表 2.7.6.10-17　投与中止を引き起こした有害事象

治験薬	被験者識別コード	性	年齢（歳）	有害事象（PT）	投与からの発現時間（時間）	程度	治験薬との因果関係（その他の要因）	処置	
								治験薬	その他
MFLX	[redacted]	女	[redacted]	腹痛	29.8	重度	あり	中止	あり
プラセボ	[redacted]	女	[redacted]	裂肛	81.1	軽度	なし（偶発的）	中止	あり
MFLX	[redacted]	女	[redacted]	アナフィラキシー様反応	0.3	中等度	あり	中止	あり

Dictionary:MedDRA/J Ver.13.0
因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の 2 分類で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 12.3.1.3-1

2）　臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインで、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3）　心電図

心電図検査において MFLX 投与では既報のように ΔQTcF 間隔の延長が認められたが、AJM300 480 mg 投与及び AJM300 960 mg 投与では ΔQTcF 間隔の延長は認められなかった。

2.7.6.10.3　結論

日本人健康成人男女を対象に、AJM300、プラセボを空腹時に単回経口投与し、MFLX を陽性対照薬として、AJM300 の 480 mg、960 mg 及び MFLX400 mg の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を二重盲検比較試験にて検討した。AJM300 及び各代謝物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 及び各代謝物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。AJM300 はいずれの用量においても QT/QTc 間隔に影響しないことが示された。血漿中 MFLX 濃度の上昇に伴う ΔΔQTc 間隔及び ΔΔQT 間隔の延長が認められた。AJM300 は 960 mg 投与までの単回投与において安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.11 国内第 II 相試験（AJM300/ET2）

〔添付資料 5.3.5.1-1（評価）〕

活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、AJM300 480 mg を 1 日 3 回、8 週間経口投与した際の有効性と安全性について探索的に検討した。

2.7.6.11.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	AJM300 の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした前期第 II 相臨床試験
治験の目的	活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、AJM300　480 mg を 1 日 3 回、8 週間経口投与した際の有効性と安全性について探索的に検討する。
治験の種類	無作為化二重盲検多施設共同実薬及びプラセボ並行投与試験
対象	活動期の潰瘍性大腸炎患者
選択基準及び除外基準	選択基準： ①適格性確認日に Mayo score が 6 点以上 10 点以下の中等症の潰瘍性大腸炎患者 ②適格性確認日に Mayo score の「内視鏡所見スコア」が 2 点以上かつ「血便スコア」が 1 点以上の患者（ただし、広範囲な粘膜の脱落が認められる患者を除く） ③経口の 5-ASA（SASP を含む）又は副腎皮質ホルモン製剤が効果不十分又は不耐の患者 5-ASA（SASP を含む）効果不十分な患者： 経口の 5-ASA 製剤 2.25 g／日以上（経口の SASP 製剤の場合は 3.0 g 以上／日）の一定用量で適格性確認日前に 2 週間以上継続服用しても改善がみられない患者 副腎皮質ホルモン製剤効果不十分な患者： 経口の副腎皮質ホルモン製剤（プレドニゾロン換算で 30-40 mg／日）を適格性確認日前に 2 週間以上継続服用しても改善がみられない患者 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）で不耐の患者： 副作用の発現などの理由により経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）の服薬困難な患者で、かつ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患者 副腎皮質ホルモン製剤で不耐の患者： 副作用の発現などの理由により経口の副腎皮質ホルモン製剤の服薬困難な患者で、かつ適格性確認日前 2 週間は経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）の用法・用量を変更していない患者 ④年齢：20 歳以上 65 歳未満（同意取得時） ⑤入院・外来は問わない ⑥性別は問わない ⑦文書による同意取得が可能な患者 除外基準： ①下記の薬物療法又は治療を、以下に示す期間内に実施した患者 ・5-ASA 製剤（注腸剤）：適格性確認日前 2 週間 ・SASP 製剤（坐剤）：適格性確認日前 2 週間 ・副腎皮質ホルモン製剤（注腸剤、坐剤、痔疾患治療剤）：適格性確認日前 2 週間 ・副腎皮質ホルモン製剤（注射剤；静注、動注）：適格性確認日前 4 週間 ・血球成分除去療法：適格性確認日前 4 週間 ・アザチオプリン、6−メルカプトプリン：適格性確認日前 8 週間 ・シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート：適格性確認日前 12 週間 ただし、外用剤の使用は不問とする。 ・抗 TNFα 抗体製剤：適格性確認日前 12 週間

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
選択基準及び除外基準	・輸血：適格性確認日前 2 週間 ・止瀉剤：適格性確認日前 1 週間 ・下痢型過敏性腸症候群治療剤：適格性確認日前 2 週間 ・腸管洗浄剤（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：適格性確認日前 2 週間 ・下剤（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：適格性確認日前 2 週間 ・浣腸剤（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：適格性確認日前 2 週間 ②適格性確認日前 4 週以内に潰瘍性大腸炎治療目的のために抗生物質、抗菌剤を投与した患者 ③直腸炎型の潰瘍性大腸炎患者 ④大腸内視鏡検査を受けることができない患者 ⑤適格性確認日前 8 週以内に高度な大腸の狭窄症状（高熱、激しい腹痛等）が認められた患者 ⑥大腸切除歴を有する患者（虫垂切除を除く）又は治験期間中に潰瘍性大腸炎に対する外科的治療が予定されている患者 ⑦白血球数が 3000 /μL 以下を示す患者 ⑧著しい免疫低下状態を呈する合併症（白血病、リンパ腫等）を有する患者 ⑨抗 HIV-1,2 抗体が陽性の患者 ⑩適格性確認日前 1 年以内に重篤な感染症の既往歴又は合併症を有する患者（ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス等の日和見感染症を含む） ⑪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）を有する患者 ⑫重篤な心疾患を合併している患者 ⑬血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の患者 ⑭総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上又は AST（GOT）若しくは ALT（GPT）が 100 IU/L 以上の患者 ⑮重篤な薬物アレルギーの既往歴（ショック、アナフィラキシー様症状）を有する患者 ⑯悪性腫瘍を有する患者 ⑰明らかな精神症状を有する患者 ⑱薬物依存、アルコール依存の既往歴又は合併症を有する患者 ⑲妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、治験期間中に妊娠を希望する女性及び適切な方法での避妊に合意できない女性（女性については妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する） ⑳他の治験に参加している患者又は適格性確認日前 12 週以内に他の治験に参加していた患者 ㉑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
被験者数	【計画時】45 例（プラセボ投与群：15 例、480 mg 投与群：30 例） 【設定根拠】 AJM300 の潰瘍性大腸炎に対する治療効果については情報がないため、本治験の目標症例数を設定するにあたり、本治験と同様の臨床病態評価指標（DAI）を用いて行った潰瘍性大腸炎寛解導入臨床試験の文献を参考とし、以下の手順で各群の必要症例数を算出した。 AJM300 群について、主要評価項目である「Mayo score の変化量」の平均値を-3.0、その標準偏差を 3.3 と仮定した。本仮定の下で、主要評価項目が有意となる症例数について、検出力を 90%、有意水準を両側 5%として対応のある t 検定により算出すると、必要な症例数は 15 例と計算された。そのため、対照群であるプラセボ群については 15 例とした。 一方、本治験では選択基準の一つを「経口の 5-ASA（SASP を含む）又は副腎皮質ホルモン製剤が効果不十分又は不耐の患者」としており、「5-ASA が効果不十分・不耐」及び「副腎皮質ホルモン製剤が効果不十分･不耐」の 2 種類の患者による部分集団解析を実施することとしている。それぞれの集団で十分な解析が出来るようにするため、それぞれの患者で 15 例とすることが望ましいが「副腎皮質ホルモン製剤が効果不十分又は不耐の患者」については症例数が全体の 30%程度と推測され、十分な症例がエントリー出来ない可能性が高い。そこで、AJM300 群全体として 30 例とし、少なくとも「5-ASA が効果不十分又は不耐の患者」については十分な解析が出来るようにした。なお「副腎皮質ホルモン製剤が効果不十分又は不耐の患者」については 9 例（30 例の 30%）実施された場合には検出力は 66%となる。 以上より、目標症例数を AJM300 群 30 例、プラセボ群 15 例の計 45 例とした。 【解析時】46 例（プラセボ投与群：15 例、480 mg 投与群：31 例） 解析対象集団 FAS：46 例（プラセボ投与群：15 例、480 mg 投与群：31 例） PPS：36 例（プラセボ投与群：9 例、480 mg 投与群：27 例） 安全性解析対象集団：46 例（プラセボ投与群：15 例、480 mg 投与群：31 例）

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
使用薬剤	AJM300　120 mg 錠及びプラセボ錠
投与量・投与方法	AJM300　480 mg 又はプラセボを、1 日 3 回食後経口投与する。服薬錠数は 1 回あたり 4 錠、投与期間は 8 週間とする（8 週時評価日前日の朝食後まで）。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.11-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.11-2 に示した。
評価項目	有効性： （1）主要評価項目 Mayo score の変化量【8 週】（主解析は、PPS を対象とした） （2）副次評価項目 ・改善率（Mayo score が 3 点以上の減少）【8 週】 ・寛解率（Mayo score が 2 点以下かつ血便スコアが 0 点であり内視鏡所見スコアが 2 点以上の減少）【8 週】 ・Mayo score の比較【0 週、8 週】 ・Partial Mayo score 及び各サブスコアの比較【0 週、8 週】 ・Riley score（病理組織評価）の比較【0 週、8 週】 ・CAI の推移【0 週、2 週、4 週、8 週】 ・CRP 値の推移【0 週、2 週、4 週、8 週】 ・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）の推移【0 週、2 週、4 週、8 週】 ・大腸内視鏡評価の一致性の検討 ・粘膜治癒率（内視鏡所見スコアが 1 点以下の被験者の割合）【8 週】 ・Mayo score 改善率（Mayo score が 0 週と比較して 3 点以上減少し、かつ血便の程度（Mayo Score）が 1 点以上減少又は 1 点以下の被験者の割合）【8 週】 ・赤血球沈降速度（1 時間値） （3）追加解析 ・部分集団解析 部分集団：①Riley score が 7 点以上、②試験期間全体の服薬率が 90%以上及び③95%以上、④0 週の内視鏡所見が 1 点及び⑤2 点以上、⑥試験期間全体の服薬率が 90%以上かつ 0 週の内視鏡所見が 2 点以上、⑦試験期間全体の服薬率が 95%以上かつ 0 週の内視鏡所見が 2 点以上、⑧5-ASA 製剤の効果不十分・不耐の患者のうち 0 週時にペンタサ 4 g 又はアサコール 3.6 g を投与しているか、副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の患者のうち 0 週時にプレドニゾロン 20 mg 以上を投与している、⑨原疾患の病型が再燃寛解型、⑩非難治例、⑪難治例、⑫0 週（適格性確認日）の内視鏡スコア化部位が直腸肛門側（以下、＜Rb、Ra＞）、⑬0 週（適格性確認日）の内視鏡スコア化部位が直腸の S 状結腸側又は S 状結腸（以下、＜Rs、S＞） ・CAI 変化量及び Riley score 変化量の調整解析 ・CAI 変化量及び Riley score 変化量の部分集団解析 ・有効性評価項目間の相関 ・Mayo score（治験担当医師評価）の解析

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＊Mayo score：各評価項目（「排便回数」、「血便」、「内視鏡所見」及び「医師による全般的評価」）について評価を実施し、以下に示す基準に従ってスコア化して合計を算出する。ただし、0 週の Mayo score は適格性判定で用いた Mayo score を使用する。

<table>
<tr><th>スコア</th><th>排便回数</th></tr>
<tr><td>0</td><td>通常</td></tr>
<tr><td>1</td><td>通常より 1 から 2 回多い</td></tr>
<tr><td>2</td><td>通常より 3 から 4 回多い</td></tr>
<tr><td>3</td><td>通常より 5 回以上多い</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>スコア</th><th>血便（一日のうちで最も重度の状態）</th></tr>
<tr><td>0</td><td>血便なし</td></tr>
<tr><td>1</td><td>半数未満の排便時において少量の血液の付着がある</td></tr>
<tr><td>2</td><td>ほとんどの排便時において明らかな血液の混入がある</td></tr>
<tr><td>3</td><td>血液のみである</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>スコア</th><th>内視鏡所見</th></tr>
<tr><td>0</td><td>正常又は非活動性</td></tr>
<tr><td>1</td><td>軽度（発赤、血管透見像の減少、軽度の易出血性）</td></tr>
<tr><td>2</td><td>中等度（顕著な発赤、血管透見像の消失、易出血性、びらん）</td></tr>
<tr><td>3</td><td>重度（自然出血、潰瘍）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>スコア</th><th>医師の全般的評価</th></tr>
<tr><td>0</td><td>正常</td></tr>
<tr><td>1</td><td>軽度</td></tr>
<tr><td>2</td><td>中等度</td></tr>
<tr><td>3</td><td>重度</td></tr>
</table>

安全性：
・臨床検査値、バイタルサイン
・神経症状
・有害事象

＊「重要な有害事象」：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する。</td></tr>
<tr><td>主な解析手法</td><td>【主要評価項目（主解析）】
Mayo score の変化量について、PPS を対象として AJM300 投与群とプラセボ投与群それぞれで、対応のある t 検定を行う。AJM300 投与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する。
AJM300 投与群
　帰無仮説（H_0）：$\mu_A=0$
　対立仮説（H_1）：$\mu_A\neq0$
プラセボ投与群
　帰無仮説（H_0）：$\mu_P=0$
　対立仮説（H_1）：$\mu_P\neq0$
解析の結果として、AJM300 投与群とプラセボ投与群それぞれの 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表示する。</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]　他、計 11 名</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted]　他、計 11 施設</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>最初の患者の同意日：20[redacted] 年[redacted] 月 1 日
最後の患者の検査・観察終了日：20[redacted] 年[redacted] 月 30 日</td></tr>
</table>

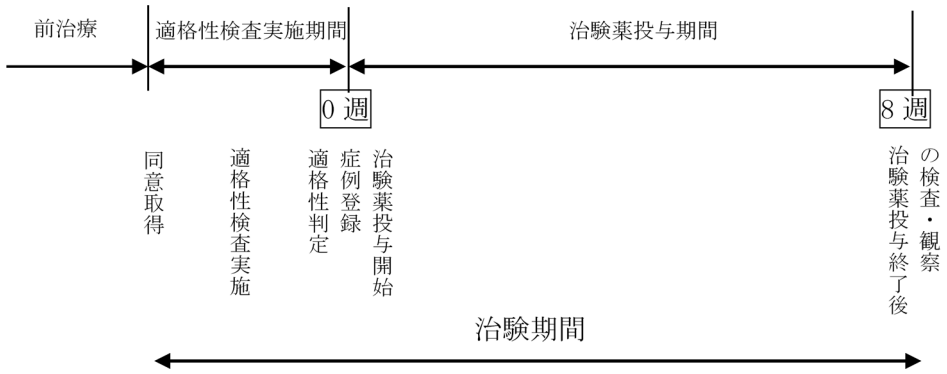


図 2.7.6.11-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.11-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

項目＼Visit	同意取得時	1 適格性検査実施期間	2 0 週[*1] (適格性確認日)	3 2 週[*2]	4 4 週[*3]	5 8 週[*4] (中止時[*5])
同意取得	●					
選択基準･除外基準		●				
被験者背景			●			
既往歴、合併症			●			
治験薬服薬状況				●	●	●
併用薬使用状況	◀…… ＊6 ……▶		◀	―	―	―▶
神経症状		●	◀	―	―	―▶
自覚症状・他覚所見			◀	―	―	―▶
症状記録日誌	◀	―	―	―	―	―▶
有害事象			◀	―	―	―▶
バイタルサイン			●	●	●	●
血液学的検査		WBC[*7]	●	●	●	●
			赤沈（1 時間値）	赤沈（1 時間値）	赤沈（1 時間値）	赤沈（1 時間値）
血液生化学的検査		AST, ALT, T-Bil, Cre[*7]	●	●	●	●
尿検査（定性）		妊娠検査[*7, 8]	●[*8]	●[*8]	●[*8]	●[*8]
免疫学的検査		抗 HIV-1,2 抗体[*7]				
大腸内視鏡検査（S 状結腸） 病理組織学的検査（生検）		●[*9]				●[*5]
CAI			●[*10]	●	●	●[*10]
Mayo score		●[*10]	○[*11]			●[*10]
採血量（mL）		7 mL	9 mL	9 mL	9 mL	9 mL
採尿量（mL）		10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL

●：当日に実施する。○：他の visit のデータを使用する。
網掛け：集中測定とする

＊1：治験薬投与開始日を基準日（0 日）とする。
＊2：観察予定日の±6 日（基準日から起算した 8～20 日）を許容範囲とする。
＊3：観察予定日の±7 日（基準日から起算した 21～35 日）を許容範囲とする。
＊4：観察予定日の±7 日（基準日から起算した 49～63 日）を許容範囲とする。
＊5：中止の場合には、8 週と同様の調査を可能な限り実施する。ただし、中止の場合でかつ原疾患の治療変更後の場合には大腸内視鏡検査（S 状結腸）及び病理組織学的検査（生検）は実施しない。
＊6：選択基準・除外基準に規定している薬剤の使用状況を調査する。
＊7：同意取得時から 0 週の 7 日前までに実施する。
＊8：妊娠検査は女性のみ実施する。
＊9：　0 週の 7 日前から 0 週までに実施する。
＊10：排便回数、血便の程度については大腸内視鏡検査の検査当日及びその前後 1 日の排便回数、血便の程度を除いて評価する。
＊11：適格性検査実施期間で評価した Mayo score を 0 週（適格性確認日）の Mayo score として使用する。

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、赤血球沈降速度（1 時間値）
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（T-bil）、BUN、クレアチニン（Cre）、総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、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、潜血、HCG（女性のみ実施））
免疫学的検査　：抗 HIV-1,2 抗体

2.7.6.11.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.11-2 に示した。

同意取得症例 56 例のうち、登録依頼前中止例は 1 例で、55 例が登録依頼された。そのうち登録されなかった症例は 9 例で、46 例が登録（無作為化）された。

登録症例の内訳はプラセボ投与群（以下、プラセボ群）15 例、AJM300 480 mg 投与群（以下、480 mg 群）31 例であり、全例に治験薬の投与が開始された。治験薬投与開始後にプラセボ群 4 例及び 480 mg 群 4 例の計 8 例が治験薬の投与を中止され、38 例（プラセボ群 11 例、480 mg 群 27 例）が治験薬の投与を完了した。

中止率はプラセボ群 26.7%（4/15 例）、480 mg 群 12.9%（4/31 例）であり、プラセボ群での中止率が高い傾向にあった。中止理由としては、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。

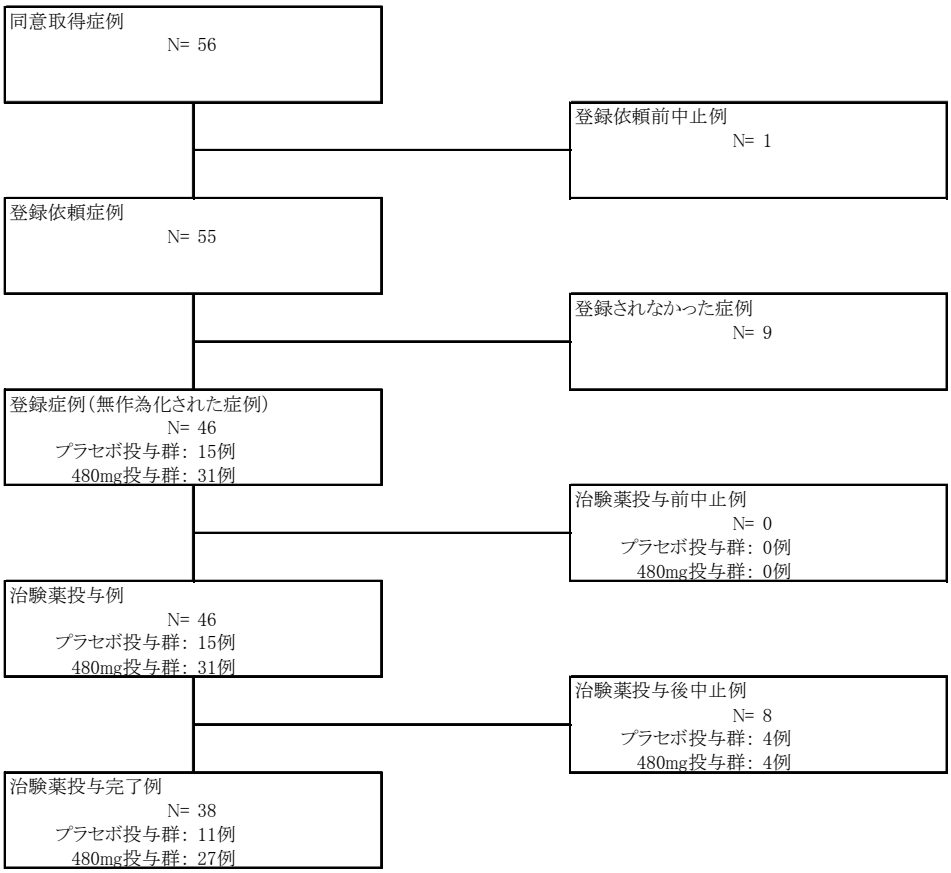


図 2.7.6.11-2 被験者の内訳

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 10.1-1

(2) 解析対象集団の構成

46 例が登録（無作為化）され、治験薬が投与された。プラセボ群 15 例、480 mg 群 31 例の全例が安全性解析対象集団及び FAS 対象症例となった。10 例が FAS より除外され、主たる解析対象集団である PPS は、36 例となった（プラセボ群 9 例、480 mg 群 27 例）。

(3) 被験者背景

主たる解析対象集団である PPS の被験者背景を示した。

性別は、男性の割合がプラセボ群 5 例（55.6%）、480 mg 群 16 例（59.3%）であった。年齢はプラセボ群 37.1±12.9 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、480 mg 群 39.8±11.0 歳で両群とも 40 歳未満の比率が高かった。罹病期間は、プラセボ群 4.210±4.110 年、480 mg 群 7.724±6.572 年であり、480 mg 群の罹病期間の方が長い傾向にあった。5-ASA 製剤の効果不十分・不耐はプラセボ群 6 例（66.7%）、480 mg 群 21 例（77.8%）、副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐はプラセボ群 3 例（33.3%）、480 mg 群 6 例（22.2%）であり、副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐が 30%前後と治験実施計画作成時の推定とほぼ一致した。5-ASA 製剤の効果不十分・不耐の被験者については十分な部分集団解析を実施するために 15 例が確保できるように 480 mg 群全体で 30 例を目標症例数として設定しており、5-ASA 製剤の効果不十分・不耐の被験者数は 480 mg 群 21 例と十分な症例数が確保された。0 週の Mayo score はプラセボ群 7.4±0.9、480 mg 群 7.3±1.3 で投与群間に違いはなかった。0 週の CRP はプラセボ群 15617.8±36291.2 ng/mL、480 mg 群 4621.1±5336.2 ng/mL であったが、プラセボ群は 112000 ng/mL を示す 1 例の影響を受けていた。

他の被験者背景においても、投与群間での大きな違いは認められなかった。

(4) 有効性

本治験の目的は活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により AJM300 480 mg を 1 日 3 回 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性について検討を行い、AJM300 の有効性を見極めることである。本剤が対象患者に対して十分な効果を有するかを科学的に検討するためには、治験の遵守状況が悪い被験者を含む FAS では推定される治療効果を小さくすると考えられるため、PPS 36 例（プラセボ群 9 例、480 mg 群 27 例）を主たる解析対象集団とした。

1) 主要評価項目（Mayo score の変化量）

主要評価項目である 8 週における Mayo score の変化量を図 2.7.6.11-3、表 2.7.6.11-3 に示した。

8 週における 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、いずれの投与群でも 0 週に比し有意な低下が認められた（プラセボ群：$p=0.0268$、480 mg 群：$p<0.0001$）。結論の頑健性の確認のために FAS 46 例（プラセボ群 15 例、480 mg 群 31 例）を対象とした解析を行った。PPS と同様に、いずれの投与群でも有意な低下が認められ（プラセボ群：$p=0.0069$、480 mg 群：$p=0.0002$）、頑健性が確認された。なお、PPS の Mayo score の変化量に投与群間の差は認められなかった。

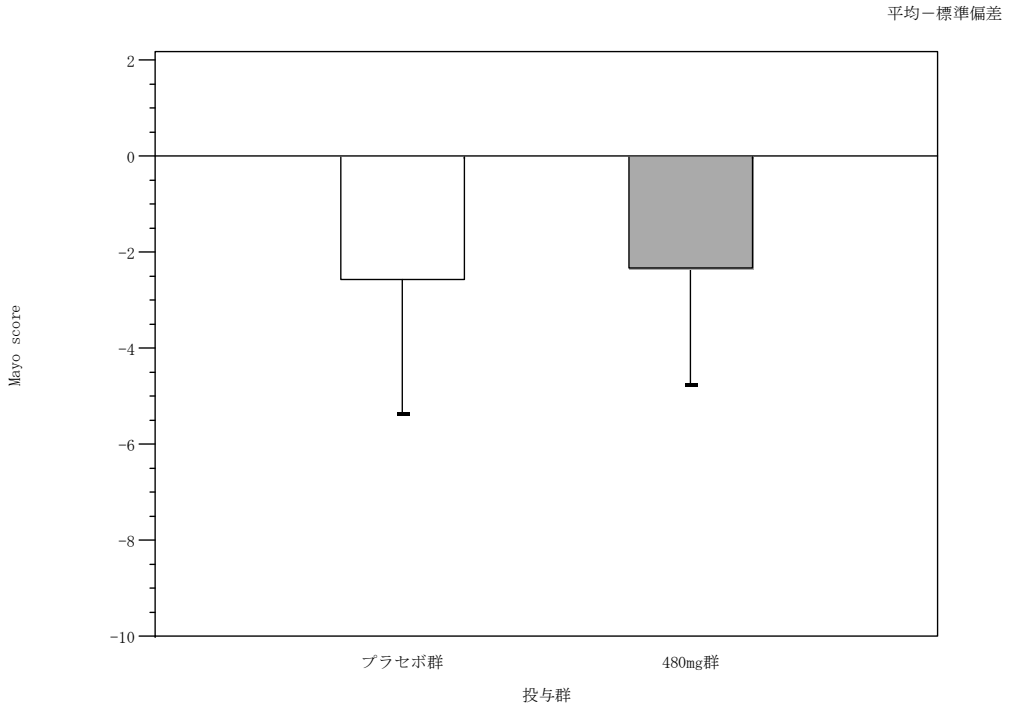


図 2.7.6.11-3　Mayo score の変化量（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.1-1

表 2.7.6.11-3　Mayo score の変化量（PPS）

検査時期		プラセボ群	480 mg 群
8 週	例数	9	27
	平均値±標準偏差	-2.6±2.8	-2.3±2.5
対応のある t 検定	t 値 p 値	-2.7059 0.0268	-4.9183 <.0001

