した事象はいずれの投与回数においても認められなかった。ほとんどの副作用は軽度と判定された。

発現した有害事象及び副作用の程度において、投与回数の間に大きな違いは認められなかった。

③　発現時期別有害事象・副作用

投与回数ごとの発現時期別有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-9、表 2.7.4.7-10 に示した。なお、発現時期は、症例数の大きな変動のない 1～56 日で検討した。

投与回数ごとの有害事象の発現率（初回発現）は、治験期間 1～14 日、15～28 日、29～42 日、43～56 日の順で、投与回数 0 回がそれぞれ 15.6%（25/160 例）、8.8%（14/160 例）、5.6%（9/160 例）、3.8%（6/160 例）、投与回数 1 回がそれぞれ 14.5%（34/235 例）、9.8%（23/235 例）、6.8%（16/235 例）、6.4%（15/235 例）、投与回数 2 回がそれぞれ 10.6%（7/66 例）、18.2%（12/66 例）、6.1%（4/66 例）、4.5%（3/66 例）であり、いずれの投与回数も投与期間が長くなるに伴い有害事象の発現率（初回発現）は低下傾向を示した。個々の有害事象においては、上咽頭炎の発現率は、同順で、投与回数 0 回がそれぞれ 3.1%（5/160 例）、2.5%（4/160 例）、1.9%（3/160 例）、1.9%（3/160 例）、投与回数 1 回がそれぞれ 0.9%（2/235 例）、3.0%（7/235 例）、2.1%（5/235 例）、3.4%（8/235 例）、投与回数 2 回がそれぞれ 1.5%（1/66 例）、6.1%（4/66 例）、0%（0/66 例）、3.0%（2/66 例）であり、上咽頭炎を含め、投与期間が長くなるに伴い発現率が明らかに高くなる事象は認められなかった。

投与回数ごとの副作用の発現率（初回発現）は、治験期間 1～14 日、15～28 日、29～42 日、43～56 日の順で、投与回数 0 回がそれぞれ 5.6%（9/160 例）、3.1%（5/160 例）、2.5%（4/160 例）、2.5%（4/160 例）、投与回数 1 回がそれぞれ 7.2%（17/235 例）、5.1%（12/235 例）、1.7%（4/235 例）、1.7%（4/235 例）、投与回数 2 回がそれぞれ 7.6%（5/66 例）、4.5%（3/66 例）、4.5%（3/66 例）、4.5%（3/66 例）であり、いずれの投与回数も投与期間が長くなるに伴い副作用の発現率（初回発現）は低下傾向を示した。個々の副作用において、投与期間が長くなるに伴い発現率が明らかに高くなる事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

（1）　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

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

（2）　[redacted]を対象とした臨床試験

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

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

（1）　活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

1）　第 II 相試験（AJM300/ET2）

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-7 に示した。

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

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の一覧【第 II 相試験（AJM300/ET2）】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	発現までの日数 1)	程度	治験薬との因果関係	処置	
								治験薬	その他
480 mg	[redacted]	女性	[redacted]	潰瘍性大腸炎	6	重度	関連あるかもしれない	中止	あり（併用治療の増量・追加）

1) 発現年月日－治験薬投与開始日
Dictionary：MedDRA/J Ver.13.0
Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.3.1.2-1

2)　第 II 相試験（AJM300/ET3）

本治験において治験中に重篤な有害事象は認められなかった。

3)　第 III 相試験（AJM300/CT2）

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-8 に示した。

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

表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象の一覧【第 III 相試験（AJM300/CT2）】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	発現までの日数 1)	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰
960 mg	[redacted]	女性	[redacted]	視神経脊髄炎	2	重度	否定できない	中止	回復

1) 発現年月日－治験薬投与開始日+1
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.7.1-12）L160207-02-01

4)　第 III 相試験（AJM300/CT3）

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-9 に示した。

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