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-1

2)　副次評価項目

①　8 週の改善率

8 週における Mayo score が 0 週と比較して 3 点以上減少した被験者を改善例、その割合を改善率と定義し、改善率を投与群別に算出し Fisher の正確検定により群間比較を行った。その結果を図 2.7.6.11-4、表 2.7.6.11-4 に示した。

8 週の改善率は、プラセボ群 44.4%（4/9 例）、480 mg 群 44.4%（12/27 例）であり、投与群間での差は認められなかった。

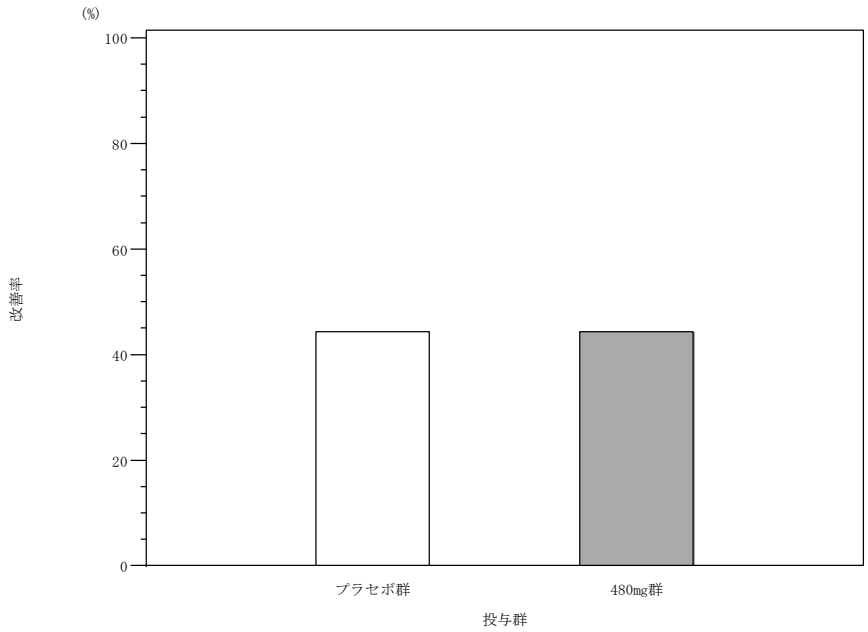


図 2.7.6.11-4　8 週の改善率（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-1

表 2.7.6.11-4　8 週の改善率の群間比較（PPS）

投与群	症例数	改善例	非改善例	改善率(%) [95% 信頼区間]	検定※
プラセボ群	9	4(44.4)	5(55.6)	44.4 [18.9～ 73.3]	p = 1.0000
480mg群	27	12(44.4)	15(55.6)	44.4 [27.6～ 62.7]	

T7_2_1_1

※ Fisherの正確検定(両側)

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-1

②　8 週の寛解率

8 週における Mayo score が 2 点以下かつ血便スコアが 0 点かつ内視鏡所見スコアが 2 点以上減少した被験者を寛解例、その割合を寛解率と定義し、寛解率を投与群別に算出し Fisher の正確検定により群間比較を行った。その結果を図 2.7.6.11-5、表 2.7.6.11-5 に示した。

8 週の寛解率は、プラセボ群 11.1%（1/9 例）、480 mg 群 0.0%（0/27 例）であり、寛解例はプラセボ群 1 例のみに認められた。投与群間での差は認められなかった。

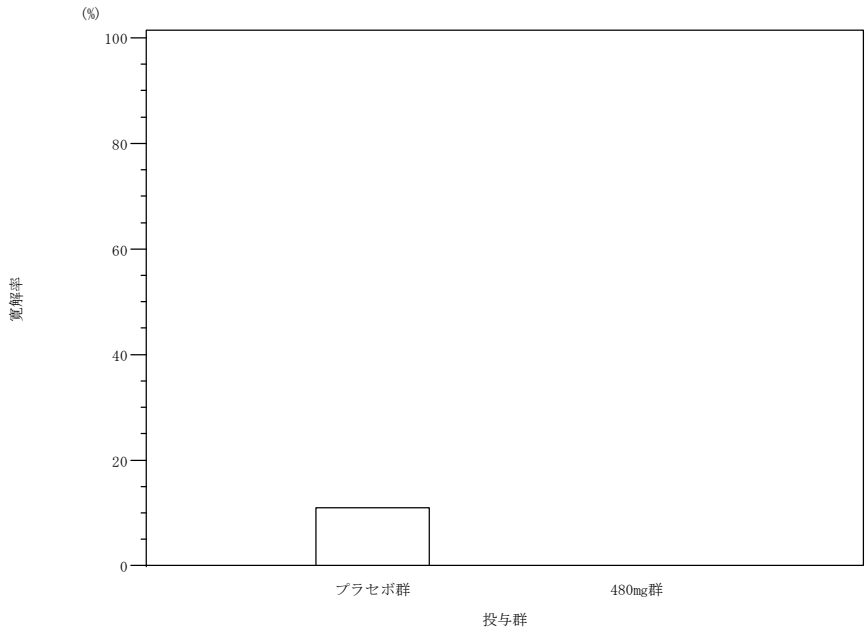


図 2.7.6.11-5　8 週の寛解率（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-2

表 2.7.6.11-5　8 週の寛解率の群間比較（PPS）

投与群	症例数	寛解例	非寛解例	寛解率(%) [95% 信頼区間]	検定※
プラセボ群	9	1(11.1)	8(88.9)	11.1 [2.0～ 43.5]	p = 0.2500
480mg群	27	0(0.0)	27(100.0)	0.0 [0.0～ 12.5]	

T7_2_2_1

※ Fisherの正確検定(両側)

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-2

③　Mayo score の比較

0 週及び 8 週の Mayo score について、評価時点別に群間で対応のない t 検定を行った。その結果を図 2.7.6.11-6、表 2.7.6.11-6 に示した。

0 週の Mayo score は、プラセボ群 7.4±0.9（平均値±標準偏差、以下同様）、480 mg 群 7.3±1.3 であり投与群間の差は認められなかった。8 週の Mayo score は、プラセボ群 4.9±2.5、480 mg 群 4.9±2.6 であり、いずれの投与群においても Mayo score の低下が認められたが、8 週時点において投与群間での差は認められなかった。

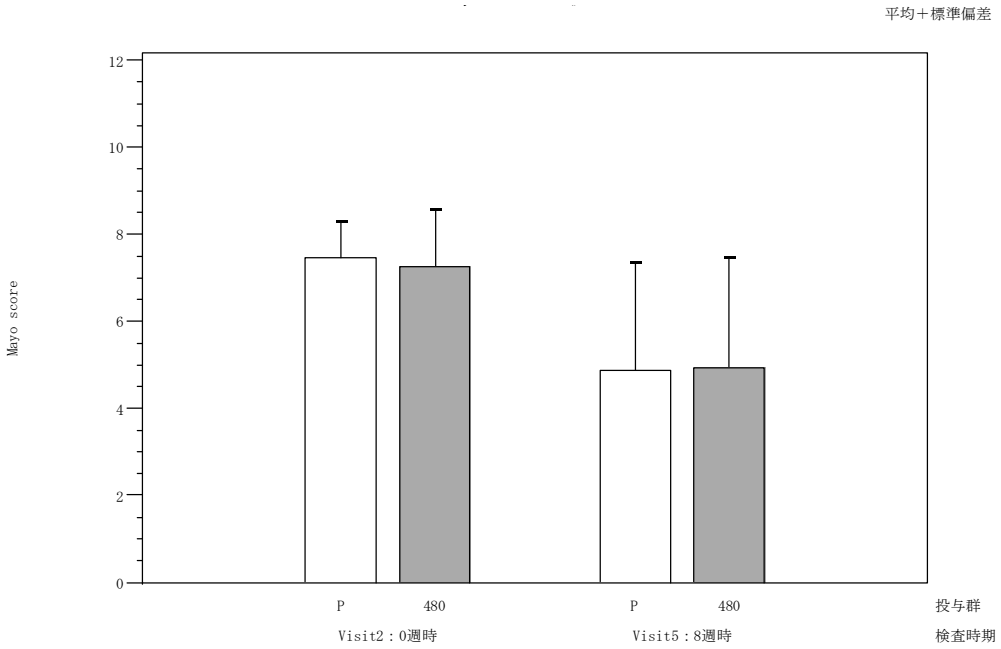


図 2.7.6.11-6　0 週及び 8 週の Mayo score（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-3

表 2.7.6.11-6　0 週及び 8 週の Mayo score の群間比較（PPS）

Mayo score	検査時期		プラセボ群	480mg群
	Visit2：0週時	例数	9	27
		平均値	7.4	7.3
		標準偏差	0.9	1.3
		最大値	9	10
		中央値	7.0	7.0
		最小値	6	5
		対応のないt検定 t値	-	-0.38
		DF	-	34
		p値	-	0.7035
	Visit5：8週時	例数	9	27
		平均値	4.9	4.9
		標準偏差	2.5	2.6
		最大値	8	9
		中央値	6.0	5.0
		最小値	1	1
		対応のないt検定 t値	-	0.04
		DF	-	34
		p値	-	0.9701

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-3

④　Partial Mayo score 及び各サブスコアの比較

Mayo score の各サブスコアのうち排便回数、血便、医師による全般的評価を合計したものを Partial Mayo score と定義し、Partial Mayo score 及び各サブスコア（排便回数、血便、内視鏡所見、医師による全般的評価）の 8 週の変化量（8 週のスコア－0 週のスコア）について投与群別に対応のある t 検定を行うと共に、対応のない t 検定を用いて群間比較を行った。Partial Mayo score の群間比較の結果を図 2.7.6.11-7、表 2.7.6.11-7 に、内視鏡所見スコアの群間比較の結果を図 2.7.6.11-8、表 2.7.6.11-8 に示した。

Partial Mayo score の 8 週の変化量は、プラセボ群-2.2±2.3（平均±標準偏差、以下同様）、480 mg 群-2.1±2.2 であり、いずれの投与群においてもスコアの低下が認められたが（プラセボ群：p＝0.0191、480 mg 群：p＜0.0001）、投与群間の差は認められなかった。また、内視鏡所見スコアの 8 週の変化量は、プラセボ群-0.3±0.7、480 mg 群-0.2±0.7 であり、投与群間の差は認められなかった。

内視鏡所見スコア以外のサブスコアにおいても同様に、プラセボ群及び 480 mg 群で 8 週にスコアが低下する傾向がみられたが、投与群間の差は認められなかった。

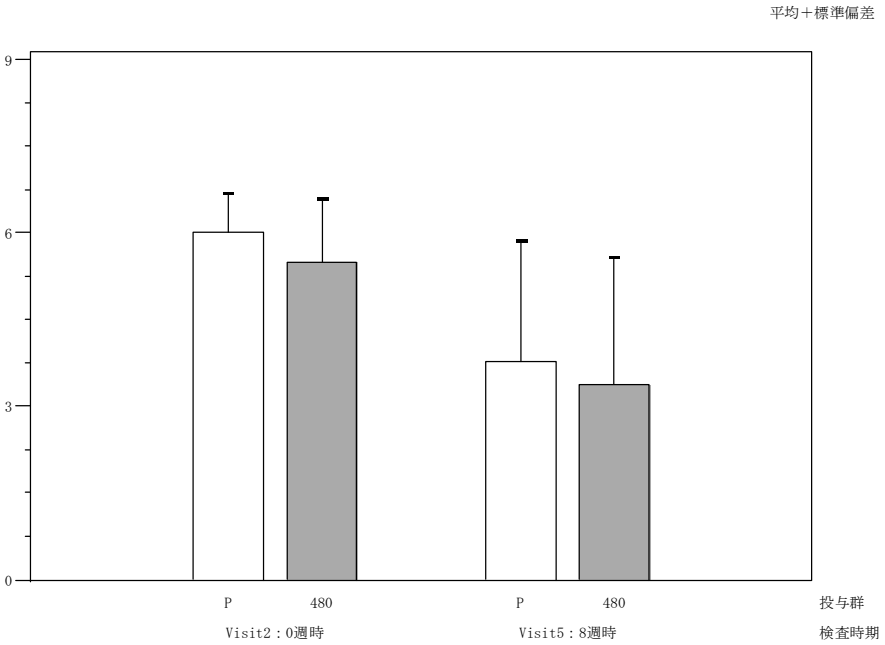


図 2.7.6.11-7　0 週及び 8 週の Partial Mayo score（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-4

表 2.7.6.11-7　Partial Mayo score の変化量の群間比較（PPS）

検査時期			プラセボ群	480mg群
Visit5：8週時	例数		9	27
	平均値		-2.2	-2.1
	標準偏差		2.3	2.2
	最大値		1	1
	中央値		-2.0	-2.0
	最小値		-6	-6
	対応のないt検定	t値	-	0.13
		DF	-	34
		p値	-	0.8969

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-4

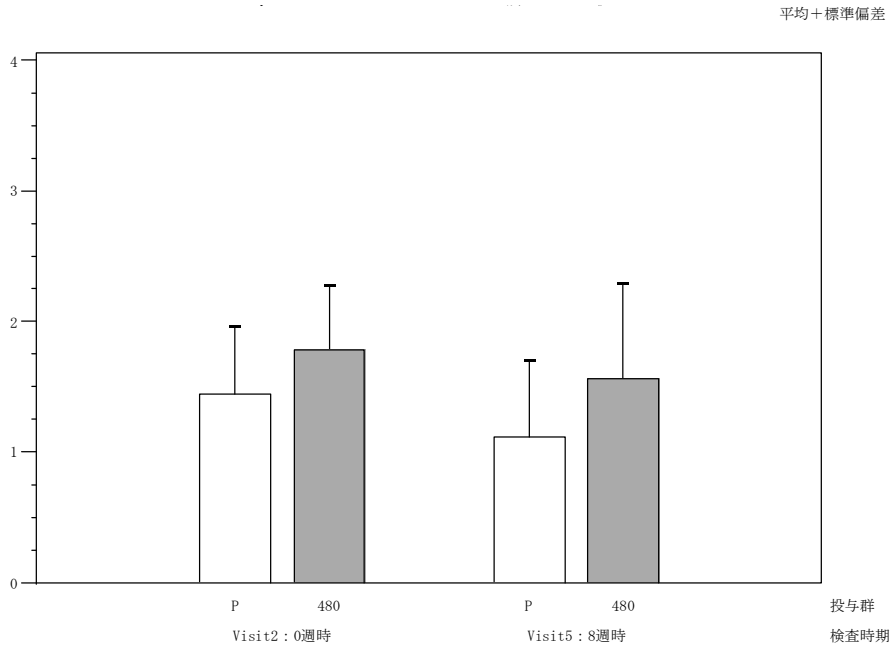


図 2.7.6.11-8　0 週及び 8 週の内視鏡所見スコア（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-5

表 2.7.6.11-8　内視鏡所見スコアの変化量の群間比較（PPS）

検査時期		プラセボ群	480mg群
Visit5：8週時	例数	9	27
	平均値	-0.3	-0.2
	標準偏差	0.7	0.7
	最大値	0	1
	中央値	0.0	0.0
	最小値	-2	-1
	対応のないt検定 t値	-	0.41
	DF	-	34
	p値	-	0.6827

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-5

⑤　Riley score（病理組織評価）の比較

0 週及び 8 週の Riley score、Riley score の変化量を図 2.7.6.11-9、表 2.7.6.11-9 に示した。

0 週に対する 8 週の Riley score の変化量は、プラセボ群-0.1±2.0（平均±標準偏差、以下同様）、480 mg 群-2.4±3.9 であり、480 mg 群でのみ 0 週に対し有意なスコアの低下が認められたが（p＝0.0046）、投与群間での差は認められなかった。しかし、Riley score のサブスコアのうち粘液の減少サブスコアにおいて、0 週に対する 8 週の変化量（図 2.7.6.11-10、表 2.7.6.11-10）は、プラセボ群 0.3±0.9、480 mg 群-0.5±0.9 であり、480 mg 群では 0 週に対し有意なスコアの低下が認められた（p＝0.0038）。さらに、プラセボ群に比し有意なスコアの低下が認められ（p＝0.0132）、480 mg 群では粘液減少の改善が示唆された。

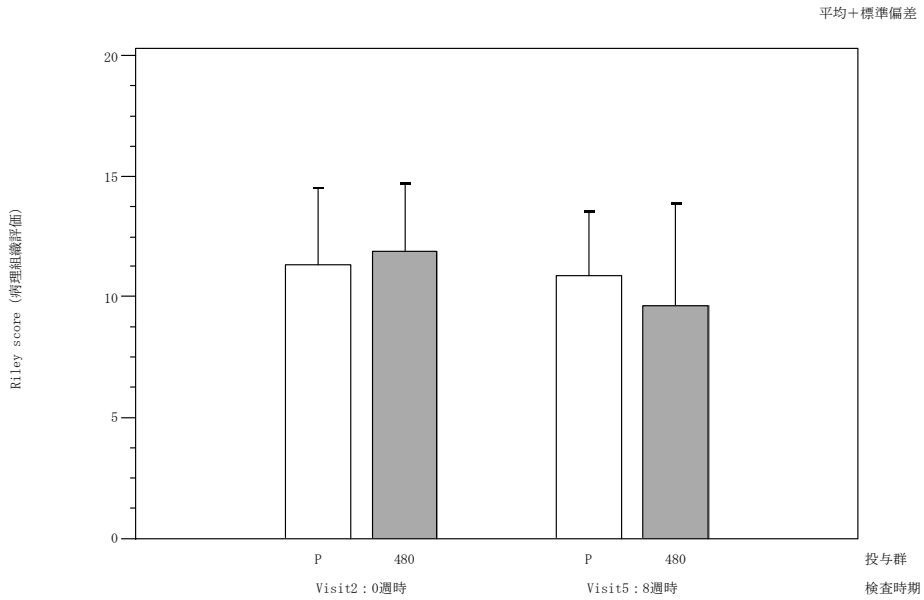


図 2.7.6.11-9　0 週及び 8 週の Riley score（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-6

表 2.7.6.11-9　Riley score の変化量（PPS）

検査時期			プラセボ群	480 mg 群
Visit5：8 週時	例数		8	26
	平均値±標準偏差		-0.1±2.0	-2.4±3.9
	対応のある t 検定	t 値	-0.1804	-3.1100
		p 値	0.8619	0.0046
	対応のない t 検定	t 値	―	-1.56
		DF	―	32
		p 値	―	0.1278

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-6、表 11.4.1.2-7

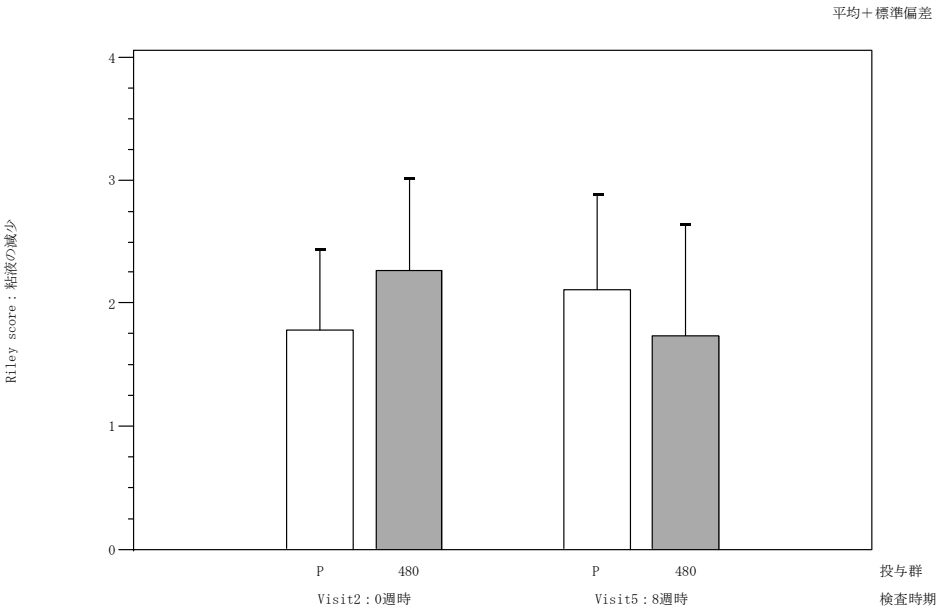


図 2.7.6.11-10　0 週及び 8 週の粘液の減少サブスコア（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-7

表 2.7.6.11-10　粘液の減少サブスコアの変化量（PPS）

検査時期			プラセボ群	480 mg 群
Visit5：8 週時	例数		9	26
	平均値±標準偏差		0.3±0.9	-0.5±0.9
	対応のある t 検定	t 値	1.1547	-3.1950
		p 値	0.2815	0.0038
	対応のない t 検定	t 値	－	-2.62
		DF	－	33
		p 値	－	0.0132

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-8、表 11.4.1.2--9

⑥　CAI の推移

CAI の推移を図 2.7.6.11-11、表 2.7.6.11-11 に示した。

0 週に対する 2、4、8 週の CAI の変化量は、プラセボ群で 2 週-1.2±1.6（平均±標準偏差、以下同様）、4 週-1.7±2.2、8 週-2.4±3.0、480 mg 群で 2 週-1.5±1.3、4 週-2.3±2.3、8 週-2.5±3.0 であり、いずれの投与群でも 8 週の変化量に有意差が認められ（プラセボ群：p＝0.0427、480 mg 群：p＝0.0002）、経時的なスコアの低下が認められた。0 週の CAI を共変量とした共分散分析の結果、投与群間の差は認められなかった。

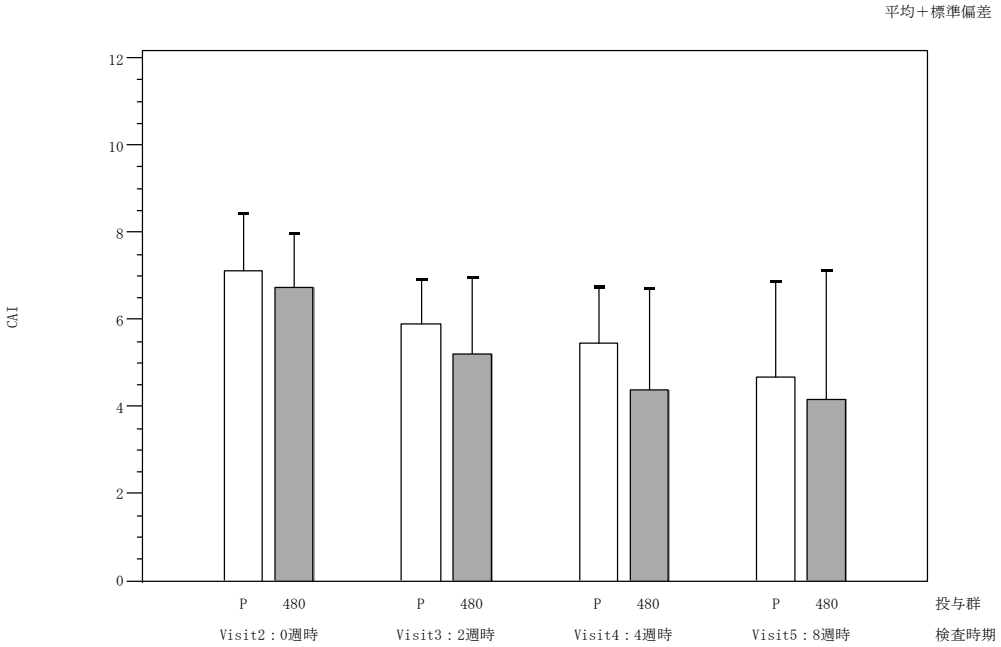


図 2.7.6.11-11　CAI の推移（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-8

表 2.7.6.11-11　CAI の変化量の推移（PPS）

検査時期		プラセボ群	480mg群
Visit3：2週時	例数	9	26
	平均値	-1.2	-1.5
	標準偏差	1.6	1.3
	最大値	0	1
	中央値	-1.0	-2.0
	最小値	-4	-4
	対応のあるｔ検定　ｔ値	-2.2338	-5.8662
	ｐ値	0.0560	<.0001
Visit4：4週時	例数	9	25
	平均値	-1.7	-2.3
	標準偏差	2.2	2.3
	最大値	0	3
	中央値	-1.0	-2.0
	最小値	-7	-6
	対応のあるｔ検定　ｔ値	-2.2361	-4.9568
	ｐ値	0.0558	<.0001
Visit5：8週時	例数	9	26
	平均値	-2.4	-2.5
	標準偏差	3.0	3.0
	最大値	0	4
	中央値	-1.0	-2.0
	最小値	-8	-8
	対応のあるｔ検定　ｔ値	-2.4076	-4.3391
	ｐ値	0.0427	0.0002

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-10

⑦　CRP 値の推移

CRP 値の変化量の推移を表 2.7.6.11-12 に示した。

0 週に対する 2、4、8 週の CRP 値の変化量は、プラセボ群で 2 週-13457.8±34134.0 ng/mL（平均±標準偏差、以下同様）、4 週-12862.1±35138.5 ng/mL、8 週-14089.8±34983.1 ng/mL、480 mg 群で 2 週-1739.2±3258.4 ng/mL、4 週-2339.0±4308.3 ng/mL、8 週-1279.4±6199.3 ng/mL であり、480 mg 群の 2 週と 4 週に有意な低下が認められた（それぞれ p＝0.0101、p＝0.0090）。プラセボ群では、0 週の大きな外れ値（112000 ng/mL）の影響もあり、ばらつきが大きく、有意な低下は認められなかった。

表 2.7.6.11-12　CRP 値の変化量の推移（PPS）

CRP	検査時期		プラセボ群	480mg群
	Visit3：2週時	例数	9	27
		平均値	-13457.8	-1739.2
		標準偏差	34134.0	3258.4
		最大値	225	2030
		中央値	-730.0	-451.0
		最小値	-104160	-9800
		対応のあるｔ検定　ｔ値	-1.1828	-2.7735
		ｐ値	0.2708	0.0101
	Visit4：4週時	例数	9	27
		平均値	-12862.1	-2339.0
		標準偏差	35138.5	4308.3
		最大値	4640	5950
		中央値	-501.0	-469.0
		最小値	-105920	-13650
		対応のあるｔ検定　ｔ値	-1.0981	-2.8210
		ｐ値	0.3041	0.0090
	Visit5：8週時	例数	9	27
		平均値	-14089.8	-1279.4
		標準偏差	34983.1	6199.3
		最大値	100	13000
		中央値	-1050.0	-210.0
		最小値	-106940	-15205
		対応のあるｔ検定　ｔ値	-1.2083	-1.0724
		ｐ値	0.2614	0.2934

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-12

⑧　リンパ球数の推移

リンパ球数の変化量の推移を表 2.7.6.11-13 に示した。

0 週に対する 2、4、8 週のリンパ球数の変化量は、プラセボ群で 2 週 154.0±338.2 /mm^3（平均±標準偏差、以下同様）、4 週 165.2±315.0 /mm^3、8 週 82.4±213.1 /mm^3、480 mg 群で 2 週 812.7±597.9 /mm^3、4 週 908.4±491.2 /mm^3、8 週 102.9±505.0 /mm^3 であり、480 mg 群の 2、4 週に有意な増加が認められた（それぞれ $p<0.0001$、$p<0.0001$）が、8 週においては有意な増加は認められなかった。一方、プラセボ群では有意な変動は認められなかった。評価時点別の群間比較においては、2、4 週にプラセボ群に比し 480 mg 群の有意な増加が認められた（それぞれ $p=0.0036$、$p=0.0002$）。8 週においては投与群間の差は認められなかった。

表 2.7.6.11-13　リンパ球数の変化量の推移（PPS）

検査時期		プラセボ群	480mg群
Visit3：2週時	例数	9	27
	平均値	154.0	812.7
	標準偏差	338.2	597.9
	最大値	717	2772
	中央値	127.0	841.0
	最小値	-350	-392
	対応のあるｔ検定　ｔ値	1.3661	7.0637
	ｐ値	0.2091	<.0001
Visit4：4週時	例数	9	27
	平均値	165.2	908.4
	標準偏差	315.0	491.2
	最大値	576	1929
	中央値	200.0	844.0
	最小値	-415	-80
	対応のあるｔ検定　ｔ値	1.5736	9.6093
	ｐ値	0.1542	<.0001
Visit5：8週時	例数	9	27
	平均値	82.4	102.9
	標準偏差	213.1	505.0
	最大値	411	1062
	中央値	-18.0	78.0
	最小値	-158	-1059
	対応のあるｔ検定　ｔ値	1.1605	1.0591
	ｐ値	0.2793	0.2993

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-14

⑨　粘膜治癒率

8 週における内視鏡所見スコアが 1 点以下の被験者を粘膜治癒例、その割合を粘膜治癒率と定義し、粘膜治癒率を投与群別に算出し Fisher の正確検定により群間比較を行った。その結果を図 2.7.6.11-12、表 2.7.6.11-14 に示した。

粘膜治癒率は、プラセボ群 77.8%（7/9 例）、480 mg 群 44.4%（12/27 例）であったが、投与群間の差は認められなかった。なお、中央判定によりプラセボ群 5 例、480 mg 群 7 例の 0 週の内視鏡所見スコアが 1 点と判定された。これらの症例は、内視鏡所見スコアが 8 週においても変化せず 1 点であっても粘膜治癒例とみなして集計されている。このため、内視鏡所見が不変の症例の影響を除くために、「0 週の内視鏡所見スコアが 2 点以上で、かつ 8 週の内視鏡所見スコアが 1 点以下の被験者」を粘膜治癒例として集計した結果、プラセボ群 22.2%（2/9 例）、480 mg 群 25.9%（7/27 例）となり、ほぼ同じ程度の割合となった。

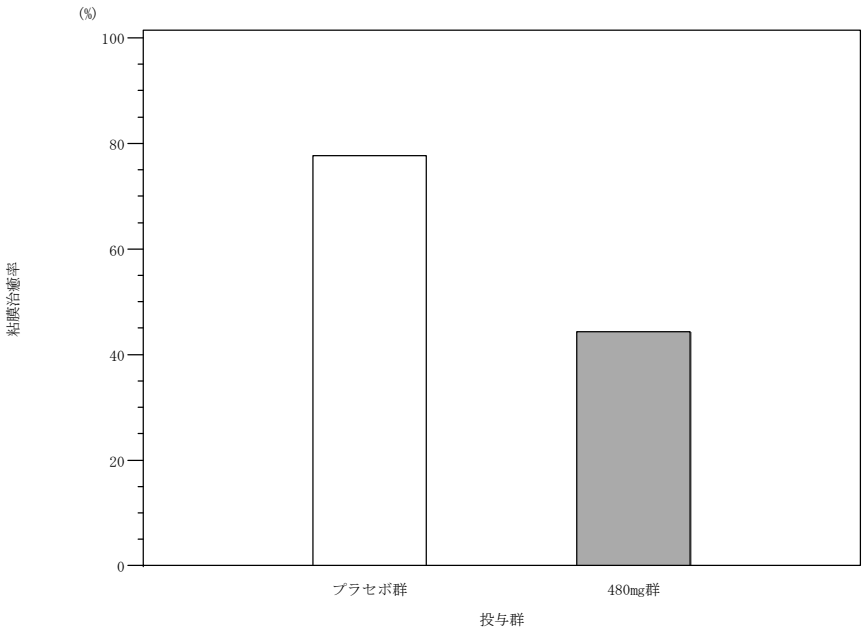


図 2.7.6.11-12　粘膜治癒率（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-13

表 2.7.6.11-14　粘膜治癒率（PPS）

投与群	症例数	治癒	未治癒	治癒率(%) [95% 信頼区間]	検定※
プラセボ群	9	7(77.8)	2(22.2)	77.8 [45.3～ 93.7]	p = 0.1279
480mg群	27	12(44.4)	15(55.6)	44.4 [27.6～ 62.7]	

T7_2_10_1

※ Fisherの正確検定(両側)

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-19

⑩　Mayo score 改善率

8 週における Mayo score が 0 週と比較して 3 点以上減少し、かつ 8 週の血便の程度（Mayo score）が 1 点以上減少若しくは 1 点以下の被験者を Mayo score 改善例、その割合を Mayo score 改善率と定義し、Mayo score 改善率を投与群別に算出し Fisher の正確検定により群間比較を行った。その結果を図 2.7.6.11-13、表 2.7.6.11-15 に示した。

Mayo score 改善率は、プラセボ群 44.4%（4/9 例）、480 mg 群 44.4%（12/27 例）であり、投与群間の差は認められなかった。

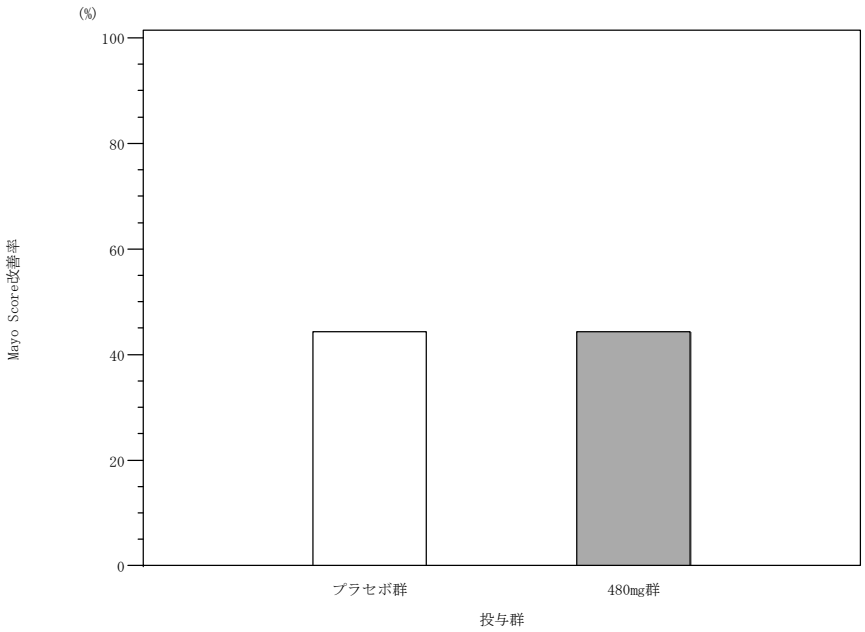


図 2.7.6.11-13　Mayo score 改善率（PPS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-14

表 2.7.6.11-15　Mayo score 改善率（PPS）

投与群	症例数	改善例	非改善例	改善率(%) [95% 信頼区間]	検定※
プラセボ群	9	4(44.4)	5(55.6)	44.4 [18.9～ 73.3]	p = 1.0000
480mg群	27	12(44.4)	15(55.6)	44.4 [27.6～ 62.7]	

T7_2_11_1

※ Fisherの正確検定(両側)

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-20

⑪　赤血球沈降速度（1 時間値）

赤血球沈降速度（1 時間値）の変化量の推移を表 2.7.6.11-16 に示した。

0 週に対する 2、4、8 週の赤血球沈降速度（1 時間値）の変化量は、プラセボ群で 2 週-2.71±16.37 mm/h（平均±標準偏差、以下同様）、4 週-2.32±17.47 mm/h、8 週-7.94±15.29 mm/h、480 mg 群で 2 週-1.33±5.36 mm/h、4 週-3.07±7.53 mm/h、8 週-0.59±12.56 mm/h であり、いずれの投与群でも赤血球沈降速度の低下が認められたが、プラセボ群の変化量が大きい傾向にあった。評価時点別の群間比較においては、いずれの評価時点においても投与群間の差は認められなかった。

表 2.7.6.11-16　赤血球沈降速度（1 時間値）の変化量の推移（PPS）

検査時期		プラセボ群	480mg群
Visit3：2週時	例数	9	27
	平均値	-2.71	-1.33
	標準偏差	16.37	5.36
	最大値	17.0	9.0
	中央値	-2.00	0.00
	最小値	-42.0	-18.0
	対応のあるｔ検定　ｔ値	-0.4968	-1.2893
	ｐ値	0.6327	0.2086
Visit4：4週時	例数	9	26
	平均値	-2.32	-3.07
	標準偏差	17.47	7.53
	最大値	18.0	6.0
	中央値	-2.50	0.00
	最小値	-43.0	-22.0
	対応のあるｔ検定　ｔ値	-0.3989	-2.0749
	ｐ値	0.7004	0.0484
Visit5：8週時	例数	9	27
	平均値	-7.94	-0.59
	標準偏差	15.29	12.56
	最大値	4.0	41.5
	中央値	-3.00	0.00
	最小値	-47.0	-23.0
	対応のあるｔ検定　ｔ値	-1.5592	-0.2436
	ｐ値	0.1576	0.8094

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-21

開鍵後に探索的な有効性の検討を行うために、FAS を解析対象として追加統計解析を実施した。

⑫　部分集団解析＜追加解析＞

探索的な部分集団解析において、いずれの有効性評価項目でもプラセボ群よりも 480 mg 群の有効性が高い傾向が認められた部分集団は「「0 週の内視鏡スコア化部位が＜Rs、S＞の部分集団」、「難治例の部分集団」及び「0 週の内視鏡所見が 1 点の部分集団」であった。「0 週の内視鏡スコア化部位が＜Rs、S＞の部分集団」においては、両群の改善率（プラセボ群：12.5%（1/8 例）、480 mg 群：45.0%（9/20 例））及び CAI 改善率（プラセボ群：12.5%（1/8 例）、480 mg 群：40.0%（8/20 例））の差が部分集団の中で一番大きく、5-ASA 又は副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の別で二重層別した部分集団解析においても同様の傾向が認められた。内視鏡スコア化部位ごとの部分集団（FAS）における改善率（Mayo score が 3 点以上の減少）を図 2.7.6.11-14、表 2.7.6.11-17 に示した。

これらのことから、「0 週の内視鏡スコア化部位が＜Rs、S＞の部分集団」において、480 mg 群の有効性がプラセボ群に比べ大きくなる傾向が示唆され、AJM300 の薬効評価を正確に行うためには、炎症が直腸のみならず、少なくとも直腸の S 状結腸側又は S 状結腸まで及んでいることが確認できる被験者を選択する必要があると考えられた。

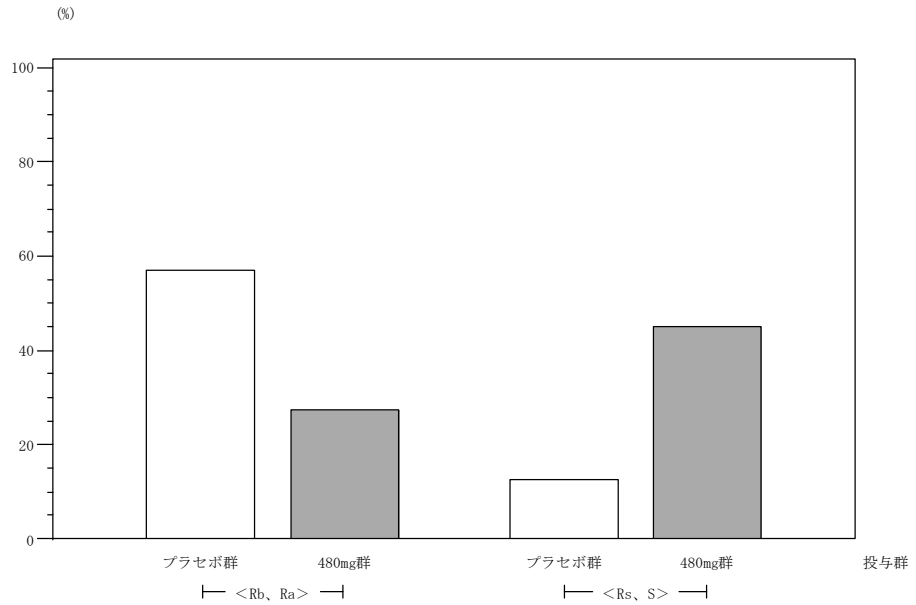


図 2.7.6.11-14　内視鏡スコア化部位ごとの部分集団（FAS）における改善率
（Mayo score が 3 点以上の減少）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.2.8-2

表 2.7.6.11-17　内視鏡スコア化部位ごとの部分集団（FAS）における改善率
（Mayo score が 3 点以上の減少）

	投与群	症例数	改善例	非改善例	改善率（%） [95%信頼区間]	Fisher の 正確検定（両側）
＜Rb、Ra＞	プラセボ群	7	4(57.1)	3(42.9)	57.1 [25.1～ 84.2]	p = 0.3322
	480 mg 群	11	3(27.3)	8(72.7)	27.3 [9.8～ 56.6]	
＜Rs、S＞	プラセボ群	8	1(12.5)	7(87.5)	12.5 [2.2～ 47.1]	p = 0.1937
	480 mg 群	20	9(45.0)	11(55.0)	45.0 [25.8～ 65.8]	

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.2.8-3

⑬　有効性評価項目間の相関＜追加解析＞

Riley score と Mayo score 及び Riley score と CAI の関連性について検討した。Riley score の変化量（8 週－0 週、ΔRiley score）と Mayo score の変化量（8 週－0 週、ΔMayo score）の相関を図 2.7.6.11-15 に、ΔRiley score と CAI の変化量（8 週－0 週、ΔCAI）との相関を図 2.7.6.11-16 に示した。

ΔRiley score とΔMayo score 相関係数はプラセボ群 0.36439、480 mg 群 0.44664 であり、ΔRiley score とΔCAI の相関係数はプラセボ群 0.15459、480 mg 群 0.48525 であった。プラセボ群では治験期間を通した Riley score の変化と臨床的病態活動性の変化の関連は小さく、Mayo score 又は CAI に改善がみられても Riley score の変化で示される組織学的な改善はみられない症例が認められた。Riley score が不変であることから、腸管組織における炎症細胞の浸潤の程度は不変であると考えられる。それにもかかわらず、臨床的病態活動性のみが改善したということは、プラセボ効果の可能性が考えられる。一方で、480 mg 群では治験期間を通した Riley score の変化と臨床的病態活動性の変化が相関した。

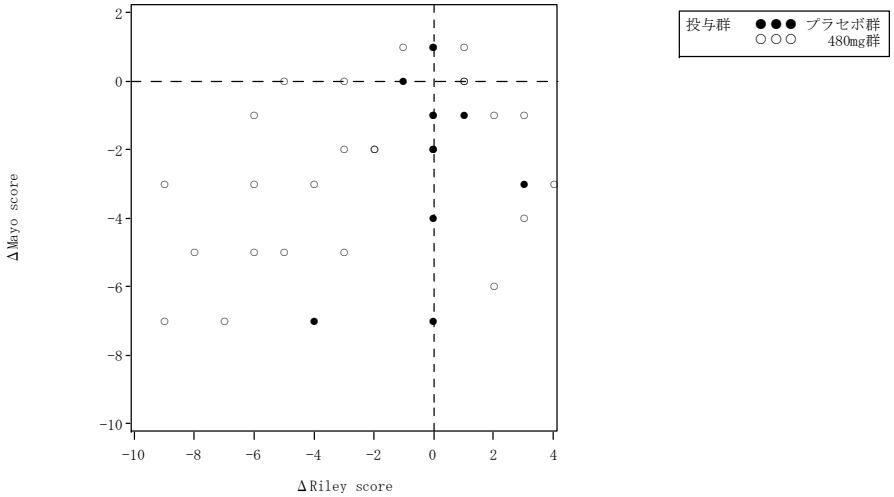


図 2.7.6.11-15　Riley score の変化量（8 週－0 週、ΔRiley score）と Mayo score の変化量（8 週－0 週、ΔMayo score）の相関（FAS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.2.11-5

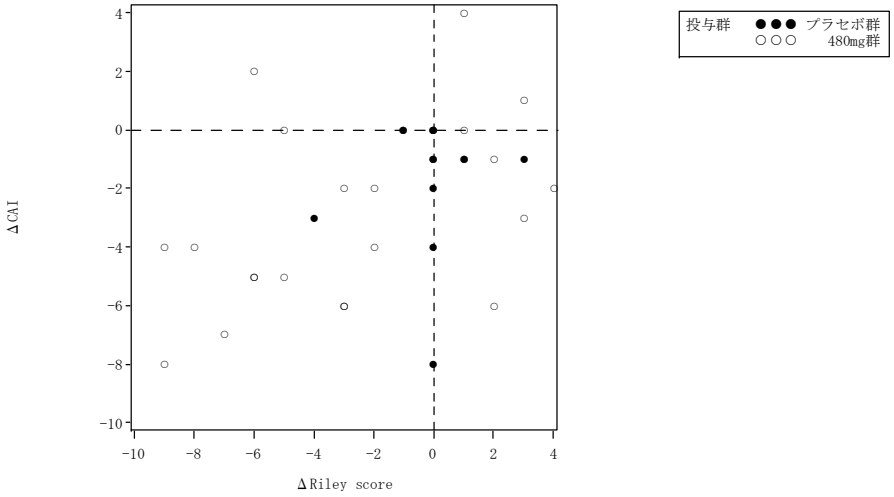


図 2.7.6.11-16　Riley score の変化量（8 週－0 週、ΔRiley score）と CAI の変化量（8 週－0 週、ΔCAI）の相関（FAS）

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.2.11-6

(5)　安全性

安全性の解析は、安全性解析対象集団 46 例（プラセボ群 15 例、480 mg 群 31 例）を対象に実施した。

1)　有害事象

①　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.11-18 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群 80.0%（12/15 例）、480 mg 群 67.7%（21/31 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 0.0%（0/15 例）、480 mg 群 16.1%（5/31 例）であった。重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 0.0%（0/15 例）、480 mg 群 3.2%（1/31 例）で、480 mg 群の 1 例に認められた重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は否定されなかっ

た。投与中止を引き起こした有害事象の発現率は、プラセボ群 6.7%（1/15 例）、480 mg 群 9.7%（3/31 例）であった。重度な有害事象の発現率は、プラセボ群 0.0%（0/15 例）、480 mg 群 3.2%（1/31 例）であり、480 mg 群では重篤な有害事象と同一事象が重度な有害事象と判定された。死亡及び重要な有害事象（神経症状）は認められなかった。

表 2.7.6.11-18　有害事象の要約

項目	プラセボ群	480 mg 群	全体
症例数	15	31	46
有害事象	12（80.0）	21（67.7）	33（71.7）
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	5（16.1）	5（10.9）
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	1（3.2）	1（2.2）
重要な有害事象（神経症状）	0	0	0
投与中止を引き起こした有害事象	1（6.7）	3（9.7）	4（8.7）
重度な有害事象	0	1（3.2）	1（2.2）

例数（%）
Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2.1-1

② 因果関係別有害事象

治験薬との因果関係別有害事象を表 2.7.6.11-19 に示した。

いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎〔プラセボ群 53.3%（8/15 例）、480 mg 群 22.6%（7/31 例）〕、胃腸炎〔プラセボ群 0%（0/15 例）、480 mg 群 6.5%（2/31 例）〕、頭痛〔プラセボ群 13.3%（2/15 例）、480 mg 群 3.2%（1/31 例）〕、潰瘍性大腸炎〔プラセボ群 13.3%（2/15 例）、480 mg 群 9.7%（3/31 例）〕、下痢〔プラセボ群 0%（0/15 例）、480 mg 群 6.5%（2/31 例）〕、関節痛〔プラセボ群 6.7%（1/15 例）、480 mg 群 3.2%（1/31 例）〕、発熱〔プラセボ群 6.7%（1/15 例）、480 mg 群 0%（0/31 例）〕、尿中ブドウ糖陽性〔プラセボ群 6.7%（1/15 例）、480 mg 群 3.2%（1/31 例）〕及び尿中血陽性〔プラセボ群 6.7%（1/15 例）、480 mg 群 0%（0/31 例）〕であった。このうち発現頻度が特に高かったのは鼻咽頭炎であったが、その発現率は、プラセボ群の方が高い傾向が認められた。また、発現率が 5%以上であった有害事象のうちで、プラセボ群に比較して 480 mg 群で発現率が高い傾向が認められた有害事象は、胃腸炎及び下痢であった。その他の有害事象について発現率に大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群では認められず、480 mg 群では、サイトメガロウイルス感染、口腔咽頭痛、潰瘍性大腸炎、そう痒症、遺尿、胸痛、血中アミラーゼ増加及び白血球数増加が認められ、発現率はそれぞれ 3.2%であり、発現頻度の高い有害事象はなかった。また、潰瘍性大腸炎（原疾患の悪化）は重篤な有害事象と判定されたが、それ以外の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.11-19　治験薬との因果関係別有害事象

投与群	プラセボ群		480 mg 群	
因果関係　※	あり	すべて	あり	すべて
症例数	15		31	
有害事象	0	12(80.0)	5(16.1)	21(67.7)
<感染症および寄生虫症>	0	8(53.3)	1(3.2)	9(29.0)
鼻咽頭炎	0	8(53.3)	0	7(22.6)
胃腸炎	0	0	0	2(6.5)
サイトメガロウイルス感染	0	0	1(3.2)	1(3.2)
<内分泌障害>	0	0	0	1(3.2)
クッシング様	0	0	0	1(3.2)
<神経系障害>	0	2(13.3)	0	1(3.2)
頭痛	0	2(13.3)	0	1(3.2)
<呼吸器、胸郭および縦隔障害>	0	0	1(3.2)	2(6.5)
鼻出血	0	0	0	1(3.2)
口腔咽頭痛	0	0	1(3.2)	1(3.2)
<胃腸障害>	0	2(13.3)	1(3.2)	8(25.8)
潰瘍性大腸炎	0	2(13.3)	1(3.2)	3(9.7)
下痢	0	0	0	2(6.5)
腸炎	0	0	0	1(3.2)
悪心	0	0	0	1(3.2)
直腸狭窄	0	0	0	1(3.2)
口内炎	0	0	0	1(3.2)
嘔吐	0	0	0	1(3.2)
<皮膚および皮下組織障害>	0	0	1(3.2)	3(9.7)
ざ瘡	0	0	0	1(3.2)
湿疹	0	0	0	1(3.2)
そう痒症	0	0	1(3.2)	1(3.2)
<筋骨格系および結合組織障害>	0	1(6.7)	0	2(6.5)
関節痛	0	1(6.7)	0	1(3.2)
四肢痛	0	0	0	1(3.2)
<腎および尿路障害>	0	0	1(3.2)	1(3.2)
遺尿	0	0	1(3.2)	1(3.2)
<全身障害および投与局所様態>	0	1(6.7)	1(3.2)	1(3.2)
胸痛	0	0	1(3.2)	1(3.2)
発熱	0	1(6.7)	0	0
<臨床検査>	0	2(13.3)	2(6.5)	3(9.7)
血中アミラーゼ増加	0	0	1(3.2)	1(3.2)
尿中ブドウ糖陽性	0	1(6.7)	0	1(3.2)
白血球数増加	0	0	1(3.2)	1(3.2)
尿中血陽性	0	1(6.7)	0	0

例数（%）

※　あり：治験薬との因果関係が否定できない有害事象　①明らかに関連あり　②多分関連あり　③関連あるかもしれない
　　すべて：①～③＋④関連なし

Dictionary：MedDRA/J Ver.13.0

Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2.2-2

③　程度別有害事象

480 mg 群の 1 例に重度の潰瘍性大腸炎が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。中等度の事象は、プラセボ群が潰瘍性大腸炎、480 mg 群が胃腸炎、潰瘍性大腸炎、直腸狭窄及び関節痛であった。発現率に大きな違いはみられず、また、原疾患の悪化に起因するものがほとんどであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の事象はいずれも軽度であった。

④　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.11-20 に示した。

死亡例はいずれの投与群においても認められなかった。重篤な有害事象は 480 mg 群の 1 例（潰瘍性大腸炎）で発現した。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 2.7.6.11-20　重篤な有害事象の一覧

投与群	被験者識別コード	性	年齢（歳）	有害事象（PT）	発現までの日数	程度	治験薬との因果関係	処置	
								治験薬	その他
480 mg 群	[redacted]	女	4[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）

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

重篤な有害事象（480 mg 投与群 1 例）の詳細について、以下に記載した。

被験者識別コード：[redacted]

事象名：潰瘍性大腸炎（症例報告書の記載：原疾患の悪化）

投与群：480 mg 群

治験薬との因果関係：関連あるかもしれない

性別・年齢：女・4[redacted] 歳

合併症：慢性膵炎、慢性肝機能障害

既往症：なし

投与期間：20[redacted] 年[redacted] 月 22 日～20[redacted] 年[redacted] 月 28 日

発現日：7日目※

回復日：70日目※

有害事象発現時の併用薬剤：ペンタサ錠 2.25 g／日、ラックビー微粒 N 6 g／日、フオイパン錠 300 mg／日、フロモックス錠 300 mg／日、ロキソニン錠 180 mg／日、ムコスタ錠 300 mg／日

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
20[redacted]/[redacted]/22	Mayo score が 10 点の中等症の潰瘍性大腸炎であり、AJM300 服用開始。 便回数 7 行、下血 4 行、血便の程度（多量）、腹痛の程度（軽度）
7日目※	原疾患の悪化を認めたため治験中止とし、同日入院。 入院時の便回数 14 行、下血 10 行、血便の程度（多量）、腹痛の程度（重度） 腸管安静のため絶食治療開始とし、IVH より輸液（ビーフリード等）投与、PSL 30 mg／回（1 日 2 回）点滴静注（[redacted]/28～[redacted]/6）。血球成分除去療法施行。
8日目※	下血 10 行、排便時腹痛あり。
10日目※	便回数 10 行、腹痛消失。
14日目※	便回数 10 行、下血量減少、発熱なし、腹痛は排便前後あり。 CMV 陽性と判定（[redacted]/28 検査実施：CMV-IgM　1.84(+)、CMV-IgG　10.2(+)）。 デノシン投与開始（[redacted]/4～[redacted]/9）
15日目※	2 回目の血球成分除去療法施行。下血 10 行（変化なし）、下腹部に腹痛あり。
16日目※	便回数 11 行、毎回血便あるが 1 回量は減少、腹痛あり、発熱なし。
17日目※	PSL 50 mg／日点滴静注に減量。（[redacted]/7～[redacted]/20）
18日目※	3 回目の血球成分除去療法施行。 便回数 10 行、下血あり、腹痛は排便時にある。
19日目※	便回数 6 行、腹痛あり

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を治験薬投与開始日からの日数に置き換えた。

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
	■/5 血液検査実施：CMV-DNA PCR(-)、 CMV-C7-HRP(-)。デノシン投与中止。
21日目※	便回数6行（下血あり）、腹痛は排便時あり。 血球成分除去療法施行時に発疹あり、次回よりナファモスタットをヘパリンに変更。
22日目※	4回目の血球成分除去療法施行。便回数8行、出血あり、腹痛は下腹部中心。
23日目※	便回数9行、下腹部痛あり。 大腸内視鏡検査実施。臨床症状は改善傾向であるが、内視鏡的活動度は改善なく重度と診断。
24日目※	便回数9行、出血あり、腹痛なし。 プログラフ内服開始（4 mg／日）。（■/14～■/16 朝）
25日目※	便回数9行、出血あり、腹痛あり。 プログラフ服用後、体のほてり、胃のむかつきによる悪心と痛みあり。
26日目※	心窩部痛、悪心あり。便回数11行、排便時に腹痛あり。 1/15の体のほてりはプログラフの副作用のため、投与量調節（1 mg／回へ減量）
27日目※	プログラフ投与による悪心継続。ガスターにより症状軽快少しあるものの患者本人の希望により内服薬追加（アルロイドG内服液5%）し、服用後、症状改善を認めたため継続処方とする（1/17～継続）。 プログラフ2 mg／日に減量。（■/16 夕～■/18 朝）
28日目※	便回数7行、腹痛あり、出血は少し減少。 ■/13 CF時 組織検査実施：CMV-DNA PCR(+)、CMV封入体の有無は不明（生検組織が壊死していたため）。
29日目※	便回数7行、出血あり（改善傾向）、排便時に下腹部痛あり。 5回目の血球成分除去療法施行。 プログラフ1.0 mg／日（2回／日）に減量。（■/18 夕～■/21）
31日目※	便回数10行、うち4行は少量出血あり、腹痛継続（心窩部～臍上部）。 PSL 40 mg／日点滴静注に減量。（1/21～2/3）
32日目※	便回数14行、うち半分は出血あり、腹痛あり。 症状悪化につきプログラフ2 mg／日に増量。（■/22～■/24）
35日目※	■/24の便回数13行へ増加、出血も毎回あり、腹痛増強。 ■/20 血液検査実施：CMV-IgM 1.86(+)、CMV-IgG 11.9(+)。 トラフ値上昇につきプログラフ1.5 mg／日に減量（■/25～■/3）。
36日目※	便回数10行程度、腹痛あり、悪心あり。 6回目の血球成分除去療法施行。 X線検査にて肺炎所見(-)。1/20 血液検査実施：CMV-DNA PCR(-)、 CMV-C7-HRP(-)。
38日目※	便回数8行、出血は少し減少、腹痛（±）。 7回目の血球成分除去療法（G-CAP）施行。 日和見感染予防のため、バクタ服用開始（1/28～継続）。 今後の治療計画について、待機手術又は内科的治療の継続を選択することを両親同席のもと説明し、待機手術希望となる。
43日目※	便回数4行へ減少 8回目の血球成分除去療法施行。外科へ紹介受診し、■/17 手術予定となる。
44日目※	便回数5行、血便継続、排便前後に腹痛あり。 病棟にてインフルエンザ発生のため予防投与でタミフル服用開始。
45日目※	便回数6行、便は茶色に赤い血が混じっている。 PSL 30 mg／日点滴静注（■/4～■/14）、プログラフ1.0 mg／日に減量（■/4～■/17）。
46日目※	便回数6行、血はたまに混ざる程度。 9回目の血球成分除去療法施行。
47日目※	便回数6行、うち1行は血が混ざっている。一般状態良好。
49日目※	便回数5行、出血は減少。
50日目※	便回数5-6行、5行に1行は明らかな血便、朝方腹痛あるが昼頃には回復。一般状態良好。
53日目※	便回数5行、うち2行は血便、シクシクする腹痛が朝方にある。 10回目の血球成分除去療法施行。
58日目※	IAA（直腸粘膜切除・回腸嚢肛門吻合術）2期分割施行。
59日目※	歩行開始。水分補給開始。
61日目※	体温37.0℃。食事開始
64日目※	体温36.8℃。PSL点滴静注中止し（20 mg／日）、経口投与開始。
70日目※	退院。

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を治験薬投与開始日からの日数に置き換えた。

治験担当医師は本事象について、「原疾患の自然経過中の悪化と考えられるが、本事象は治験薬服薬後に発現しており、治験薬との因果関係を否定することはできないと判断した。」とコメントした。

治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係について、「原疾患の自然経過中の悪化及びCMV感染に伴う潰瘍性大腸炎の悪化による可能性が考えられるが、本剤投与後に発現しており否定できないと考える。」と判断した。

⑤　重要な有害事象（神経症状）

神経症状に関連する有害事象の発現は、いずれの投与群においても認められなかった。

⑥　投与中止を引き起こした有害事象

投与中止を引き起こした有害事象の一覧を表 2.7.6.11-21 に示した。

投与中止を引き起こした有害事象の発現は、プラセボ群 1 例（潰瘍性大腸炎）、480 mg 群 3 例〔潰瘍性大腸炎 3 例（うち 1 例は胸痛を併発）、胸痛 1 例〕であった。いずれも、治験薬の投与中止後に他の治療に切り替えることにより回復するか、未回復であった事象（潰瘍性大腸炎 1 例）は治験薬との因果関係が否定され、臨床上大きな問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.6.11-21　投与中止を引き起こした有害事象の一覧

投与群	被験者識別コード	性	年齢（歳）	有害事象（PT）	発現までの日数	程度	治験薬との因果関係	処置	
								治験薬	その他
プラセボ群	[redacted]	男	3[redacted]	潰瘍性大腸炎	31	中等度	関連なし	中止	あり（併用治療の増量・追加）
480 mg 群	[redacted]	男	5[redacted]	潰瘍性大腸炎	43	中等度	関連なし	中止	あり（併用治療の増量・追加）
				胸痛	34	軽度	関連あるかもしれない	中止	あり（併用治療の増量・追加）
480 mg 群	[redacted]	女	3[redacted]	潰瘍性大腸炎	18	中等度	関連なし	中止	あり（併用治療の増量・追加）
480 mg 群	[redacted]	女	4[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）

Dictionary：MedDRA/J Ver.13.0
Source：AJM300/ET2 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.3.1.3-1

⑦　休薬を引き起こした有害事象

休薬を引き起こした有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

2）　臨床検査

①　臨床検査及びバイタルサイン

血液学的検査、血液生化学的検査及びバイタルサインの各項目とも、臨床的に問題となる平均値の変動は認められなかった。尿検査については、480 mg 群で悪化方向への変動が増加する傾向はみられなかった。

2.7.6.11.3 結論

活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、AJM300 480 mg を 1 日 3 回、8 週間経口投与した結果、安全性上問題はなかった。

AJM300 480 mg を 1 日 3 回 8 週間投与で、Mayo score の有意な低下が確認されたが、その程度はプラセボと同程度であった。「0 週の内視鏡スコア化部位が＜Rs、S＞の部分集団」において、480 mg 群の有効性がプラセボ群に比べ大きくなる傾向が示唆された。病理組織評価において、粘液の減少に対し AJM300 480 mg 投与による改善効果が認められた。また、病理組織の変化と臨床病態活動度の変化との関連が認められた。

2.7.6.12 国内第 II 相試験（AJM300/ET3）

〔添付資料 5.3.5.1-2（評価）〕

活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、AJM300 960 mg を 1 日 3 回、8 週間経口投与した際の有効性と安全性について探索的に検討した。

2.7.6.12.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	AJM300 の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした前期第 II 相臨床試験（2）
治験の目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、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 の有効性及び安全性について探索的に検討する。
治験の種類	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
対象	活動期の潰瘍性大腸炎患者
選択基準及び除外基準	選択基準： ①適格性確認日に Mayo score が 6 点以上 10 点以下の中等症の潰瘍性大腸炎患者 ②適格性確認日に Mayo score の「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 点以上の患者 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）又は経口の副腎皮質ホルモン製剤による薬物治療を行っても効果不十分又は不耐である患者 【効果不十分の定義】 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）効果不十分 適格性確認日において、以下に示す用量の経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）を 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で、かつ今回の活動期において経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない患者 ・メサラジン製剤（アサコール錠を除く）：4.0 g／日 ・アサコール錠：3.6 g／日 ・SASP 製剤：4 g／日以上 副腎皮質ホルモン製剤効果不十分 適格性確認日において、30～40 mg／日（プレドニゾロン換算量）の経口の副腎皮質ホルモン製剤を 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な患者。ただし、経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）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こと 【不耐の定義】 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）不耐 副作用の発現やその懸念から治療に十分な量の経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）を服用困難で、4 週間以上用法・用量を変更しておらず、かつ今回の活動期において経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない患者 副腎皮質ホルモン製剤不耐 副作用の発現やその懸念から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患者。ただし、経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）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こと ④適格性確認日において、潰瘍性大腸炎の症状発現から 6 ヵ月以上経過している患者 ⑤年齢：20 歳以上 65 歳未満（同意取得時） ⑥外来により治療を受けている患者 ⑦文書による同意取得が可能な患者

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
選択基準及び除外基準	除外基準： ①下記の薬物療法又は処置を、以下に示す期間内に実施した患者 ・ 5-ASA 製剤（注腸剤）：適格性確認日前 4 週間 ・ SASP 製剤（坐剤）：適格性確認日前 4 週間 ・ 副腎皮質ホルモン製剤（注射剤；静注・動注、注腸剤、坐剤、痔疾患治療剤）：適格性確認日前 4 週間 ・ 血球成分除去療法：適格性確認日前 4 週間 ・ アザチオプリン、6ーメルカプトプリン：適格性確認日前 8 週間 ・ シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート：適格性確認日前 12 週間 ただし、外用剤の使用は不問とする。 ・ 抗 TNF-α 抗体製剤：適格性確認日前 12 週間 ・ 潰瘍性大腸炎治療目的のための抗生物質、抗菌剤：適格性確認日前 4 週間 ・ 輸血：適格性確認日前 2 週間 ・ 止瀉剤：適格性確認日前 1 週間 ・ 下痢型過敏性腸症候群治療剤：適格性確認日前 2 週間 ・ 腸管洗浄剤（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：適格性確認日前 1 週間 ・ 下剤（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：適格性確認日前 1 週間 ・ 浣腸（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：適格性確認日前 1 週間 ②適格性確認日前 1 週間以内に、整腸剤の用法・用量を変更した患者 ③直腸炎型の潰瘍性大腸炎患者 ④S 状結腸又は直腸 S 状部に潰瘍性大腸炎による病変を有さない患者 ⑤広範囲な粘膜の脱落又は深掘れ潰瘍が認められる患者 ⑥経口の副腎皮質ホルモン製剤に対して依存性を示す患者 ⑦大腸内視鏡検査で S 状結腸までの観察ができない患者 ⑧高度な大腸の狭窄を有する患者 ⑨大腸切除歴を有する患者（虫垂切除を除く）又は治験期間中に潰瘍性大腸炎に対する外科的治療が予定されている患者 ⑩白血球数が 3000 /μL 以下を示す患者 ⑪著しい免疫低下状態を呈する合併症（白血病、リンパ腫等）を有する患者 ⑫抗 HIV-1,2 抗体が陽性の患者 ⑬適格性確認日において、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 ⑭適格性確認日前 1 年以内に重篤な感染症（日和見感染を含む）の既往歴又は合併症を有する患者 ⑮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）を有する患者 ⑯以下の状態にある患者 ・ 重篤な心疾患（治療の有無に係わらず「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号）のグレード 2 以上に相当する状態を目安とする） ・ 腎障害（血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上） ・ 肝障害（総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上又は AST(GOT)若しくは ALT(GPT)が 100 IU/L 以上） ⑰重篤な薬物アレルギーの既往歴（ショック、アナフィラキシー様症状）を有する患者 ⑱悪性腫瘍を有する患者 ⑲明らかな精神症状を有する患者（治療の有無に係わらず「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号）のグレード 2 以上に相当する状態） ⑳薬物依存、アルコール依存の既往歴又は合併症を有する患者 ㉑妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から 8 週（又は中止時）の期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法での避妊（経口避妊薬、子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守）に合意できない女性（妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する） ㉒他の治験に参加している患者又は適格性確認日前 12 週以内に他の治験に参加していた患者 ㉓「AJM300 の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした前期第 II 相臨床試験（治験実施計画書番号：AJM300/ET2）」に参加し、治験薬を服用した経験のある患者 ㉔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

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
被験者数	【計画時】120 例（プラセボ投与群：60 例、960 mg 投与群：60 例） 【設定根拠】 本治験は AJM300　960 mg 投与群（1 日 3 回経口投与）の 8 週時点の改善率の情報を、プラセボ投与群を対照群として入手する目的で実施する。AJM300　960 mg のヒトでの改善率に関する情報はないため、活動期潰瘍性大腸炎患者対象における infliximab の国内第 III 相臨床試験成績及び抗 α4β7 インテグリン抗体の海外試験成績を参考として、改善率は、プラセボ投与群 33.0%～35.6%に対して AJM300 960 mg 投与群 54.8%～66.0%と見込んでいる。有意水準両側 5%とした場合の検出力 80%となるのに必要な例数は、母改善率の仮定が AJM300 960 mg 投与群 66.0%、プラセボ投与群 33.0%では 1 群あたり 35 例、AJM300　960 mg 投与群 66.0%、プラセボ投与群 35.6%では 1 群あたり 42 例、AJM300 960 mg 投与群 54.8%、プラセボ投与群 33.0%では 1 群あたり 81 例、AJM300 960 mg 投与群 54.8%、プラセボ投与群 35.6%では 1 群あたり 105 例と計算された。 これらの計算結果及び本試験が探索的試験であることから、目標例数を 1 群あたり 60 例、2 群合計 120 例と設定した。 【解析時】102 例（プラセボ投与群：51 例、960 mg 投与群：51 例） 解析対象集団 FAS：102 例（プラセボ投与群：51 例、960 mg 投与群：51 例） PPS：85 例（プラセボ投与群：40 例、480 mg 投与群：45 例） 安全性解析対象集団：102 例（プラセボ投与群：51 例、960 mg 投与群：51 例）
使用薬剤	AJM300　120 mg 錠及びプラセボ錠
投与量・投与方法	AJM300　960 mg 又はプラセボを、1 日 3 回食後経口投与する。服薬錠数は 1 回あたり 8 錠、投与期間は 8 週間とする（8 週評価日前日の朝食後まで）。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.12-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.12-2 に示した。
評価項目	有効性： i）主要評価項目 改善率　【8 週】：　以下の 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 ii）副次評価項目 （1）寛解率【8 週】 ·Mayo score が 2 点以下かつ全てのサブスコアが 1 点以下の被験者の割合 （2）Mayo score の推移【0 週、8 週】 （3）Mayo score の変化量【8 週】 （4）粘膜寛解率【8 週】 ·Mayo score の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【8 週】 （6）Mayo score の粘膜所見サブスコアの推移【0 週、8 週】 （7）Mayo score の粘膜所見サブスコアの変化量【8 週】 （8）観察部位別（S、Rs、Ra、Rb）の粘膜所見サブスコアの推移【0 週、8 週】 （9）観察部位別（S、Rs、Ra、Rb）の粘膜所見サブスコアの変化量【8 週】 （10）観察部位（S、Rs、Ra、Rb）の粘膜所見サブスコアの平均の推移【0 週、8 週】 （11）観察部位（S、Rs、Ra、Rb）の粘膜所見サブスコアの平均の変化量【8 週】 （12）Mayo score の粘膜所見サブスコア（大腸内視鏡評価中央判定委員会による評価）の推移【0 週、8 週】 （13）Mayo score の粘膜所見サブスコア（大腸内視鏡評価中央判定委員会による評価）の変化量【8 週】 （14）Partial Mayo score の推移【0 週、2 週、4 週、8 週】 ·Mayo score を構成するサブスコアの内、粘膜所見サブスコアを除く 3 つのサブスコアの合計 （15）Partial Mayo score の変化量【2 週、4 週、8 週】 （16）Mayo score の排便回数サブスコアの推移【0 週、2 週、4 週、8 週】 （17）Mayo score の排便回数サブスコアの変化量【2 週、4 週、8 週】 （18）Mayo score の血便サブスコアの推移【0 週、2 週、4 週、8 週】 （19）Mayo score の血便サブスコアの変化量【2 週、4 週、8 週】 （20）Mayo score の医師による全般的評価サブスコアの推移【0 週、2 週、4 週、8 週】

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>（21）Mayo score の医師による全般的評価サブスコアの変化量【2 週、4 週、8 週】
（22）血便消失率【8 週】
（23）Riley score（病理組織評価）の推移【0 週、8 週】
（24）Riley score の変化量【8 週】
（25）Riley score の各サブスコアの推移【0 週、8 週】
（26）Riley score の各サブスコアの変化量【8 週】
（27）末梢血中の白血球分画数（好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数）の推移【0 週、2 週、4 週、8 週】
（28）末梢血中の白血球分画数（好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数）の変化量【2 週、4 週、8 週】
（29）Mayo score の粘膜所見サブスコアの一致性の検討
（30）重ロジスティック回帰モデルを用いた「改善率」に影響を与える説明変数の検討
＊Mayo score：各評価項目（「排便回数」、「血便」、「粘膜所見」及び「医師による全般的評価」）について評価を実施し、以下に示す基準に従ってスコア化して合計を算出する。ただし、0 週の Mayo score は適格性判定で用いた Mayo score を使用する。

<table>
<tr><th>スコア</th><th>排便回数</th></tr>
<tr><td>0</td><td>正常回数</td></tr>
<tr><td>1</td><td>正常回数より 1 から 2 回/日多い</td></tr>
<tr><td>2</td><td>正常回数より 3 から 4 回/日多い</td></tr>
<tr><td>3</td><td>正常回数より 5 回/日以上多い</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>スコア</th><th>血便</th></tr>
<tr><td>0</td><td>血便なし</td></tr>
<tr><td>1</td><td>排便時の半数以下でわずかに血液が付着（縞状）する</td></tr>
<tr><td>2</td><td>ほとんどの排便時に明らかな血液の混入が見られる</td></tr>
<tr><td>3</td><td>大部分が血液である</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>スコア</th><th>粘膜所見（S 状結腸まで）</th></tr>
<tr><td>0</td><td>正常または非活動性所見</td></tr>
<tr><td>1</td><td>軽症（発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱）</td></tr>
<tr><td>2</td><td>中等症（著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん）</td></tr>
<tr><td>3</td><td>重症（自然出血、潰瘍）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>スコア</th><th>医師による全般的評価</th></tr>
<tr><td>0</td><td>正常</td></tr>
<tr><td>1</td><td>軽症</td></tr>
<tr><td>2</td><td>中等症</td></tr>
<tr><td>3</td><td>重症</td></tr>
</table>

<u>安全性：</u>
・臨床検査値、バイタルサイン
・神経症状
・有害事象

＊「重要な有害事象」：本剤投与時における潜在的な PML 発症リスクを考慮し、初発症状と考えられる「神経症状」を重要な有害事象として収集し、安全性を評価する。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
主な解析手法	【主要評価項目（主解析）】 主解析の解析対象集団を FAS として、改善率（改善例の割合）【8 週】について 960 mg 群とプラセボ群の対比を、下記の A の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、優越性の検定を行う。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）での解析も実施する。 A、割付因子 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する。 改善率を π、投与群を表すダミー変数を χ_1、調整する共変量を表すダミー変数を χ_2 と χ_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である。 $\ln\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right)=\alpha+\beta_1 x_1+\beta_2 x_2+\beta_3 x_3$ ただし、ダミー変数は以下に示すものとする。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る。 χ_1：プラセボの場合 χ_1=0、AJM300 の場合 χ_1=1 χ_2：5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）効果不十分・不耐の場合 χ_2=0 副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐の場合 χ_2=1 χ_3：適格性確認日の Mayo score が 6 点以上 7 点以下の場合 χ_3=0 8 点以上 10 点以下の場合 χ_3=1
治験責任医師	[redacted]　他、計 42 名
治験実施施設	[redacted]　他、計 42 施設
治験実施期間	最初の患者の同意日：20[redacted]年[redacted]月 17 日 最後の患者の検査・観察終了日：20[redacted]年[redacted]月 29 日

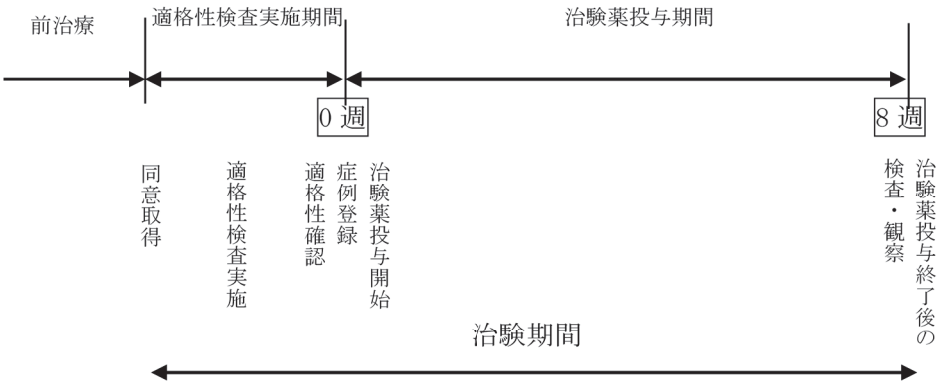


図 2.7.6.12-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.12-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

項目＼Visit	1 同意取得時	1 適格性検査実施期間	2 0 週 (適格性確認日)	3 2 週	4 4 週	5 8 週 (中止時*1)
同意取得	●					
選択基準･除外基準		●	●			
被験者背景		●*2	●			
既往歴、合併症		●*2	●			
治験薬服用状況				●	●	●
併用薬使用状況	◀┅┅	*2 ┅┅▶	◀━━	━━	━━	━━▶
神経症状		●	◀━━	━━	━━	━━▶
自覚症状・他覚所見			◀━━	━━	━━	━━▶
症状記録日誌	◀━━	━━	━━	━━	━━	━━▶
有害事象			◀━━	━━	━━	━━▶
バイタルサイン			●*3	●	●	●
血液学的検査		白血球数*4	●*3	●	●	●
血液生化学的検査		AST,ALT,T-bil,Cre*4	●*3	●	●	●
尿検査（定性）		妊娠検査*4,5	●*3,5	●*5	●*5	●*5
免疫学的検査		●*4				
大腸内視鏡検査 病理組織学的検査（生検）		●*6				●*7
Mayo score		●*8	○*9			●*8
Partial Mayo score			○*9	●	●	●*8
採血量（mL）		4mL	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL
採尿量（mL）		5 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL

●：当日に実施する。○：他の visit のデータを使用する。
網掛け：集中測定とする
＊1：中止の場合には、8 週と同様の調査を可能な限り実施する。ただし、中止の場合でかつ原疾患の治療変更後の場合には大腸内視鏡検査及び病理組織学的検査（生検）は実施しない。
＊2：選択基準・除外基準に規定している事項を調査する。
＊3：0 週の調査は、症例登録センターから登録確認票を受信した後に実施する。
＊4：0 週の 14 日前から 0 週までに実施する。
＊5：妊娠検査は女性のみ実施する。
＊6：0 週の 7 日前から 0 週までに実施する。
＊7：8 週の 7 日前から 8 週までに実施する。
＊8：排便回数、血便については大腸内視鏡検査の検査施行日及び翌日を除いた 0 週直近の 3 日を調査対象とする。なお、大腸内視鏡検査のための前処置を行う場合には、前処置実施日も除いた 0 週直近の 3 日を調査対象とする。
＊9：適格性検査実施期間で評価した Mayo score を 0 週（適格性確認日）の Mayo score 及び Partial Mayo score として使用する。
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
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（T-bil）、BUN、クレアチニン（Cre）、総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、CRP、血清アミラーゼ、CK（CPK）、Na、K、Cl
尿検査：定性（糖、蛋白、HCG（女性のみ実施））
免疫学的検査：抗 HIV-1,2 抗体

2.7.6.12.2 試験成績

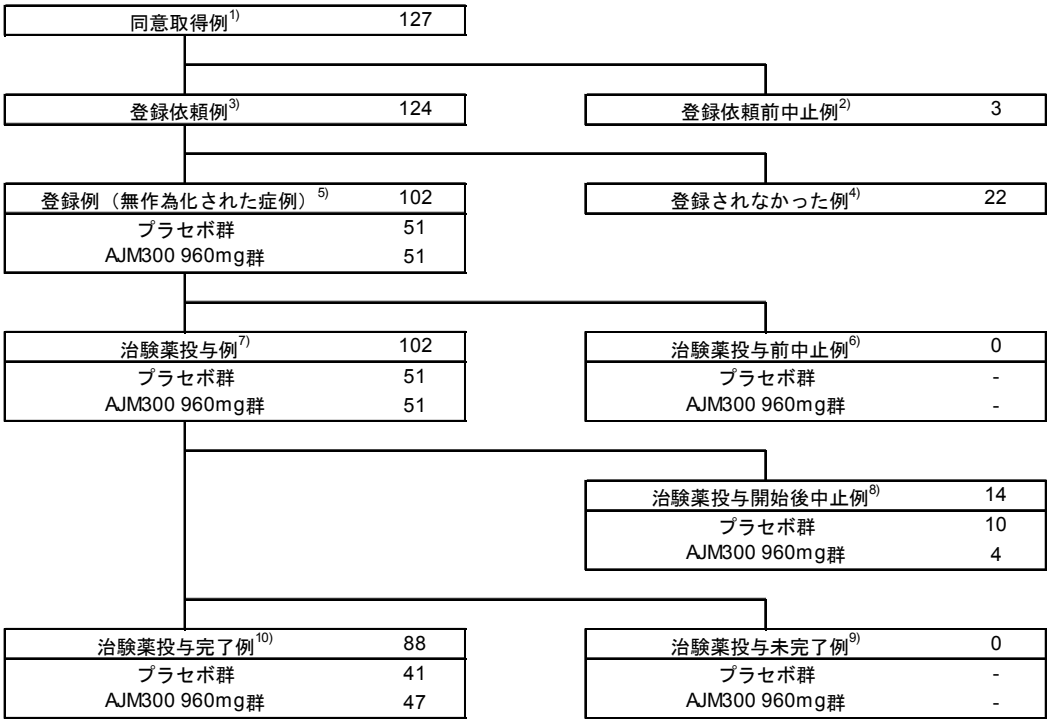
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.12-2 に示した。

同意取得例 127 例のうち、登録依頼前中止例は 3 例で、124 例が登録依頼された。そのうち登録されなかった例は 22 例で、102 例が登録（無作為化）された。

登録症例の内訳はプラセボ群 51 例、AJM300 960 mg 群（以下、960 mg 群）51 例であり、全例に治験薬の投与が開始された。治験薬投与開始後にプラセボ群 10 例及び 960 mg 群 4 例の計 14 例が治験薬の投与を中止され、88 例（プラセボ群 41 例、960 mg 群 47 例）が治験薬の投与を完了した。

中止率はプラセボ群 19.6%（10/51 例）、960 mg 群 7.8%（4/51 例）であり、プラセボ群での中止率が高い傾向にあった。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。



1) 同意を取得した症例
2) 同意取得例のうち、症例登録センターに適格性判定を依頼する前に同意を撤回した症例
3) 治験責任医師又は治験分担医師が症例登録センターに適格性判定を依頼した症例
4) 登録依頼例のうち、薬剤番号が割り当てられなかった症例
5) 登録依頼例のうち、適格と判断され、薬剤番号が割り当てられた症例
6) 登録症例のうち治験薬を投与される前に中止となった症例
7) 登録症例のうち、治験薬を投与した症例
8) 治験薬投与例のうち、治験実施計画書の中止基準に該当することにより、試験の継続ができなくなった症例
9) 治験薬投与例のうち、治験実施計画書「12.1中止基準」には該当しないが、治験薬投与を完了する前に治験を終了してしまった例
10) 治験薬投与例のうち、上記「治験薬投与未完了例」「治験薬投与開始後中止例」に該当しない症例

図 2.7.6.12-2 被験者の内訳

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 10.1-1

(2) 解析対象集団の構成

無作為化された102例が安全性解析対象集団及びFASとなり、それぞれプラセボ群51例、960 mg群51例であった。

PPSはFASからPPS不採用となったプラセボ群11例（21.6%）、960 mg群6例（11.8%）を除いたプラセボ群40例、960 mg群45例の計85例であった。

(3) 被験者背景

主たる解析対象集団であるFASの被験者背景を示した。

性別は、男性の割合がプラセボ群26例（51.0%）、960 mg群31例（60.8%）であった。年齢は、プラセボ群42.6±13.4歳（平均値±標準偏差、以下同様）、960 mg群41.7±11.4歳であった。罹病期間は、プラセボ群9.329±8.936年、960 mg群8.621±9.205年であった。動的割付の因子とした5-ASA製剤効果不十分はプラセボ群46例（90.2%）、960 mg群46例（90.2%）、5-ASA製剤不耐はプラセボ群1例（2.0%）、960 mg群2例（3.9%）、副腎皮質ホルモン製剤効果不十分はプラセボ群1例（2.0%）、960 mg群2例（3.9%）、副腎皮質ホルモン製剤不耐はプラセボ群3例（5.9%）、960 mg群1例（2.0%）で、5-ASA製剤効果不十分が9割を超えた。動的割付の因子とした0週（適格性確認日）のMayo scoreはプラセボ群7.7±1.2、960 mg群7.8±1.2であった。0週（適格性確認日）のMayo scoreが6以上7以下はプラセボ群22例（43.1%）、960 mg群20例（39.2%）、8以上10以下はプラセボ群29例（56.9%）、960 mg群31例（60.8%）であり、2分割にて動的割付の因子として用いた。0週のCRP値はプラセボ群0.595±1.157 mg/dL、960 mg群0.504±0.818 mg/dLであった。

他の被験者背景においても、群間での大きな違いは認められなかった。

(4) 有効性

FASを主たる解析対象集団とした。また、結論の頑健性の確認のためPPSを対象とした解析を実施した。

1) 主要評価項目（改善率【8週】）

① 主解析

主解析はFASでの主効果モデルとした。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の解析結果を表2.7.6.12-3に示した。その結果、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。

なお、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）での解析を行った結果、交互作用項は有意ではなかった。

表 2.7.6.12-3　改善率のロジスティック回帰モデルによる調整解析（FAS）

【交互作用効果モデル】

［固定効果の検定］

要因名	自由度	Wald χ^2	
		統計量	p値
投与群	1	7.23	p=0.0072
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	1	0.00	p=0.9908
適格性確認日のMayo score	1	0.80	p=0.3704
投与群*適格性確認日のMayo score	1	0.12	p=0.7240

［パラメータ推定値］

パラメータ名		自由度	推定値	標準誤差	Wald χ^2		Exp（推定値）
					統計量	p値	
切片		1	-0.7626	0.4596	2.75	p=0.0970	0.47
投与群	プラセボ群	-	0.0000	-	-	-	1.00
	AJM300 960mg群	1	1.8602	0.6918	7.23	p=0.0072	6.42
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（SASP製剤を含む）効果不十分・不耐	-	0.0000	-	-	-	1.00
	副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐	1	0.0104	0.9028	0.00	p=0.9908	1.01
適格性確認日のMayo score	6以上7以下	-	0.0000	-	-	-	1.00
	8以上10以下	1	-0.5822	0.6500	0.80	p=0.3704	0.56
投与群*適格性確認日のMayo score	プラセボ群*6以上7以下	-	0.0000	-	-	-	1.00
	プラセボ群*8以上10以下	-	0.0000	-	-	-	1.00
	AJM300 960mg群*6以上7以下	-	0.0000	-	-	-	1.00
	AJM300 960mg群*8以上10以下	1	-0.3216	0.9108	0.12	p=0.7240	0.73

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-1

表 2.7.6.12-3　改善率のロジスティック回帰モデルによる調整解析（FAS）（続き）

【主効果モデル】

［固定効果の検定］

要因名	自由度	Wald χ^2	
		統計量	p値
投与群	1	14.10	p=0.0002
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	1	0.00	p=0.9552
適格性確認日のMayo score	1	2.78	p=0.0956

［パラメータ推定値］

パラメータ名		自由度	推定値	標準誤差	Wald χ^2		Exp（推定値）
					統計量	p値	
切片		1	-0.6840	0.3967	2.97	p=0.0846	0.50
投与群	プラセボ群	-	0.0000	-	-	-	1.00
	AJM300 960mg群	1	1.6763	0.4464	14.10	p=0.0002	5.35
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（SASP製剤を含む）効果不十分・不耐	-	0.0000	-	-	-	1.00
	副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐	1	0.0503	0.8944	0.00	p=0.9552	1.05
適格性確認日のMayo score	6以上7以下	-	0.0000	-	-	-	1.00
	8以上10以下	1	-0.7489	0.4494	2.78	p=0.0956	0.47

［オッズ比］

比較	推定値	両側95%信頼区間
プラセボ群 vs AJM300 960mg群	5.35	2.23～12.82

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-1

②　主要評価項目のモデルを用いない群間差の推定

FAS での改善率及び改善率の差の推定を表 2.7.6.12-4、改善率を図 2.7.6.12-3 に示した。

FAS での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、両群の差は 37.3%、両側 95%信頼区間は 18.1%～52.8%であった。

なお、PPS での改善率はプラセボ群 30.0%（12/40 例）、960 mg 群 68.9%（31/45 例）であり、両群の差は 38.9%、両側 95%信頼区間は 17.7%～55.5%であった。

表 2.7.6.12-4　改善率及び改善率の差の推定（FAS）

投与群	解析対象症例数	改善症例	改善率（%）	95%信頼区間	AJM300 960mg群のプラセボ群に対する比較	
					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	-	-
AJM300 960mg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

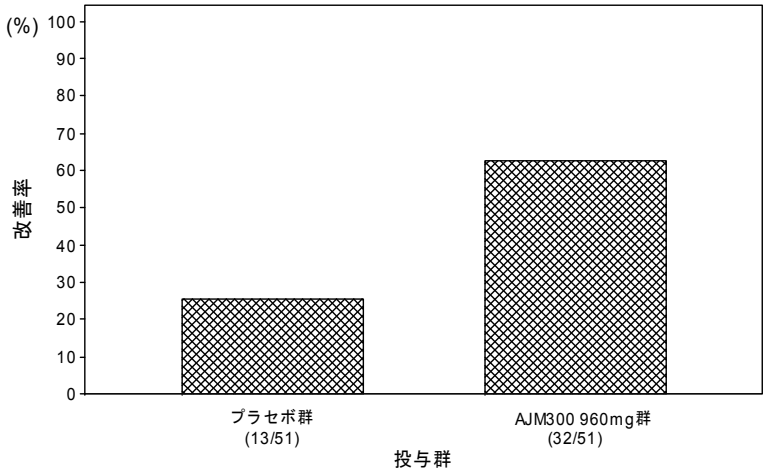


図 2.7.6.12-3　改善率（FAS）

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 11.4-1

2）　副次評価項目

副次評価項目の FAS を対象とした解析結果は以下のとおりであった。

①　寛解率

寛解率を表 2.7.6.12-5 に示した。

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、両群の差は 19.6%、両側 95%信頼区間は 6.3%～33.1%であった。

モデルは主効果モデルとし、目的変数を寛解率、説明変数を投与群及び割付因子（適格性確認日の Mayo score のみ）としたロジスティック回帰モデルの解析の結果、投与群の Waldχ^2 の p 値は p=0.0099 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 7.81、両側 95%信頼区間は 1.64～37.24 であった。

表 2.7.6.12-5　寛解率及び寛解率の差の推定（FAS）

投与群	解析対象症例数	寛解症例	寛解率（%）	95%信頼区間	AJM300 960mg群のプラセボ群に対する比較	
					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	-	-
AJM300 960mg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

②　Mayo score の推移

Mayo score の推移を図 2.7.6.12-4、表 2.7.6.12-6 に示した。

Mayo score は、プラセボ群 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 0 週 7.8±1.2、8 週 4.0±2.4 であった。8 週の群間の平均値の差は-2.14、両側 95%信頼区間は-3.15～-1.13 であった。

モデルは主効果モデルとし、目的変数を 8 週の Mayo score、説明変数を投与群、共変量を割付因子とした共分散分析モデル解析の結果、群間の p 値は p<0.0001 と有意であった。調整済み最小二乗平均値（推定値±標準誤差）はプラセボ群 5.7565±0.6042、960 mg 群 3.6024±0.5941 であり、両群の差は-2.1540±0.4823、両側 95%信頼区間は-3.1130～-1.1951 であった。

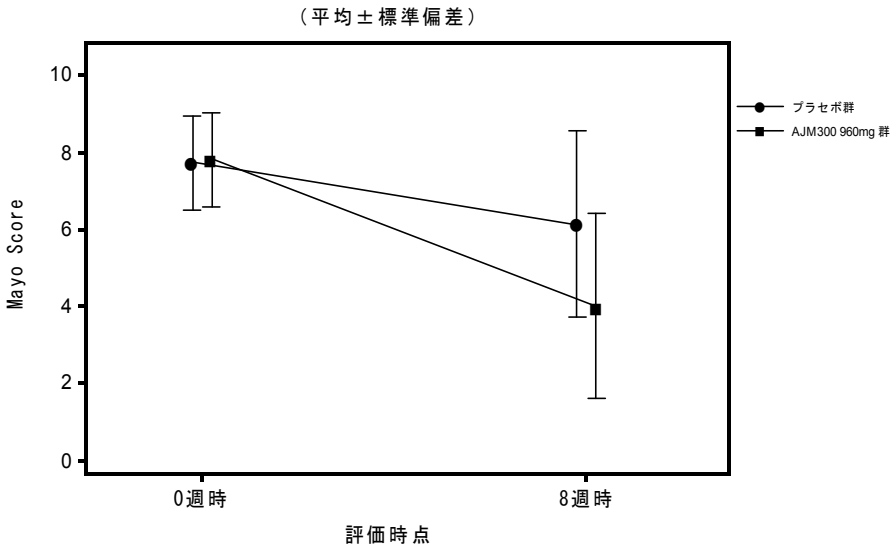


図 2.7.6.12-4　Mayo score の推移（FAS）

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

表 2.7.6.12-6　Mayo score の推移（FAS）

投与群		プラセボ群	AJM300 960mg群
0週時	例数	51	51
	平均値	7.7	7.8
	標準偏差	1.2	1.2
	最大値	10	10
	上側四分位値	9.0	9.0
	中央値	8.0	8.0
	下側四分位値	7.0	7.0
	最小値	6	6
	下側95%信頼区間	7.4	7.5
	上側95%信頼区間	8.1	8.1
8週時	例数	44	47
	平均値	6.1	4.0
	標準偏差	2.4	2.4
	最大値	12	9
	上側四分位値	8.0	5.0
	中央値	6.0	4.0
	下側四分位値	4.0	2.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	5.4	3.3
	上側95%信頼区間	6.9	4.7

AJM300 960mg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

③　粘膜寛解率

粘膜寛解率を表 2.7.6.12-7 に示した。

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、両群の差は 29.4%、両側 95%信頼区間は 10.1%～45.8%であった。

モデルは主効果モデルとし、目的変数を粘膜寛解率、説明変数を投与群及び割付因子（適格性確認日の Mayo score のみ）としたロジスティック回帰モデルの解析の結果、FAS で投与群の Waldχ^2

の p 値は p=0.0014 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 4.65、両側 95%信頼区間は 1.81～11.90 であった。

表 2.7.6.12-7　粘膜寛解率及び粘膜寛解率の差の推定（FAS）

投与群	解析対象症例数	粘膜寛解症例	粘膜寛解率（%）	95%信頼区間	AJM300 960mg群のプラセボ群に対する比較	
					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	-	-
AJM300 960mg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

④　粘膜所見サブスコア 0 点の被験者の割合

粘膜所見サブスコア 0 点の被験者の割合を表 2.7.6.12-8 に示した。

粘膜所見サブスコア 0 点の被験者の割合はプラセボ群 5.9%（3/51 例）、960 mg 群 15.7%（8/51 例）であり、両群の差は 9.8%、両側 95%信頼区間は-2.7%～22.7%であった。

モデルは主効果モデルとし、目的変数を粘膜所見サブスコア 0 点の被験者の割合、説明変数を投与群及び割付因子（適格性確認日の Mayo score のみ）としたロジスティック回帰モデルの解析の結果、FAS で投与群の Waldχ^2 の p 値は p=0.1207 と有意ではなく、プラセボ群に対する 960 mg 群のオッズ比の推定値は 3.01、両側 95%信頼区間は 0.75～12.10 であった。

表 2.7.6.12-8　粘膜所見サブスコア 0 点の被験者の割合及びその割合の差の推定（FAS）

投与群	解析対象症例数	粘膜所見サブスコア0点症例	0点の割合（%）	95%信頼区間	AJM300 960mg群のプラセボ群に対する比較	
					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	-	-
AJM300 960mg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

⑤　Mayo score の粘膜所見サブスコアの推移

Mayo score の粘膜所見サブスコアの推移を図 2.7.6.12-5、表 2.7.6.12-9 に示した。

モデルは主効果モデルとし、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の解析の結果、FAS での主効果モデルで群間の p 値は p=0.0022 と有意であった。調整済み最小二乗平均値（推定値±標準誤差）はプラセボ群 1.6200±0.1886、960 mg 群 1.1540±0.1832 であり、両群の差は-0.4660±0.1472、両側 95%信頼区間は-0.7587～-0.1733 であった。

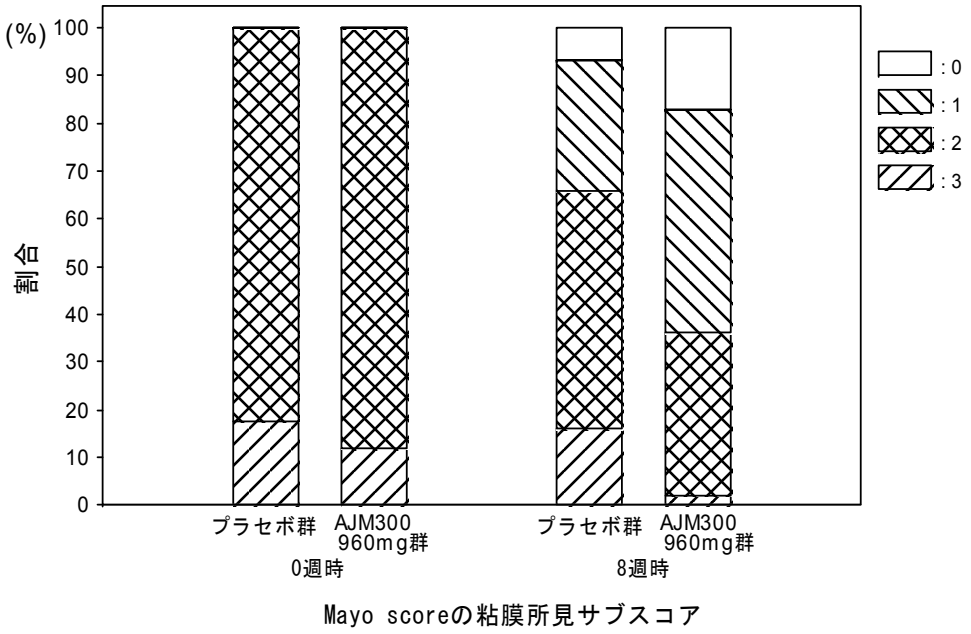


図 2.7.6.12-5　Mayo score の粘膜所見サブスコア（FAS）

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 11.4-10

表 2.7.6.12-9　Mayo score の粘膜所見サブスコア（FAS）

評価時点	投与群	解析対象症例数	スコア			
			0	1	2	3
0週時	プラセボ群	51	-	-	42 (82.4)	9 (17.6)
	AJM300 960mg群	51	-	-	45 (88.2)	6 (11.8)
8週時	プラセボ群	44	3 (6.8)	12 (27.3)	22 (50.0)	7 (15.9)
	AJM300 960mg群	47	8 (17.0)	22 (46.8)	16 (34.0)	1 (2.1)

投与群	評価時点		0週時	
			2	3
プラセボ群	8週時	0	3	0
		1	12	0
		2	20	2
		3	1	6
AJM300 960mg群	8週時	0	7	1
		1	22	0
		2	13	3
		3	0	1

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-8

⑥　Partial Mayo score の推移

Partial Mayo score の経時的変化を図 2.7.6.12-6、表 2.7.6.12-10 に示した。

Partial Mayo score は、プラセボ群 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 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。群間の平均値の差（両側 95%信頼区間）は 2 週-0.55（-1.22～0.12）、4 週 -1.16（-1.92～-0.39）、8 週-1.63（-2.42～-0.84）であった。

モデルは主効果モデルとし、目的変数を 8 週の Partial Mayo score、説明変数を投与群、共変量を割付因子、0 週の Partial Mayo score とした共分散分析モデルの解析の結果、FAS での主効果モ

デルで群間の p 値は p<0.0001 と有意であった。調整済み最小二乗平均値（推定値±標準誤差）はプラセボ群 4.1462±0.4938、960 mg 群 2.4647±0.4863 であり、両群の差は-1.6815±0.3689、両側 95%信頼区間は-2.4140～-0.9491 であった。

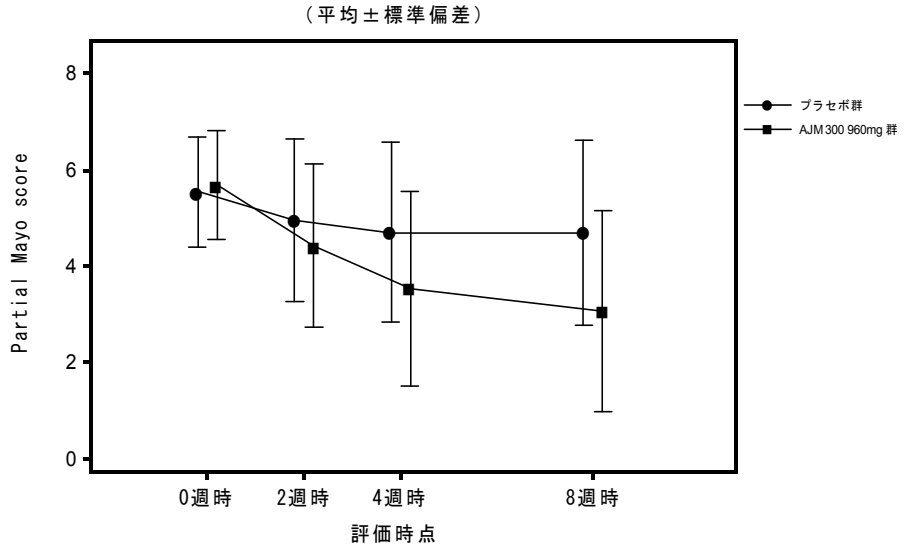


図 2.7.6.12-6　Partial Mayo score の推移（FAS）

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 11.4-28

表 2.7.6.12-10　Partial Mayo score の推移（FAS）

投与群		プラセボ群	AJM300 960mg群
0週時	例数	51	51
	平均値	5.5	5.7
	標準偏差	1.2	1.1
	最大値	8	8
	上側四分位値	6.0	6.0
	中央値	6.0	6.0
	下側四分位値	5.0	5.0
	最小値	4	4
	下側95%信頼区間	5.2	5.4
	上側95%信頼区間	5.9	6.0
2週時	例数	51	51
	平均値	5.0	4.4
	標準偏差	1.7	1.7
	最大値	9	8
	上側四分位値	6.0	6.0
	中央値	5.0	5.0
	下側四分位値	4.0	3.0
	最小値	1	0
	下側95%信頼区間	4.5	4.0
	上側95%信頼区間	5.5	4.9
4週時	例数	51	51
	平均値	4.7	3.5
	標準偏差	1.9	2.0
	最大値	9	8
	上側四分位値	6.0	5.0
	中央値	5.0	3.0
	下側四分位値	3.0	2.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	4.2	3.0
	上側95%信頼区間	5.2	4.1
8週時	例数	51	51
	平均値	4.7	3.1
	標準偏差	1.9	2.1
	最大値	9	8
	上側四分位値	6.0	4.0
	中央値	5.0	3.0
	下側四分位値	3.0	2.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	4.2	2.5
	上側95%信頼区間	5.2	3.7

AJM300 960mg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

⑦　Mayo score の排便回数サブスコアの推移

Mayo score の排便回数サブスコアの推移を図 2.7.6.12-7 に示した。

モデルは主効果モデルとし、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の解析の結果、FAS での主効果モデルで群間の p 値は p<0.0001 と有意であった。調整済み最小二乗平均値（推定値±標準誤差）はプラセボ群 1.6433±0.2191、960 mg 群 0.9484±0.2164 であり、両群の差は-0.6949±0.1653、両側 95%信頼区間は-1.0230～-0.3669 であった。

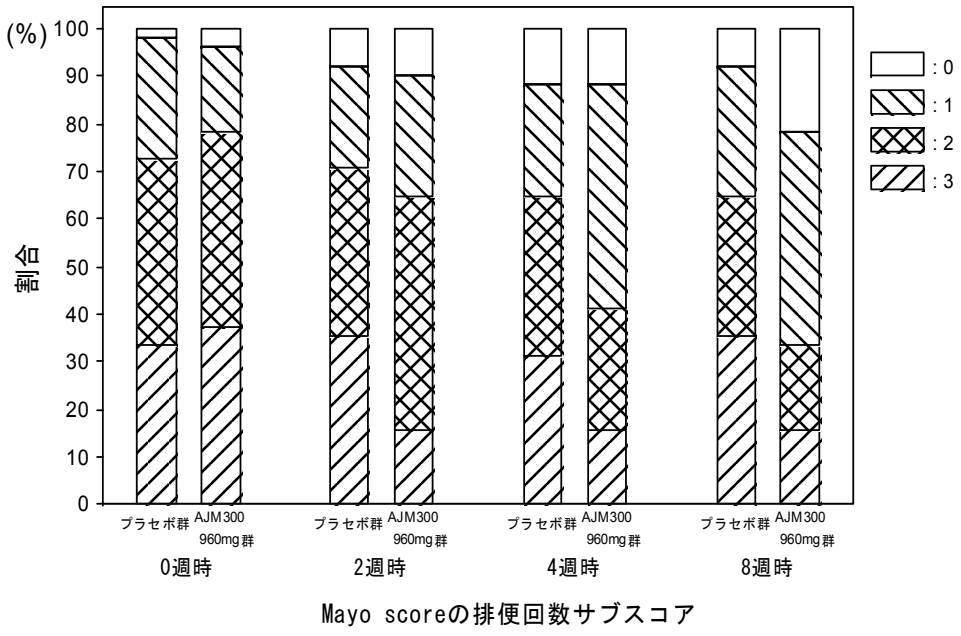


図 2.7.6.12-7　Mayo score の排便回数サブスコア（FAS）

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 11.4-32

⑧　Mayo score の血便サブスコアの推移

Mayo score の血便サブスコアの推移を図 2.7.6.12-8 に示した。

モデルは主効果モデルとし、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の解析の結果、FAS での主効果モデルで群間の p 値は p=0.0004 と有意であった。調整済み最小二乗平均値（推定値±標準誤差）はプラセボ群 1.0848±0.2000、960 mg 群 0.5322±0.1973 であり、両群の差は-0.5525±0.1515、両側 95%信頼区間は-0.8533～-0.2518 であった。

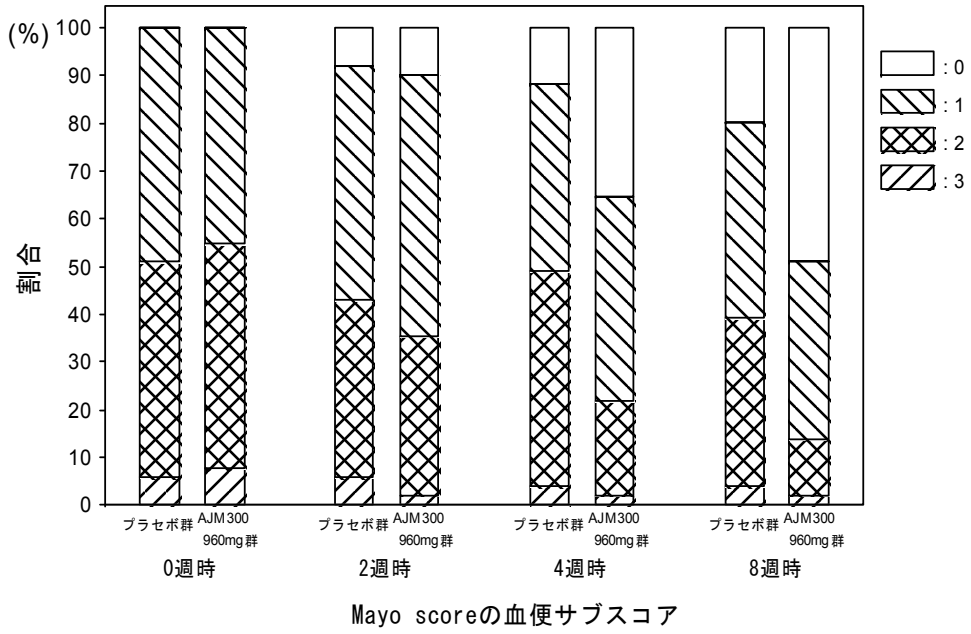


図 2.7.6.12-8　Mayo score の血便サブスコアの推移（FAS）

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 11.4-36

⑨　Mayo score の医師による全般的評価サブスコアの推移

Mayo score の医師による全般的評価サブスコアの推移を図 2.7.6.12-9 に示した。

モデルは主効果モデルとし、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の解析の結果、FAS での主効果モデルで群間の p 値は p=0.0006 と有意であった。調整済み最小二乗平均値（推定値±標準誤差）はプラセボ群 1.4369±0.1601、960 mg 群 1.0063±0.1581 であり、両群の差は-0.4306±0.1217、両側 95%信頼区間は-0.6722～-0.1891 であった。

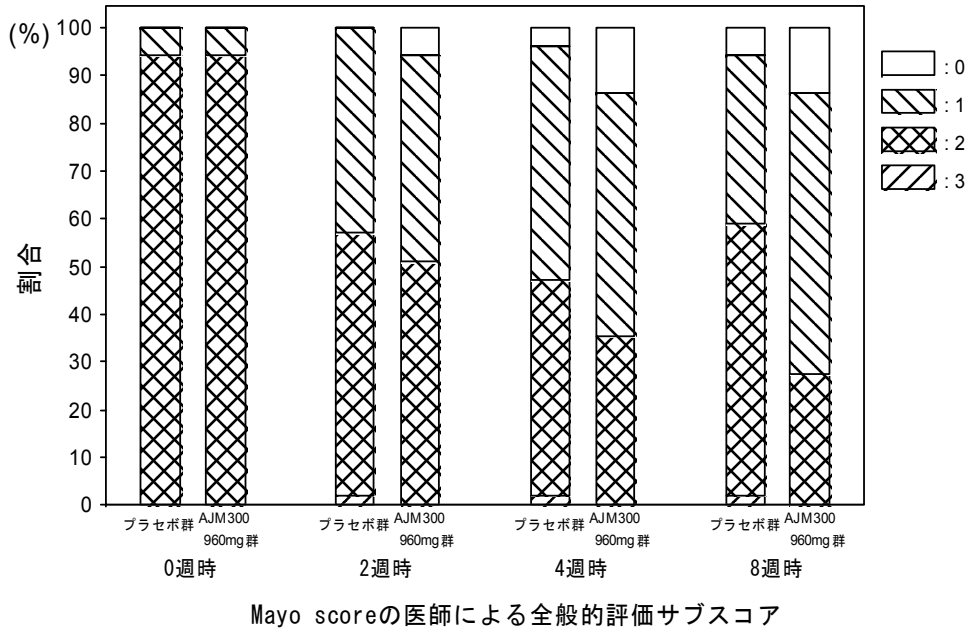


図 2.7.6.12-9　Mayo score の医師による全般的評価サブスコア（FAS）

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 11.4-40

⑩　血便消失率

血便消失率及び血便消失率の差の推定を表 2.7.6.12-11 に示した。

FAS で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、両群の差は 29.4%、両側 95%信頼区間は 11.0%～45.2%であった。

モデルは主効果モデルとし、目的変数を血便消失率、説明変数を投与群及び割付因子としたロジスティック回帰モデルの解析の結果、FAS で投与群の Waldχ^2 の p 値は p=0.0013 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 4.78、両側 95%信頼区間は 1.84～12.42 であった。

表 2.7.6.12-11　血便消失率及び血便消失率の差の推定（FAS）

投与群	解析対象症例数	血便消失症例	血便消失率（%）	95%信頼区間	AJM300 960mg群のプラセボ群に対する比較	
					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	-	-
AJM300 960mg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

⑪　Riley score（病理組織評価）の推移

Riley score の経時的変化を図 2.7.6.12-10、表 2.7.6.12-12 に示した。

Riley score は、プラセボ群 0 週 11.8±3.3（平均値±標準偏差、以下同様）、8 週 10.6±4.0、960 mg 群 0 週 11.8±2.8、8 週 8.6±3.4 であった。8 週の群間の平均値の差は-1.96、両側 95%信頼区間は -3.55～-0.38 であった。

モデルは主効果モデルとし、目的変数を 8 週の Riley score、説明変数を投与群、共変量を割付因子、0 週の Riley score とした共分散分析モデルの解析の結果、FAS での主効果モデルで群間の p 値は p=0.0093 と有意であった。調整済み最小二乗平均値（推定値±標準誤差）はプラセボ群 10.1030

±0.9608、960 mg群8.0064±0.9400であり、両群の差は-2.0967±0.7859、両側95%信頼区間は-3.6620～-0.5313であった。

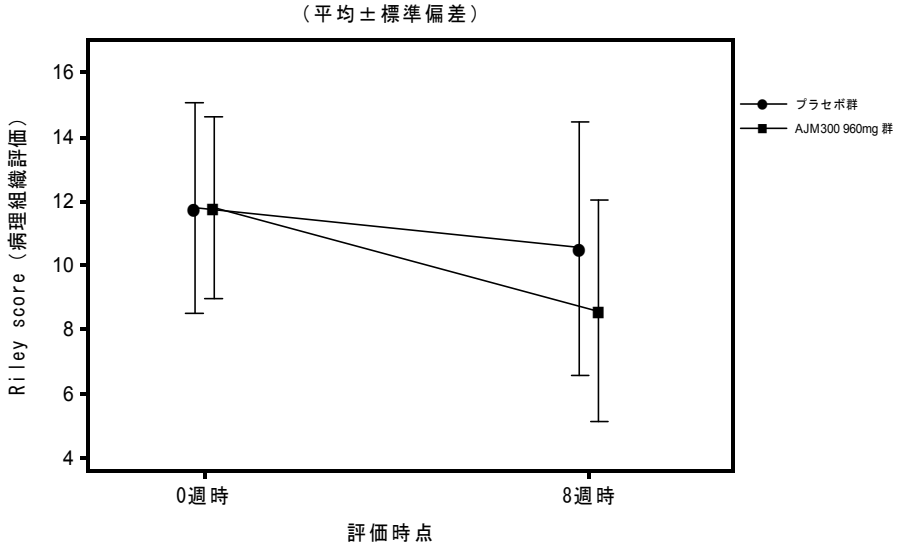


図 2.7.6.12-10　Riley score（病理組織評価）（FAS）

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 11.4-45

表 2.7.6.12-12　Riley score（病理組織評価）（FAS）

投与群		プラセボ群	AJM300 960mg群
0週時	例数	47	50
	平均値	11.8	11.8
	標準偏差	3.3	2.8
	最大値	17	17
	上側四分位値	14.0	14.0
	中央値	12.0	12.0
	下側四分位値	10.0	9.0
	最小値	4	6
	下側95%信頼区間	10.8	11.0
	上側95%信頼区間	12.7	12.6
8週時	例数	40	46
	平均値	10.6	8.6
	標準偏差	4.0	3.4
	最大値	16	16
	上側四分位値	14.0	11.0
	中央値	11.0	9.0
	下側四分位値	8.0	6.0
	最小値	1	3
	下側95%信頼区間	9.3	7.6
	上側95%信頼区間	11.8	9.6

AJM300 960mg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	-1.96	-3.55～-0.38

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-25

⑫　末梢血中のリンパ球数の推移

リンパ球数の推移を図 2.7.6.12-11、表 2.7.6.12-13 に示した。

リンパ球数は、プラセボ群 0 週 1749.03±661.78 /μL（平均値±標準偏差、以下同様）、2 週 1810.61±572.03 /μL、4 週 1759.39±617.55 /μL、8 週 1775.47±603.81 /μL、960 mg 群 0 週 1574.98±572.31

/μL、2 週 2655.56±1231.90 /μL、4 週 2746.29±1091.01 /μL、8 週 1992.85±780.35 /μL であった。群間の平均値の差（両側 95%信頼区間）は 2 週 844.949 /μL（467.616～1222.282 /μL）、4 週 986.902 /μL（638.619～1335.185 /μL）、8 週 217.375 /μL（-56.735～491.484 /μL）であった。

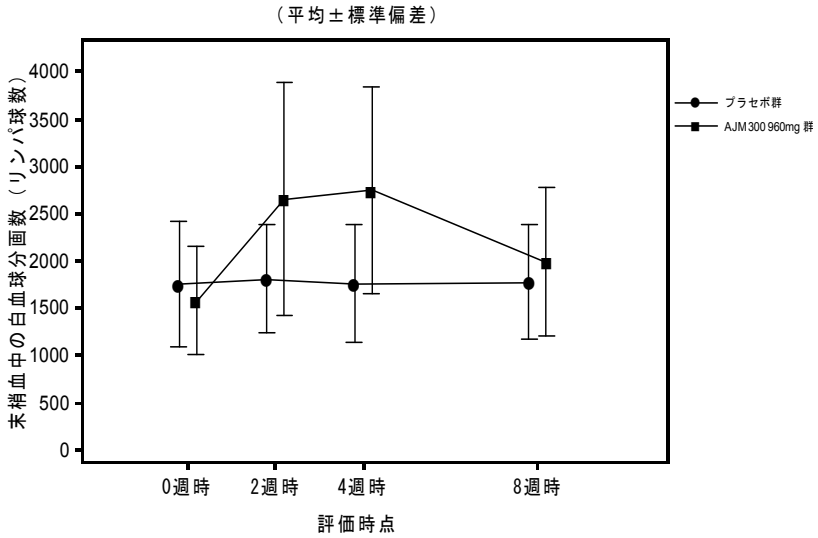


図 2.7.6.12-11　末梢血中の白血球分画数の推移（FAS）リンパ球数

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）図 11.4-48

表 2.7.6.12-13　末梢血中の白血球分画数の推移（FAS）リンパ球数

投与群		プラセボ群	AJM300 960mg群
0週時	例数	51	51
	平均値	1749.03	1574.98
	標準偏差	661.78	572.31
	最大値	3858.6	3465.0
	上側四分位値	2172.50	1815.00
	中央値	1616.00	1406.20
	下側四分位値	1339.80	1161.80
	最小値	445.5	561.2
	下側95%信頼区間	1562.90	1414.02
	上側95%信頼区間	1935.16	1735.95
2週時	例数	51	51
	平均値	1810.61	2655.56
	標準偏差	572.03	1231.90
	最大値	3514.5	9240.0
	上側四分位値	2243.60	2981.00
	中央値	1685.60	2346.00
	下側四分位値	1384.50	1992.80
	最小値	874.2	733.9
	下側95%信頼区間	1649.72	2309.08
	上側95%信頼区間	1971.49	3002.03
4週時	例数	51	51
	平均値	1759.39	2746.29
	標準偏差	617.55	1091.01
	最大値	4189.9	6061.0
	上側四分位値	2070.90	3272.50
	中央値	1635.60	2580.00
	下側四分位値	1325.50	2012.60
	最小値	924.0	834.6
	下側95%信頼区間	1585.70	2439.44
	上側95%信頼区間	1933.08	3053.14
8週時	例数	51	51
	平均値	1775.47	1992.85
	標準偏差	603.81	780.35
	最大値	4441.5	4488.8
	上側四分位値	2077.00	2372.50
	中央値	1721.20	1913.60
	下側四分位値	1448.40	1425.70
	最小値	805.6	834.6
	下側95%信頼区間	1605.65	1773.37
	上側95%信頼区間	1945.30	2212.32

AJM300 960mg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	844.949	467.616～1222.282
4週	986.902	638.619～1335.185
8週	217.375	-56.735～491.484

Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.4-27

(5)　安全性

安全性の解析は、安全性解析対象集団 102 例（プラセボ群 51 例、960 mg 群 51 例）を対象に実施した。

1)　有害事象

①　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.12-14 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群 56.9%（29/51 例）、960 mg 群 49.0%（25/51 例）、治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率は、プラセボ群 7.8%（4/51 例）、960 mg 群 21.6%（11/51 例）であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 17.6%（9/51 例）、960 mg 群 2.0%（1/51 例）であった。いずれの群においても重篤な有害事象（治験期間中）、重度な有害事象の発現は認められなかった。

表 2.7.6.12-14　有害事象の要約

投与群	プラセボ群	960 mg 群	全体
解析対象症例数	51	51	102
有害事象	29 (56.9)	25 (49.0)	54 (52.9)
治験薬との因果関係ありの有害事象	4 (7.8)	11 (21.6)	15 (14.7)
死亡	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	9 (17.6)	1 (2.0)	10 (9.8)
重度な有害事象	0	0	0

例数（%）
Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.2-1

②　因果関係別有害事象

治験薬との因果関係別有害事象を表 2.7.6.12-15 に示した。

いずれかの投与群で 2 例以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎〔プラセボ群 7.8%（4/51 例）、960 mg 群 9.8%（5/51 例）〕、頭痛〔プラセボ群 2.0%（1/51 例）、960 mg 群 3.9%（2/51 例）〕、上気道の炎症〔プラセボ群 5.9%（3/51 例）、960 mg 群 3.9%（2/51 例）〕、潰瘍性大腸炎〔プラセボ群 17.6%（9/51 例）、960 mg 群 3.9%（2/51 例）〕、悪心〔プラセボ群 2.0%（1/51 例）、960 mg 群 3.9%（2/51 例）〕、腹部膨満〔プラセボ群 3.9%（2/51 例）、960 mg 群 2.0%（1/51 例）〕、上腹部痛〔プラセボ群 3.9%（2/51 例）、960 mg 群 0%（0/51 例）〕、アミラーゼ増加〔プラセボ群 0%（0/51 例）、960 mg 群 3.9%（2/51 例）〕、血中乳酸脱水素酵素増加〔プラセボ群 0%（0/51 例）、960 mg 群 3.9%（2/51 例）〕、C-反応性蛋白増加〔プラセボ群 2.0%（1/51 例）、960 mg 群 3.9%（2/51 例）〕及び白血球数増加〔プラセボ群 0%（0/51 例）、960 mg 群 3.9%（2/51 例）〕の 11 事象であった。このうち発現頻度が高かったのは鼻咽頭炎、潰瘍性大腸炎であったが、鼻咽頭炎は群間で同様の発現率で、潰瘍性大腸炎ではプラセボ群の方が発現率が高かった。

治験薬との因果関係ありの有害事象は、プラセボ群では頭痛、腹部膨満、嘔吐、肝機能異常及び血圧上昇であり、発現率はいずれも 2.0%（1/51 例）であった。960 mg 群では悪心、アミラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加〔各、発現率 3.9%（2/51 例）〕、頭痛、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、発疹、関節痛、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常〔各、発現率 2.0%（1/51 例）〕であり、発現頻度の高い有害事象はなかった。

表 2.7.6.12-15　治験薬との因果関係別有害事象

投与群	プラセボ群		960 mg 群	
	有害事象	治験薬との因果関係ありの有害事象	有害事象	治験薬との因果関係ありの有害事象
解析対象症例数	51		51	
全発現例数　（%）	29　(56.9)	4　(7.8)	25　(49.0)	11　(21.6)
感染症および寄生虫症	6　(11.8)	0	8　(15.7)	0
鼻咽頭炎	4　(7.8)	0	5　(9.8)	0
帯状疱疹	0	0	1　(2.0)	0
咽頭炎	1　(2.0)	0	1　(2.0)	0
扁桃炎	0	0	1　(2.0)	0
胃腸炎	1　(2.0)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1　(2.0)	0
貧血	0	0	1　(2.0)	0
免疫系障害	0	0	1　(2.0)	0
季節性アレルギー	0	0	1　(2.0)	0
神経系障害	1　(2.0)	1　(2.0)	3　(5.9)	1　(2.0)
頭痛	1　(2.0)	1　(2.0)	2　(3.9)	1　(2.0)
浮動性めまい	0	0	1　(2.0)	0
眼障害	1　(2.0)	0	2　(3.9)	0
結膜炎	0	0	1　(2.0)	0
ブドウ膜炎	0	0	1　(2.0)	0
アレルギー性結膜炎	1　(2.0)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1　(2.0)	0
回転性めまい	0	0	1　(2.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3　(5.9)	0	2　(3.9)	0
上気道の炎症	3　(5.9)	0	2　(3.9)	0
胃腸障害	15　(29.4)	2　(3.9)	6　(11.8)	3　(5.9)
潰瘍性大腸炎	9　(17.6)	0	2　(3.9)	0
悪心	1　(2.0)	0	2　(3.9)	2　(3.9)
腹部不快感	0	0	1　(2.0)	1　(2.0)
腹部膨満	2　(3.9)	1　(2.0)	1　(2.0)	1　(2.0)
腹痛	0	0	1　(2.0)	1　(2.0)
歯肉炎	0	0	1　(2.0)	0
肛門周囲痛	0	0	1　(2.0)	0
上腹部痛	2　(3.9)	0	0	0
歯痛	1　(2.0)	0	0	0
嘔吐	1　(2.0)	1　(2.0)	0	0
肝胆道系障害	1　(2.0)	1　(2.0)	0	0
肝機能異常	1　(2.0)	1　(2.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1　(2.0)	0	1　(2.0)	1　(2.0)
発疹	0	0	1　(2.0)	1　(2.0)
皮膚炎	1　(2.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1　(2.0)	0	1　(2.0)	1　(2.0)
関節痛	0	0	1　(2.0)	1　(2.0)
筋骨格痛	1　(2.0)	0	0	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.15.0
Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.2-3

表 2.7.6.12-15　治験薬との因果関係別有害事象（続き）

投与群	プラセボ群		960 mg 群	
	有害事象	治験薬との因果関係ありの有害事象	有害事象	治験薬との因果関係ありの有害事象
腎および尿路障害	0	0	1 (2.0)	0
尿管結石	0	0	1 (2.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.0)	0	0	0
乳房障害	1 (2.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.0)	0
発熱	0	0	1 (2.0)	0
臨床検査	4 (7.8)	1 (2.0)	9 (17.6)	7 (13.7)
アミラーゼ増加	0	0	2 (3.9)	2 (3.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2 (3.9)	2 (3.9)
C-反応性蛋白増加	1 (2.0)	0	2 (3.9)	1 (2.0)
白血球数増加	0	0	2 (3.9)	1 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (2.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
肝機能検査異常	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
血圧低下	1 (2.0)	0	0	0
血圧上昇	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
白血球数減少	1 (2.0)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (2.0)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	0	0	0
アルコール中毒	1 (2.0)	0	0	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.15.0
Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.2-3

③　有害事象の器官別大分類

いずれかの群で 5%以上有害事象が発現した器官別大分類は、感染症および寄生虫症〔プラセボ群 11.8%（6/51 例）、960 mg 群 15.7%（8/51 例）〕、神経系障害〔プラセボ群 2.0%（1/51 例）、960 mg 群 5.9%（3/51 例）〕、呼吸器、胸郭および縦隔障害〔プラセボ群 5.9%（3/51 例）、960 mg 群 3.9%（2/51 例）〕、胃腸障害〔プラセボ群 29.4%（15/51 例）、960 mg 群 11.8%（6/51 例）〕及び臨床検査〔プラセボ群 7.8%（4/51 例）、960 mg 群 17.6%（9/51 例）〕であった。胃腸障害はプラセボ群での発現率が高く、臨床検査は 960 mg 群での発現率が高かった。

治験薬との因果関係ありの有害事象の器官別大分類で、いずれかの群で発現率が 5%以上の器官別大分類は、胃腸障害〔プラセボ群 3.9%（2/51 例）、960 mg 群 5.9%（3/51 例）〕及び臨床検査〔プラセボ群 2.0%（1/51 例）、960 mg 群 13.7%（7/51 例）〕であった。臨床検査は 960 mg 群での発現率が高かった。

④　程度別有害事象

重度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象の発現率は、プラセボ群 17.6%（9/51 例）及び 960 mg 群 3.9%（2/51 例）で、プラセボ群で高かった。中等度の事象は、プラセボ群が潰瘍

性大腸炎 15.7%（8/51 例）、皮膚炎 2.0%（1/51 例）、960 mg 群が潰瘍性大腸炎 3.9%（2/51 例）、歯肉炎 2.0%（1/51 例）、発熱 2.0%（1/51 例）であった。その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

中等度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され、中等度及び重度の治験薬との因果関係ありの有害事象は発現しなかった。その他の事象はいずれも軽度と判定された。

⑤　重篤な有害事象

本治験において治験中の重篤な有害事象は発現しなかった。

治験終了後の重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例及び 960 mg 群 1 例で発現した。いずれも潰瘍性大腸炎であり、有害事象により治験を中止した被験者であった。

⑥　重要な有害事象（神経症状）

本治験では、潜在的な PML 発症リスクを考慮し、初発症状と考えられる「神経症状」を重要な有害事象として定義したが、神経症状に関連する有害事象はいずれの投与群においても認められなかった。

⑦　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.12-16 に示した。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 17.6%（9/51 例）及び 960 mg 群 2.0%（1/51 例）にみられ、潰瘍性大腸炎〔プラセボ群 15.7%（8/51 例）、960 mg 群 2.0%（1/51 例）〕、肝機能異常〔プラセボ群 2.0%（1/51 例）、960 mg 群 0%（0/51 例）〕であった。プラセボ群の肝機能異常は治験薬との因果関係ありと判定された。いずれの事象も追跡調査により、回復又は軽快が確認された。

有害事象により治験を中止した被験者のうち、プラセボ群 2 例、960 mg 群 1 例で、治験終了後に重篤な有害事象を発現した。いずれも潰瘍性大腸炎であった。

表 2.7.6.12-16　投与中止に至った有害事象

投与群	プラセボ群		960 mg 群	
	有害事象	治験薬との因果関係ありの有害事象	有害事象	治験薬との因果関係ありの有害事象
解析対象症例数	51		51	
全発現例数　（%）	9　(17.6)	1　(2.0)	1　(2.0)	0
胃腸障害	8　(15.7)	0	1　(2.0)	0
潰瘍性大腸炎	8　(15.7)	0	1　(2.0)	0
肝胆道系障害	1　(2.0)	1　(2.0)	0	0
肝機能異常	1　(2.0)	1　(2.0)	0	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.15.0
Source：AJM300/ET3 総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.3-1

2） 臨床検査

① 臨床検査及びバイタルサイン

血液学的検査、血液生化学的検査及びバイタルサインの各項目とも、臨床的に問題となる変動は認められなかった。尿検査については、960 mg 群で悪化方向への変動が増加する傾向はみられなかった。

2.7.6.12.3 結論

活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、AJM300 960 mg を 1 日 3 回、8 週間経口投与した結果、8 週の改善率はプラセボ群に比し 960 mg 群で有意に改善した。その他の副次評価項目でも同様の結果であった。有害事象の解析などから、安全性上問題のないことが確認された。

2.7.6.13　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。

2.7.6.13.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	AJM300 の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相臨床試験
治験の目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、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する。8 週間の投与により改善効果がみられたが、寛解又は粘膜治癒に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及び安全性についても探索的に検討する。また、投与終了後の既存療法への移行状況及び再燃状況を調査する。 さらに、8 週間の投与により改善がみられた被験者に対し、再度本剤による寛解導入療法を行い、間歇投与時の安全性について検討する。 加えて、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）発現状況を調査する。
治験の種類	初回投与期：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 再投与期：無対照多施設共同単群試験
対象	活動期の潰瘍性大腸炎患者
選択基準及び除外基準	＜初回投与期＞ 選択基準： (1)　潰瘍性大腸炎患者と診断された患者 (2)　適格性確認日に Mayo score が 6 点以上 10 点以下の中等症の潰瘍性大腸炎患者 (3)　適格性確認日に Mayo score の「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 点以上の患者 (4)　経口の 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤（サラゾスルファピリジン（SASP）製剤を含む）又は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 a）5-ASA 製剤効果不十分・不耐（適格性確認日） ・5-ASA 製剤効果不十分 －適格性確認日において、経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）を以下に示す用量で 4 週間以上、用量変更なく継続服用しても効果不十分である患者。ただし、今回の活動期において経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない患者とする。 メサラジン製剤（アサコール錠を除く）：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 ・5-ASA 製剤不耐 －適格性確認日において、経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）に対し不耐の状態にある患者。ただし、今回の活動期において経口の副腎皮質ホルモン製剤を併用していない患者とする。 b）副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐（適格性確認日） ・副腎皮質ホルモン製剤効果不十分：少なくとも以下のいずれか一方を満たす患者 －適格性確認日において、経口の副腎皮質ホルモン製剤を 20～40 mg／日（プレドニゾロン換算量）で 2 週間以上、用量変更なく継続服用しても効果不十分の患者。 －適格性確認日から過去 5 年以内に経口の副腎皮質ホルモン製剤を 20 mg 以上／日（プレドニゾロン換算量）で 2 週間以上、用量変更なく継続服用しても効果不十分な患者。 ・副腎皮質ホルモン製剤不耐 －適格性確認日において、副腎皮質ホルモン製剤に対し不耐の状態にある患者。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
選択基準及び除外基準	(5)　適格性確認日において、潰瘍性大腸炎の診断から 24 週間以上経過している患者 なお、診断は臨床症状及び何らかの画像検査によるものとする (6)　同意取得時の満年齢が 16 歳以上 75 歳未満の患者 (7)　性別：不問 (8)　入院・外来：外来患者 (9)　本人からの文書による同意取得が可能な患者 （ただし、患者が 20 歳未満の場合は、当該患者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者からも文書による同意を取得すること。なお、これらの者は 20 歳以上であることを条件とする。） 除外基準： (1)　下記の薬物療法又は処置を、以下に示す期間内に実施した患者 ・　5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）（注腸剤、坐剤）：適格性確認日前 4 週間 ・　副腎皮質ホルモン製剤（注射剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療剤）：適格性確認日前 4 週間 ・　血球成分除去療法：適格性確認日前 4 週間 ・　アザチオプリン、6−メルカプトプリン：適格性確認日前 8 週間 ・　シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート：適格性確認日前 12 週間 ただし、外用剤の使用は不問とする。 ・　インフリキシマブ：適格性確認日前 12 週間 ・　アダリムマブ：適格性確認前 6 週間 ・　潰瘍性大腸炎治療目的の抗生物質、抗菌剤：適格性確認日前 4 週間 ・　止瀉剤：適格性確認日前 1 週間 ・　腸管洗浄剤、下剤、浣腸（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：適格性確認日前 1 週間 ・　下痢型過敏性腸症候群治療剤：適格性確認日前 2 週間 ・　輸血：適格性確認日前 2 週間 ・　ナタリズマブ：適格性確認日前 24 週間 (2)　下記の薬物療法を、以下に示す期間内に用量を変更した患者 ・　経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）：適格性確認日前 4 週間 ・　経口の副腎皮質ホルモン製剤：適格性確認日前 2 週間 ・　整腸剤：適格性確認日前 1 週間 (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 (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 (5)　大腸内視鏡検査で S 状結腸までの観察ができない患者 (6)　高度な大腸の狭窄を有する患者 (7)　大腸切除歴を有する患者（虫垂切除を除く） (8)　白血球数が 3000 /mm^3 以下を示す患者 (9)　著しい免疫低下状態を呈する合併症（白血病、リンパ腫等）を有する患者 (10)　抗 HIV-1,2 抗体が陽性の患者 (11)　適格性確認日において、臨床的に感染性腸炎（クロストリジウム感染、サイトメガロウイルス感染症等を含む）の合併が疑われる患者 (12)　適格性確認日前 1 年以内に重篤な感染症（日和見感染症を含む）の既往歴又は合併症を有する患者 (13)　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）を有する患者 (14)　以下の状態にある患者 ・　重篤な心疾患（治療の有無に係わらず「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号）のグレード 2 以上に相当する状態を目安とする） ・　腎障害（血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上） ・　肝障害（総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上又は AST（GOT）もしくは ALT（GPT）が 100 IU/L 以上） (15)　原因を特定できない重篤な薬物アレルギーの既往歴（ショック、アナフィラキシー様症状）を有する患者 (16)　悪性腫瘍を有する患者又は治療終了後 5 年経過していない患者 (17)　明らかな精神症状を有する患者（治療の有無に係わらず「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号）のグレード 2 以上に相当する状態）

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択基準及び除外基準</td><td>
(18) 薬物依存、アルコール依存の既往歴又は合併症を有する患者
(19) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から 8 週評価日の観察・検査終了（中止の場合は中止日、継続投与例の場合は継続期最終投与時の観察・検査終了）までの期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法での避妊（経口避妊薬、子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守）に合意できない女性（妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する）
(20) 絶対的手術適応となる大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症等を有する患者
(21) 同意取得時に追跡調査を含む他の治験に参加している患者
(22) 本治験実施計画書に定められた検査・観察等の実施前 12 週間以内に他の治験薬を投与していた患者
(23) 「AJM300 の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした前期第 II 相臨床試験（治験実施計画書番号：AJM300/ET2）」又は「AJM300 の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした前期第 II 相臨床試験（2）（治験実施計画書番号：AJM300/ET3）」にて治験薬が投与された患者
(24) 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
継続期対象患者選択基準：
検証期（初回投与期における 8 週間の治験薬投与期間）において 8 週間の治験薬投与を終了した患者のうち、以下の基準を満たす患者を継続期の対象患者とする。
(1) 8 週評価日に Mayo score による改善はみられたが Mayo score による寛解又は粘膜治癒には至らなかった患者
※Mayo score による改善：以下の 2 つの条件を満たす状態
・ 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 による寛解：以下の 2 つの条件を満たす状態
・ Mayo score が 2 点以下
・ すべてのサブスコアが 1 点以下
※粘膜治癒
・ Mayo score の粘膜所見サブスコアが 0 点
(2) 本人からの文書による同意取得が可能な患者
（ただし、患者が 20 歳未満の場合は、当該患者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者からも文書による同意を取得すること。なお、これらの者は 20 歳以上であることを条件とする。）
(3) 治験責任医師又は治験分担医師により、継続投与が安全性上問題無いと判断された患者
＜再投与期＞
選択基準：
(1) 初回投与期における 8 週評価日に Mayo score による改善、寛解又は粘膜治癒がみられた患者
※Mayo score による改善：以下の 2 つの条件を満たす状態
・ 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 による寛解：以下の 2 つの条件を満たす状態
・ Mayo score が 2 点以下
・ すべてのサブスコアが 1 点以下
※粘膜治癒
・ Mayo score の粘膜所見サブスコアが 0 点
(2) 適格性確認日において、直近の治験薬投与終了から 8 週間以上経過している患者
(3) 適格性確認日において、Partial Mayo score による中等症の状態にある患者
ただし Partial Mayo score が 5 点未満であっても、以下の a）～c）に該当する場合には当該選択基準を満たすものとする。
<table>
<tr><th></th><th>前回の治験薬投与終了時期</th><th>前回の治験薬投与終了時の状態</th><th>適格性確認日における状態</th></tr>
<tr><td>a）</td><td>初回投与期　8 週（中止）</td><td>Mayo scoreによる寛解又は粘膜治癒</td><td rowspan="3">Partial Mayo score による再燃</td></tr>
<tr><td>b）</td><td>初回投与期　継続期</td><td>Partial Mayo scoreによる寛解</td></tr>
<tr><td>c）</td><td>再投与期</td><td>Partial Mayo scoreによる寛解</td></tr>
</table>
※Partial Mayo score による中等症
・ Partial Mayo score が 5 点から 7 点
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
選択基準及び除外基準	※Partial Mayo score による寛解：以下の 2 つの条件を満たす状態 ・ Partial Mayo score が 2 点以下 ・ すべてのサブスコアが 1 点以下 ※Partial Mayo score による再燃 ・ Partial Mayo score が治験薬投与終了時から 3 点以上上昇 (4) 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による治療を行っても効果不十分又は不耐の患者 a）5-ASA 製剤効果不十分・不耐（適格性確認日） ・5-ASA 製剤効果不十分 －適格性確認日において、経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）を以下に示す用量を服用しても効果不十分である患者。 メサラジン製剤（アサコール錠を除く）：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 ・5-ASA 製剤不耐 －適格性確認日において、経口の 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）に対し不耐の状態にある患者。 b）副腎皮質ホルモン製剤効果不十分・不耐（適格性確認日） ・副腎皮質ホルモン製剤効果不十分：少なくとも以下のいずれか一つを満たす患者 －前回の治験薬投与期において副腎皮質ホルモン製剤効果不十分例として登録された患者。 －適格性確認日において、経口の副腎皮質ホルモン製剤を 20～40 mg／日（プレドニゾロン換算量）で服用しても効果不十分の患者。 －前回の治験薬投与終了以降、経口の副腎皮質ホルモン製剤を 20 mg 以上／日（プレドニゾロン換算量）を服用しても効果不十分であった患者。 ・副腎皮質ホルモン製剤不耐：少なくとも以下のいずれか一方を満たす患者 －前回の治験薬投与期において、副腎皮質ホルモン製剤不耐例として登録された患者。 －前回の治験薬投与期終了以降、適格性確認日において、副腎皮質ホルモン製剤に対し不耐の状態にある患者。 (5) 性別：不問 (6) 入院・外来：外来患者 (7) 本人からの文書による同意取得が可能な患者 （ただし、患者が 20 歳未満の場合は、当該患者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者からも文書による同意を取得すること。なお、これらの者は 20 歳以上であることを条件とする。） 除外基準： (1) 下記の薬物療法又は処置を、以下に示す期間内に実施した患者 ・ 血球成分除去療法：初回投与期開始から適格性確認日 ・ アザチオプリン、6－メルカプトプリン：適格性確認日前 8 週間 ・ シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート：初回投与期開始から適格性確認日 ただし、外用剤の使用は不問とする。 ・ 抗 TNFα 抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ）：初回投与期開始から適格性確認日 ・ ナタリズマブ：初回投与期開始から適格性確認日 (2) 広範囲な粘膜の脱落又は深掘れ潰瘍が認められる患者 (3) 経口の副腎皮質ホルモン製剤に対して依存性を呈する患者 (4) 高度な大腸の狭窄を有する患者 (5) 大腸切除歴を有する患者（虫垂切除を除く） (6) 白血球数が 3000 /mm^3 以下を示す患者 (7) 著しい免疫低下状態を呈する合併症（白血病、リンパ腫等）を有する患者 (8) 抗 HIV-1,2 抗体が陽性の患者 (9) 適格性確認日前 1 年以内に重篤な感染症（日和見感染症を含む）の既往歴又は合併症を有する患者 (10) 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）を有する患者

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
選択基準及び除外基準	(11) 以下の状態にある患者 ・ 重篤な心疾患（治療の有無に係わらず「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号）のグレード 2 以上に相当する状態を目安とする） ・ 腎障害（血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上） ・ 肝障害（総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上又は AST（GOT）もしくは ALT（GPT）が 100 IU/L 以上） (12) 原因を特定できない重篤な薬物アレルギーの既往歴（ショック、アナフィラキシー様症状）を有する患者 (13) 悪性腫瘍を有する患者又は治療終了後 5 年経過していない患者 (14) 明らかな精神症状を有する患者（治療の有無に係わらず「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号）のグレード 2 以上に相当する状態） (15) 薬物依存、アルコール依存の既往歴又は合併症を有する患者 (16) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から 8 週評価日の観察・検査終了（中止の場合は中止日、継続投与例の場合は継続期最終投与時の観察・検査終了）までの期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法での避妊（経口避妊薬、子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守）に合意できない女性（妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する） (17) 絶対的手術適応となる大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症等を有する患者 (18) 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 継続期対象患者選択基準： 再投与期において 8 週間の治験薬投与を終了した患者のうち、以下の基準を満たす患者を再投与期の継続期の対象患者とする。 (1) 8 週評価日に Partial Mayo score による改善はみられたが Partial Mayo score による寛解には至らなかった患者 ※Partial Mayo score による改善：以下の 2 つの条件を満たす状態 ・ 再投与期 0 週の Partial Mayo score と比較して 25%以上減少かつ 2 点以上減少 ・ 血便サブスコアが再投与期 0 週と比較して 1 点以上減少又は 1 点以下 ※Partial Mayo score による寛解：以下の 2 つの条件を満たす状態 ・ Partial Mayo score が 2 点以下 ・ すべてのサブスコアが 1 点以下 (2) 本人からの文書による同意取得が可能な患者 （ただし、患者が 20 歳未満の場合は、当該患者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者からも文書による同意を取得すること。なお、これらの者は 20 歳以上であることを条件とする。） (3) 治験責任医師又は治験分担医師により、継続投与が安全性上問題無いと判断された患者
被験者数	[計画時]156 例（AJM300 960 mg 投与群 100 例、プラセボ投与群 56 例） [解析時] 解析対象集団 FAS：165 例（AJM300 960 mg 投与群 106 例、プラセボ投与群 59 例） PPS：138 例（AJM300 960 mg 投与群 92 例、プラセボ投与群 46 例） 安全性解析対象集団：165 例（AJM300 960 mg 投与群 106 例、プラセボ投与群 59 例）
使用薬剤	被験薬：AJM300 治験薬 120 mg 錠（以下、AJM300 120 mg 錠） 対照薬：AJM300 治験薬 120 mg 錠プラセボ錠（以下、プラセボ錠）
投与量・投与方法	＜初回投与期＞ 1 回あたり AJM300 960 mg 又はプラセボを 1 日 3 回食後に経口投与する。服用錠数は 1 回あたり 8 錠、投与期間は 8 週間とし、8 週評価日前日の朝食後までの服用とする（検証期）。なお、継続投与の投与期間は最大で 24 週までとし、Partial Mayo score による寛解に達した時点で投与完了とする。24 週まで投与を継続した場合は 24 週評価日前日の朝食後までの服用とする（継続期）。 ＜再投与期＞ 再投与は前回治験薬投与終了から 8 週間の休薬期間を経た後に実施することとする。再投与期において用いる治験薬は AJM300 960 mg のみとし、投与量、投与方法及び投与期間は初回投与期と同様とする。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
治験スケジュール	初回投与期及び再投与期の「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.13-1、図 2.7.6.13-2 に、初回投与期検証期、初回投与期継続期、再投与期 8 週投与期、再投与期継続期及び非投与期の「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.13-2、表 2.7.6.13-3、表 2.7.6.13-4、表 2.7.6.13-5、表 2.7.6.13-6 に示した。
評価項目	有効性： （1）主要評価項目 Mayo score による改善率【初回投与期 8 週】：以下の 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）副次評価項目 1） 初回投与期 1. Mayo score による寛解率【初回投与期 8 週】 - 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 2. 粘膜寛解率【初回投与期 8 週】 - Mayo score の粘膜所見サブスコアが 1 点以下の被験者の割合 3. 粘膜治癒率【初回投与期 8 週】 - Mayo score の粘膜所見サブスコアが 0 点の被験者の割合 4. 血便消失率 ①血便消失率【初回投与期 8 週】 ②血便消失率【初回投与期 2 週～24 週】 5. Partial Mayo score による改善率：以下の 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 ①Partial Mayo score による改善率【初回投与期 8 週】 ②Partial Mayo score による改善率【初回投与期 2 週～24 週】 6. Mayo score の推移【初回投与期 0 週、8 週】 7. Mayo score の変化量【初回投与期 8 週】 8. Partial Mayo score の推移【初回投与期 0 週、2 週、4 週、8 週】 9. Partial Mayo score の変化量の推移【初回投与期 2 週、4 週、8 週】 10. “Modified Mayo score”による寛解率【初回投与期 8 週】 ①Modified Mayo score による寛解率 1 ②Modified Mayo score による寛解率 2 11. “Modified Mayo score”の推移【初回投与期 0 週、8 週】 12. “Modified Mayo score”の変化量【初回投与期 8 週】 13. Mayo score のサブスコアの推移【初回投与期 0 週、2 週、4 週、8 週】 14. Mayo score のサブスコアの変化量の推移【2 週、4 週、8 週】 15. Partial Mayo score による累積寛解率【2 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週】 16. Partial Mayo score による寛解までの期間【初回投与期】 17. 末梢血中の白血球分画数（好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数）の推移【0 週、2 週、4 週、8 週】 18. 継続投与例における Partial Mayo score の推移【0 週、2 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週】 19. 継続投与例における Partial Mayo score の 0 週からの変化量の推移【2 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週】 20. 継続投与例における Partial Mayo score の 8 週からの変化量の推移【12 週、16 週、20 週、24 週】 21. 継続投与例における 8 週以降の Partial Mayo score による累積寛解率【8 週、12 週、16 週、20 週、24 週】 - Partial 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 22. 継続投与例における末梢血中の白血球分画数（好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数）の推移【0 週、2 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週】 23. Mayo score の粘膜所見サブスコアの一致性 2） 投与回数ごと 1. 血便消失率 2. Partial Mayo score による改善率 3. Partial Mayo score の推移 4. Partial Mayo score による寛解率

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目	5.　Partial Mayo score による累積寛解率 6.　末梢血中の白血球分画数（好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数）の推移【0 週、4 週、8 週】 3)　非投与期 1.　初回投与期投与終了後 26 週までに Partinal Mayo score による再燃に至った症例の因子特定解析 2.　Partial Mayo score による累積再燃率 ①初回投与期直後の非投与期 ②投与回数ごと 3.　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 ②投与回数ごと 4.　非投与期 Partial Mayo score の推移 ①初回投与期直後の非投与期 ②投与回数ごと 5.　治験薬投与終了後の治療状況 ①初回投与期直後の非投与期 ②投与回数ごと 安全性： 1.　有害事象 「中枢性の神経症状」を重要な有害事象とする。 2.　臨床検査値 3.　バイタルサイン 4.　治験薬投与開始後の中枢性の神経症状発現状況 評価項目の一つとして「治験薬投与開始後の中枢性の神経症状発現状況」を設ける。各被験者に対して、治験薬投与終了から 104 週間、26 週間ごとに中枢性の神経症状の有無を調査し、PML の発現状況を確認する。 血漿中薬物濃度に関する評価項目【初回投与期 2 週、4 週、8 週】： 1.　血漿中薬物濃度（AJM300、HCA2969、M-I、M-II、HCA2969 グルクロン酸抱合体） 評価日ごとに 1 時点での測定とする。また、HCA2969 グルクロン酸抱合体については探索的な位置付けとし、測定可能な治験実施医療機関を対象とする。
主な解析手法	【主要評価項目（主解析）】 解析対象集団を FAS とし、Mayo score による改善率【初回投与期 8 週】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）を行う。プラセボ投与群と比較し、AJM300　960 mg 投与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。
治験責任医師	[redacted]　他、計 64 名
治験実施施設	[redacted]　他、計 64 施設
治験実施期間	最初の患者の同意日：20[redacted] 年[redacted] 月 19 日 非投与期の最後の患者の最終来院日：20[redacted] 年[redacted] 月 17 日

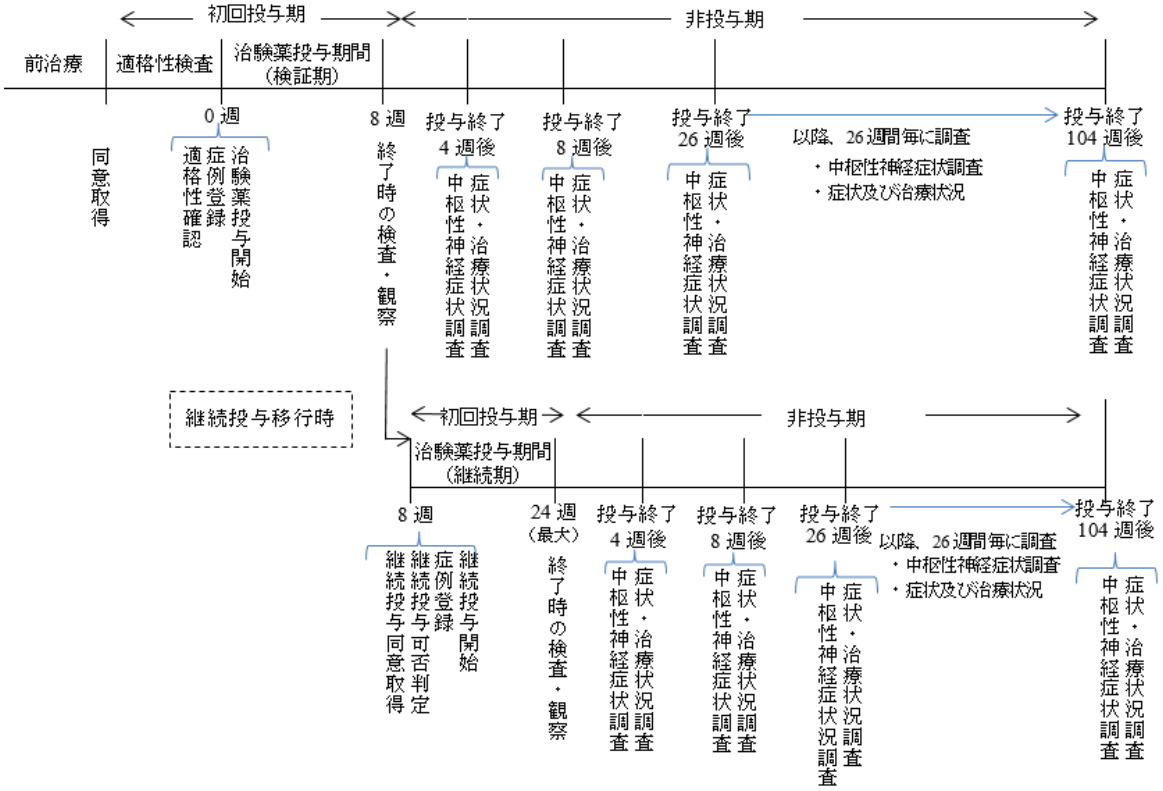


図 2.7.6.13-1　治験スケジュールの概要（初回投与期）

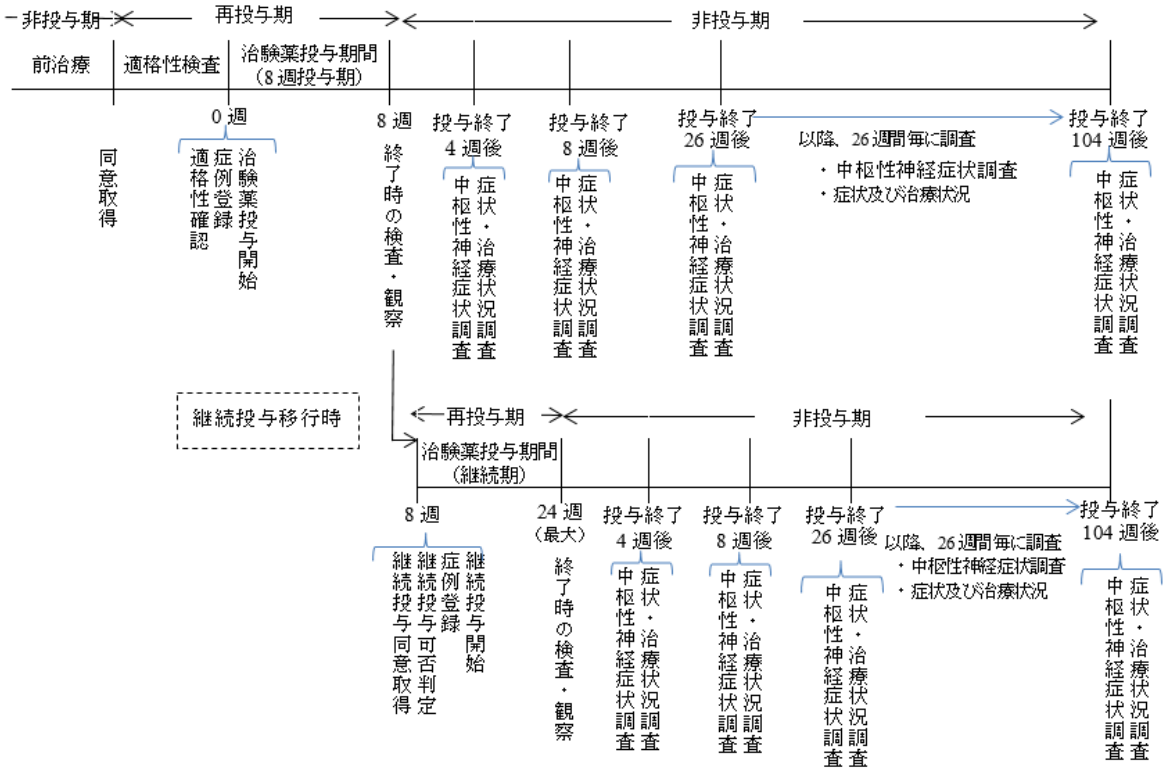


図 2.7.6.13-2　治験スケジュールの概要（再投与期）

表 2.7.6.13-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール（初回投与期　検証期）

項目＼Visit		1	2	3	4	5
	同意取得時	適格性検査実施期間	0 週（適格性確認日）	2 週	4 週	8 週（中止時[*1]）
同意取得	●					
選択基準･除外基準		●	●			
被験者背景		●[*2]	●			
合併症・既往症		●[*2]	●[*3]			
治験薬服用状況			●	●	●	●
併用薬使用状況	◄┈┈	[*2] ┈┈►	◄	―	―	►
中枢性の神経症状		●	◄	―	―	►
症状記録日誌	◄	―	―	―	―	►
有害事象			◄	―	―	►
バイタルサイン			●[*4]	●	●	●
血液学的検査		白血球数[*5]	●[*4]	●	●	●
血液生化学的検査		AST,ALT,T-bil, Cre[*5]	●[*4]	●	●	●
尿検査（定性）[*6]		妊娠検査[*5]	●[*4]	●	●	●
免疫学的検査		●[*5]				
血漿中薬物濃度				●	●	●
大腸内視鏡検査		●[*7]				●[*8]
Mayo score		●[*9]	○[*10]			●[*9、11]
Partial Mayo score			○[*9、10]	●	●	●[*9]
探索的検査			●			●
採血量（mL）		4 mL	8 mL	7 mL	7 mL	10 mL
採尿量（mL）		5 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL

●：当日に実施する。○：他の visit のデータを使用する。
網掛け：集中測定とする。
＊1：中止の場合には、8 週と同様の調査を可能な限り実施する。ただし、中止の場合でかつ原疾患の治療変更後の場合には大腸内視鏡検査は実施しない。
＊2：選択基準・除外基準に規定している事項を調査する。
＊3：合併症のみ調査する。
＊4：0 週の調査は、本治験に登録されたことを確認した後に実施する。
＊5：0 週の 14 日前から 0 週までに実施する（ただし、出検から検査結果報告には 5 日前後を要する）。
＊6：妊娠検査は女性のみ実施する。ただし子宮摘出術後等、機能的に妊娠が不可能な場合には調査不要とする。
＊7：0 週の 7 日前から 0 週までに実施する。
＊8：8 週の 7 日前から 8 週までに実施する。
＊9：排便回数、血便については大腸内視鏡検査の検査施行日及び翌日を除いた 0 週直近の 3 日を調査対象とする。なお、大腸内視鏡検査のための前処置を行う場合には、前処置実施日も除いた 0 週直近の 3 日を調査対象とする。
＊10：適格性検査実施期間で評価した Mayo score を 0 週（適格性確認日）の Mayo score 及び Partial Mayo score として使用する。
＊11：8 週の Mayo score のサブスコアに欠測がある場合、又は調査が許容範囲外となった場合には継続期への登録は行えないものとする。

表 2.7.6.13-3　観察、検査及び調査項目のスケジュール（初回投与期　継続期）

Visit / 項目	5 8 週 （適格性確認日）	6 12 週	7 16 週	8 20 週	9 24 週 （中止時*1）
同意取得	●				
治験薬服用状況	●	●	●	●	●
併用薬使用状況	←	—	—	—	→
中枢性の神経症状	←	—	—	—	→
症状記録日誌	←	—	—	—	→
有害事象	←	—	—	—	→
バイタルサイン	●	●	●	●	●
血液学的検査	●	●	●	●	●
血液生化学的検査	●	●	●	●	●
尿検査（定性）*2	●	●	●	●	●
Partial Mayo score*3	●	●	●	●	●
探索的検査					●
採血量（mL）	—*4	5 mL	5 mL	5 mL	8 mL
採尿量（mL）	—*4	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL

●：当日に実施する。
網掛け：集中測定とする。
＊1：中止の場合には 24 週と同様の調査を可能な限り実施する。
＊2：妊娠検査は女性のみ実施する。ただし子宮摘出術後等、機能的に妊娠が不可能な場合には調査不要とする。
＊3：大腸内視鏡検査を実施する場合、排便回数、血便については大腸内視鏡検査の検査施行日及び翌日を除いた各調査日直近の 3 日を調査対象とする。なお、大腸内視鏡検査のための前処置を行う場合には、前処置実施日も除いた各調査日直近の 3 日を調査対象とする。
また、Partial Mayo score のサブスコアに欠測がある場合、又は調査が許容範囲外となった場合には以降の継続投与は行えないものとする。
＊4：継続期として新たに採血、採尿は行わない。

表 2.7.6.13-4　観察、検査及び調査項目のスケジュール（再投与期　8 週投与期）

項目＼Visit	同意取得時	1 適格性検査実施期間	2 0 週 （適格性確認日）	3 4 週	4 8 週 （中止時*8）
同意取得	●				
選択基準･除外基準		●	●		
被験者背景		●*1	●		
合併症・既往症		●*1	●*2		
治験薬服用状況			●	●	●
併用薬使用状況	◀･･･ *1	･･･▶	◀――	――	――▶
中枢性の神経症状		●	◀――	――	――▶
症状記録日誌		◀――	――	――	――▶
有害事象			◀――	――	――▶
バイタルサイン			●*3	●	●
血液学的検査		白血球数*4	●*3	●	●
血液生化学的検査		AST,ALT,T-bil, Cre*4	●*3	●	●
尿検査（定性）*5		妊娠検査*4	●*3	●	●
免疫学的検査		●*4			
Partial Mayo score*6		●	○*7	●	●*9
探索的検査			●		●
採血量（mL）		4 mL	8 mL	5 mL	8 mL
採尿量（mL）		5 mL	10 mL	10 mL	10 mL

●：当日に実施する。　○：他の visit のデータを使用する。
網掛け：集中測定とする。
＊1：選択基準・除外基準に規定している事項を調査する。
＊2：合併症のみ調査する。
＊3：0 週の調査は、再投与期に登録されたことを確認した後に実施する。
＊4：0 週の 14 日前から 0 週までに実施する（ただし、出検から検査結果報告には 5 日前後を要する）。
＊5：妊娠検査は女性のみ実施する。ただし子宮摘出術後等、機能的に妊娠が不可能な場合には調査不要とする。
＊6：大腸内視鏡検査を実施する場合、排便回数、血便については大腸内視鏡検査の検査施行日及び翌日を除いた各調査日直近の 3 日を調査対象とする。なお、大腸内視鏡検査のための前処置を行う場合には、前処置実施日も除いた各調査日直近の 3 日を調査対象とする。
＊7：適格性検査実施期間で評価した Partial Mayo score を 0 週（適格性確認日）の Partial Mayo score として使用する。
＊8：中止の場合には 8 週と同様の調査を可能な限り実施する。
＊9：8 週の Partial Mayo score のサブスコアに欠測がある場合、又は調査が許容範囲外となった場合には継続期への登録は行えないものとする。

表 2.7.6.13-5　観察、検査及び調査項目のスケジュール（再投与期　継続期）

Visit / 項目	4 8 週 （適格性確認日）	5 12 週	6 16 週	7 20 週	8 24 週 （中止時*1）
同意取得	●				
治験薬服用状況	●	●	●	●	●
併用薬使用状況	←	—	—	—	→
中枢性の神経症状	←	—	—	—	→
症状記録日誌	←	—	—	—	→
有害事象	←	—	—	—	→
バイタルサイン	●	●	●	●	●
血液学的検査	●	●	●	●	●
血液生化学的検査	●	●	●	●	●
尿検査（定性）*2	●	●	●	●	●
Partial Mayo score*3	●	●	●	●	●
探索的検査					●
採血量（mL）	—*4	5 mL	5 mL	5 mL	8 mL
採尿量（mL）	—*4	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL

●：当日に実施する。
網掛け：集中測定とする。
＊1：中止の場合には 24 週と同様の調査を可能な限り実施する。
＊2：妊娠検査は女性のみ実施する。ただし子宮摘出術後等、機能的に妊娠が不可能な場合には調査不要とする。
＊3：大腸内視鏡検査を実施する場合、排便回数、血便については大腸内視鏡検査の検査施行日及び翌日を除いた各調査日直近の 3 日を調査対象とする。なお、大腸内視鏡検査のための前処置を行う場合には、前処置実施日も除いた各調査日直近の 3 日を調査対象とする。
また、Partial Mayo score のサブスコアに欠測がある場合、又は調査が許容範囲外となった場合には以降の継続投与は行えないものとする。
＊4：継続期として新たな採血、採尿は行わない。

表 2.7.6.13-6　観察、検査及び調査項目のスケジュール（非投与期）

Visit（初回投与期） Visit（再投与期） / 項目	10 9 治験薬投与終了 4 週後	11 10 治験薬投与終了 8 週後	12 11 治験薬投与終了 26 週後	13 12 治験薬投与終了 52 週後	14 13 治験薬投与終了 78 週後	15 14 治験薬投与終了 104 週後（非投与期中止時）*3
潰瘍性大腸炎の治療状況	←	—	—*1	—	—	→
症状記録日誌	←	—	—*1	—	—	→
Partial Mayo score	●	●*1、2	●*1、2	●*1、2	●*1、2	●*1、2
中枢性の神経症状	←	—	—	—	—	→
有害事象*4	←	—	—	—	—	→

●：当日に実施する。
＊1：直近の治験薬投与終了時において、Mayo score による改善、寛解又は粘膜治癒に至った被験者のみ調査する。ただし、初回投与期の継続投与例又は再投与例においては、Partial Mayo score による改善又は寛解に至った被験者とする。
＊2：大腸内視鏡検査を実施する場合、排便回数、血便については大腸内視鏡検査の検査施行日及び翌日を除いた各調査日直近の 3 日を調査対象とする。なお、大腸内視鏡検査のための前処置を行う場合には、前処置実施日も除いた各調査日直近の 3 日を調査対象とする。
＊3：中止の場合には治験薬投与終了 104 週後と同様の調査を実施する。
＊4：「中枢性の神経症状」のみ有害事象として調査する。

2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

(1) 初回投与期

初回投与期の被験者の内訳を図 2.7.6.13-3 に示した。

初回投与期の治験参加の同意を取得した 199 例のうち、無作為化された 165 例（プラセボ群 59 例、960 mg 群 106 例）の全例に検証期としての治験薬が投与された。検証期で 14 例（プラセボ群 9 例、960 mg 群 5 例）が治験薬の投与を中止され、151 例（プラセボ群 50 例、960 mg 群 101 例）が治験薬の投与を完了した。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。検証期の治験薬の投与を完了した被験者のうち、50 例（プラセボ群 17 例、960 mg 群 33 例）から継続期の治験参加の同意を取得した。継続期の同意を取得しなかった被験者は 101 例（プラセボ群 33 例、960 mg 群 68 例）で、その理由は Mayo score による非改善が 55 例（プラセボ群 20 例、960 mg 群 35 例）、Mayo score による改善かつ非寛解が 4 例（プラセボ群 1 例、960 mg 群 3 例）及び Mayo score による寛解が 42 例（プラセボ群 12 例、960 mg 群 30 例）であった。継続期では 48 例（プラセボ群 17 例、960 mg 群 31 例）に治験薬が投与され、37 例（プラセボ群 11 例、960 mg 群 26 例）が治験薬の投与を中止され、11 例（プラセボ群 6 例、960 mg 群 5 例）が治験薬の投与を完了した。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。

初回投与期後に非投与期に移行した被験者は、165 例（プラセボ群 59 例、960 mg 群 106 例）で、69 例（プラセボ群 24 例、960 mg 群 45 例）が非投与期完了前に中止し、96 例（プラセボ群 35 例、960 mg 群 61 例）が非投与期を完了した。非投与期完了前に中止した 69 例は、50 例（プラセボ群 15 例、960 mg 群 35 例）が再投与期移行により、19 例（プラセボ群 9 例、960 mg 群 10 例）がそれ以外の理由により非投与期を中止した。

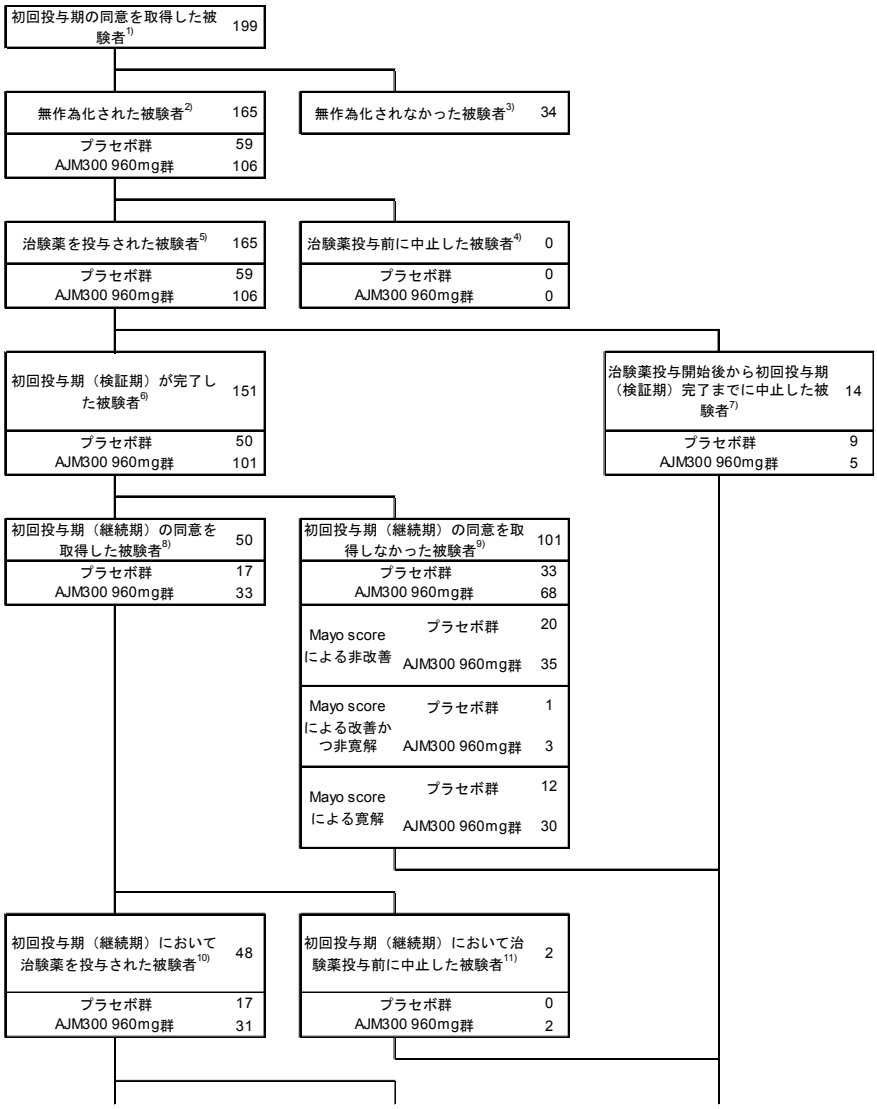
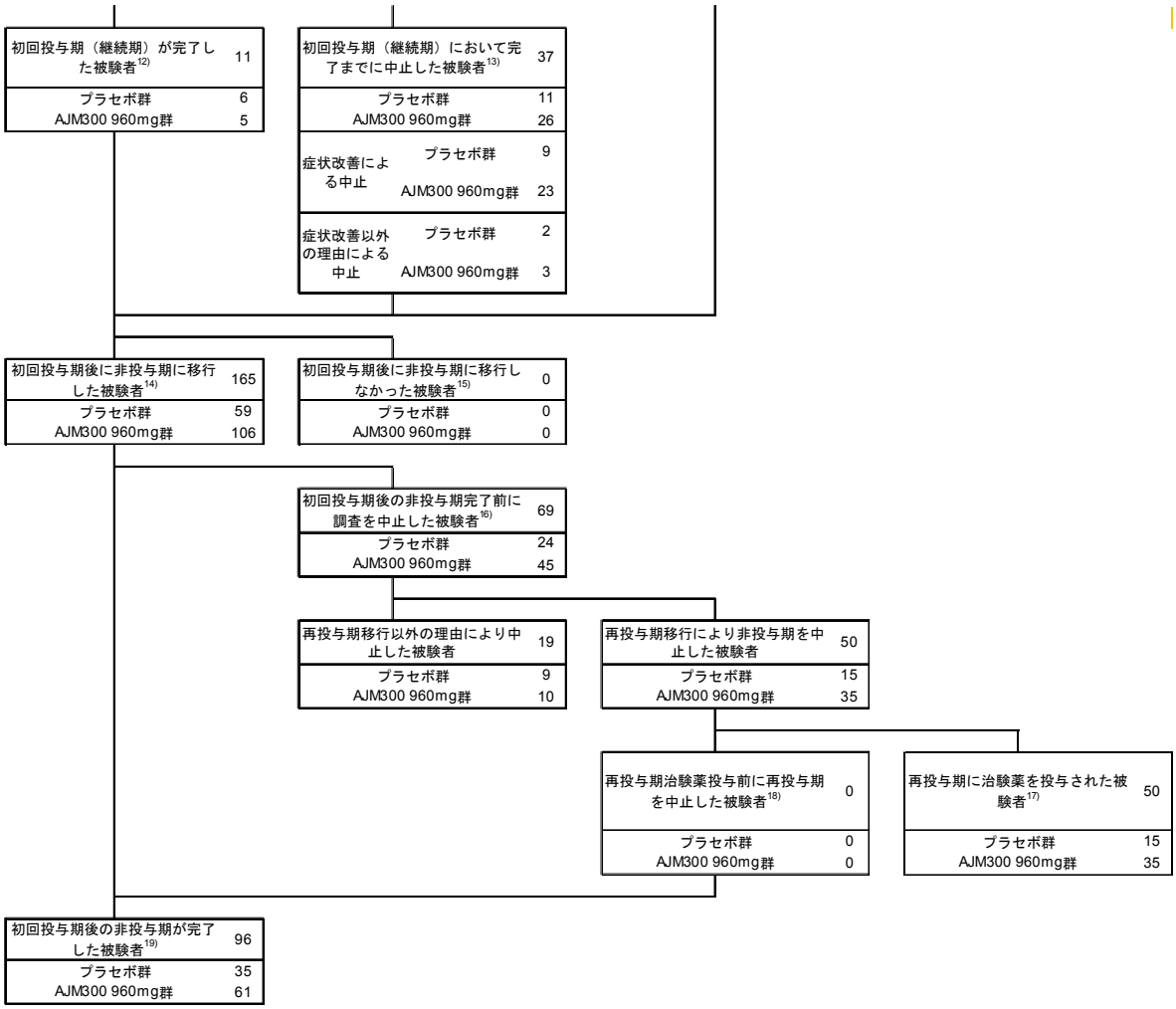


図 2.7.6.13-3　初回投与期の被験者の内訳

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 10.1-2



1) 初回投与期の同意を取得した被験者
2) 初回投与期の同意を取得した被験者のうち、適格と判断され、無作為化された被験者
3) 初回投与期の同意を取得した被験者のうち、無作為化されなかった被験者
4) 無作為化された被験者のうち、治験薬を投与される前に中止となった被験者
5) 無作為化された被験者のうち、治験薬を投与した被験者
6) 初回投与期に治験薬（プラセボあるいはAJM300）を投与された被験者のうち、初回投与期（検証期）が完了した被験者
7) 初回投与期に治験薬（プラセボあるいはAJM300）を投与された被験者のうち、初回投与期（検証期）完了までに中止した被験者
8) 初回投与期（検証期）が完了した被験者のうち、初回投与期（継続期）の同意を取得した被験者
9) 初回投与期（検証期）が完了した被験者のうち、初回投与期（継続期）の同意を取得しなかった被験者
10) 初回投与期（継続期）の同意を取得した被験者のうち、初回投与期（継続期）において治験薬を投与された被験者
11) 初回投与期（継続期）の同意を取得した被験者のうち、初回投与期（継続期）において治験薬投与前に中止した被験者
12) 初回投与期（継続期）において治験薬を投与された被験者のうち、初回投与期（継続期）が完了した被験者
13) 初回投与期（継続期）において治験薬を投与された被験者のうち、初回投与期（継続期）において完了までに中止した被験者、初回投与期（継続期）に症状改善[RECOVERY]の中止基準によって中止した被験者、初回投与期（継続期）に症状改善[RECOVERY]以外の中止基準によって中止した被験者

14) 初回投与期（継続期）が完了した被験者、治験薬投与開始後から初回投与期（検証期）完了までに中止した被験者、初回投与期（継続期）の同意を取得しなかった被験者、初回投与期（継続期）において治験薬投与前に中止した被験者、及び初回投与期（継続期）において完了までに中止した被験者のうち、初回投与期後に非投与期に移行した被験者

15) 初回投与期（継続期）が完了した被験者、治験薬投与開始後から初回投与期（検証期）完了までに中止した被験者、初回投与期（継続期）の同意を取得しなかった被験者、初回投与期（継続期）において治験薬投与前に中止した被験者、及び初回投与期（継続期）において完了までに中止した被験者のうち、初回投与期後に非投与期に移行しなかった被験者

16) 初回投与期後に非投与期に移行した被験者のうち、初回投与期後の非投与期完了前に調査を中止した被験者
17) 初回投与期後の非投与期完了前に調査を中止した被験者の中で、初回投与期後の非投与期において再投与期移行[DISEASE RELAPSE]の中止基準が選択された被験者のうち、再投与期に治験薬を投与された被験者
18) 初回投与期後の非投与期完了前に調査を中止した被験者の中で、初回投与期後の非投与期において再投与期移行[DISEASE RELAPSE]の中止基準が選択された被験者のうち、再投与期治験薬投与前に再投与を中止した被験者
19) 初回投与期後に非投与期に移行した被験者、及び再投与期治験薬投与前に再投与期を中止した被験者のうち、初回投与期後の非投与期が完了した被験者

図 2.7.6.13-3　初回投与期の被験者の内訳　（続き）

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 10.1-2

（2）　再投与期

再投与期 1 回目では、再投与期の治験参加の同意を取得した 55 例のうち登録された 50 例の全例に 8 週投与期としての治験薬が投与された。8 週投与期で 3 例が治験薬の投与が中止され、47

例が治験薬の投与を完了した。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。8 週投与期の治験薬の投与を完了した被験者のうち、13 例から継続期の治験参加の同意を取得した。継続期の治験参加の同意を取得しなかった被験者は 34 例で、Partial Mayo score による非改善が 7 例及び Partial Mayo score による寛解が 27 例であった。継続期では 13 例に治験薬が投与され、7 例が治験薬の投与を中止し、6 例が治験薬の投与を完了した。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 回目では、再投与期の治験参加の同意を取得した 21 例のうち登録された 20 例の全例に 8 週投与期としての治験薬が投与された。8 週投与期で 1 例が治験薬の投与を中止し、19 例が治験薬の投与を完了した。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。8 週投与期の治験薬の投与を完了した被験者のうち、6 例から継続期の治験参加の同意を取得した。継続期の治験参加の同意を取得しなかった被験者は 13 例で、Partial Mayo score による非改善が 3 例及び Partial Mayo score による寛解が 10 例であった。継続期では 5 例に治験薬が投与され、2 例が治験薬の投与を中止し、3 例が治験薬の投与を完了した。中止率は 40.0%（2/5 例）で、中止理由は症状改善及び症状改善以外が各 20.0%（1/5 例）であった。

再投与期 3 回目では、再投与期の治験参加の同意を取得した 6 例のうち登録された 6 例の全例に 8 週投与期としての治験薬が投与され全例が投与を完了した。8 週投与期の治験薬の投与を完了した被験者のうち、3 例に継続期の治験参加の同意を取得した。継続期の治験参加の同意を取得しなかった被験者は 3 例で、Partial Mayo score による非改善が 1 例及び Partial Mayo score による寛解が 2 例であった。継続期では 3 例に治験薬が投与され、全例が治験薬の投与を中止し、中止理由は症状改善が 100.0%（3/3 例）であった。

再投与期 4 回目では、1 例から再投与期の治験参加の同意を取得し、8 週投与期及び継続期としての治験薬が投与され、継続期で治験薬の投与が中止された。中止理由は症状改善であった。

各再投与期の後に非投与期に移行した被験者は、再投与期 1 回目、2 回目、3 回目及び 4 回目の順に、それぞれ 50 例、20 例、6 例及び 1 例で、それらのうち非投与期を完了した被験者はそれぞれ 20 例、12 例、5 例及び 1 例であった。

2.7.6.13.2.2 解析対象集団の構成

初回投与期検証期の解析対象集団の内訳は、無作為化された 165 例が安全性解析対象集団及び FAS となり、プラセボ群 59 例、960 mg 群 106 例であった。

PPS は FAS から PPS 不採用となったプラセボ群 13 例（22.0%）、960 mg 群 14 例（13.2%）を除いたプラセボ群 46 例、960 mg 群 92 例の計 138 例であった。

2.7.6.13.2.3 被験者背景

主たる解析対象集団である FAS の被験者背景を示した。

性別は、男性の割合がプラセボ群 36 例（61.0%）、960 mg 群 65 例（61.3%）であった。年齢は、プラセボ群 42.2±11.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、960 mg 群 42.1±12.4 歳であった。罹病期間は、プラセボ群 7.834±6.320 年、960 mg 群 7.056±6.424 年であった。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・不耐の別について、最も症例数が多い 5-ASA 製剤効果不十分が、プラセボ群 51 例（86.4%）、960 mg 群 92 例（86.8%）であった。原

疾患の初発・再燃の別について、再燃がプラセボ群 57 例（96.6%）、960 mg 群 100 例（94.3%）であった。原疾患の罹患部位による分類について、プラセボ群、960 mg 群の順で全大腸炎型が 27 例（45.8%）、37 例（34.9%）、左側大腸炎型が 28 例（47.5%）、55 例（51.9%）、直腸炎型が 4 例（6.8%）、14 例（13.2%）であった。割付因子に係る背景は、副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐の別について、副腎皮質ホルモン製剤の効果不十分・不耐が、プラセボ群 7 例（11.9%）、960 mg 群 15 例（14.2%）であった。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について、4 週未満がプラセボ群 24 例（40.7%）、960 mg 群 40 例（37.7%）であった。0 週の Mayo score について、プラセボ群、960 mg 群の順で、6 以上 7 以下が 26 例（44.1%）、47 例（44.3%）、8 以上 10 以下が 33 例（55.9%）、59 例（55.7%）であった。

群間に大きな偏りはなかった。

2.7.6.13.2.4 有効性

（1） 主要評価項目（Mayo score による改善率【初回投与期 8 週】）

解析対象集団を FAS とした。

1） 主解析

Mayo score による改善率【初回投与期 8 週】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）における 960 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比を表 2.7.6.13-7 に示した。

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 を含み両群間に有意差を認めなかった（Wald χ^2 検定での p 値は p=0.1092）。

表 2.7.6.13-7　Mayo score による改善率【初回投与期 8 週】（FAS）

【主効果モデル】

［固定効果の検定］

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

［パラメータ推定値］

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

［オッズ比］

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

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

2）　割付因子で調整しない Mayo score による改善率【初回投与期 8 週】

割付因子で調整しない解析で、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）、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、有意差は認められなかった（欠測データは Mayo score による改善に至っていないと仮定して解析）。

3）　部分集団解析

割付因子で調整しない Mayo score による改善率【初回投与期 8 週】について、被験者背景による部分集団解析を行った。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、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。

（2）　副次評価項目（初回投与期）

解析対象集団を FAS とした。

1） Mayo score による寛解率【初回投与期 8 週】

Mayo score による寛解率を目的変数、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における 960 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は 1.61（0.73～3.52）であり、有意差は認められなかった。割付因子で調整しない 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、有意差は認められなかった。

2） 粘膜寛解率【初回投与期 8 週】

粘膜寛解率を目的変数、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における 960 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は 2.24（1.12～4.49）であり、有意差が認められた。割付因子で調整しない粘膜寛解率は、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、有意差が認められた。

3） 粘膜治癒率【初回投与期 8 週】

粘膜治癒率を目的変数、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における 960 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は 1.14（0.41～3.15）であり、有意差は認められなかった。割付因子で調整しない粘膜治癒率は、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、有意差が認められなかった。

4） 血便消失率

① 血便消失率【初回投与期 8 週】

血便消失率を目的変数、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における 960 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は 2.61（1.33～5.13）であり、有意差が認められた。割付因子で調整しない血便消失率は、プラセボ群 37.3%（22/59 例）、960 mg 群 59.4%（63/106 例）で、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%）であり、有意差が認められた。

② 血便消失率【初回投与期 2 週～24 週】（追加解析）

血便消失率を表 2.7.6.13-8 に示した。

血便消失率の評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差は、2 週を除く評価時点で有意差が認められた。

表 2.7.6.13-8　血便消失率【初回投与期 2 週～24 週】（FAS）

評価時点	投与群	解析対象症例数	血便消失症例	血便消失率（%）	95%信頼区間	AJM300 960mg群の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	59	11	18.6	10.7～30.4	-	-	-	-
	AJM300 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	-	-	-	-
	AJM300 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	-	-	-	-
	AJM300 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	-	-	-	-
	AJM300 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	-	-	-	-
	AJM300 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	-	-	-	-
	AJM300 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	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	106	66	62.3	52.8～70.9	21.6	5.7～36.0	7.12	p=0.0076

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-11

5）　Partial Mayo score による改善率

①　Partial Mayo score による改善率【初回投与期 8 週】

Partial Mayo score による改善率は、プラセボ群 54.2%（32/59 例）、960 mg 群 68.9%（73/106 例）で、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 14.6%（-0.6%～29.6%）であり、有意差は認められなかった。

②　Partial Mayo score による改善率【初回投与期 2 週～24 週】（追加解析）

評価時点ごとの Partial Mayo score による改善率及び両群間の Partial Mayo score による改善率の差の推定を表 2.7.6.13-9 に示した。

Partial Mayo score による改善率の評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する差は、4 週及び 24 週で有意差が認められた。

表 2.7.6.13-9　Partial Mayo score による改善率及び改善率の差の推定【初回投与期 2 週～24 週】（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	AJM300 960mg群のプラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						改善率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
2週	プラセボ群	59	16	27.1	17.4～39.6	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	106	42	39.6	30.8～49.1	12.5	-2.8～26.1	2.60	p=0.1069
4週	プラセボ群	59	27	45.8	33.7～58.3	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	106	68	64.2	54.7～72.6	18.4	2.6～33.1	5.25	p=0.0220
8週	プラセボ群	59	32	54.2	41.7～66.3	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	106	73	68.9	59.5～76.9	14.6	-0.6～29.6	3.51	p=0.0611
12週	プラセボ群	59	32	54.2	41.7～66.3	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	106	72	67.9	58.5～76.0	13.7	-1.6～28.7	3.05	p=0.0809
16週	プラセボ群	59	32	54.2	41.7～66.3	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	106	71	67.0	57.6～75.2	12.7	-2.6～27.8	2.62	p=0.1052
20週	プラセボ群	59	30	50.8	38.4～63.2	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	106	70	66.0	56.6～74.4	15.2	-0.3～30.1	3.66	p=0.0556
24週	プラセボ群	59	29	49.2	36.8～61.6	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	106	71	67.0	57.6～75.2	17.8	2.3～32.6	5.05	p=0.0247

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-13

6）　Mayo score の推移【初回投与期 0 週、8 週】

Mayo score は、プラセボ群で 0 週 7.9±1.4（平均値±標準偏差、以下同様）、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）であり、有意差は認められなかった。共分散分析においてもその差は-0.6929（p=0.1100）であった。

7） Mayo score の変化量【初回投与期 8 週】

Mayo score の 8 週における 0 週からの変化量は、プラセボ群-2.8±2.7（平均値±標準偏差、以下同様）、960 mg 群-3.5±2.5 であった。960 mg 群のプラセボ群に対する変化量の差（両側 95%信頼区間）は-0.64（-1.50～0.22）であり、有意差は認められなかった。

8） Partial Mayo score の推移【初回投与期 0 週、2 週、4 週、8 週】

評価時点ごとの Partial Mayo score の推移を図 2.7.6.13-4 に示した。

Partial Mayo score は、プラセボ群で 0 週 5.7±1.4（平均値±標準偏差、以下同様）、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）であり、いずれの時点も有意差が認められた。共分散分析においてもその差は-0.8437（p=0.0099）であった。

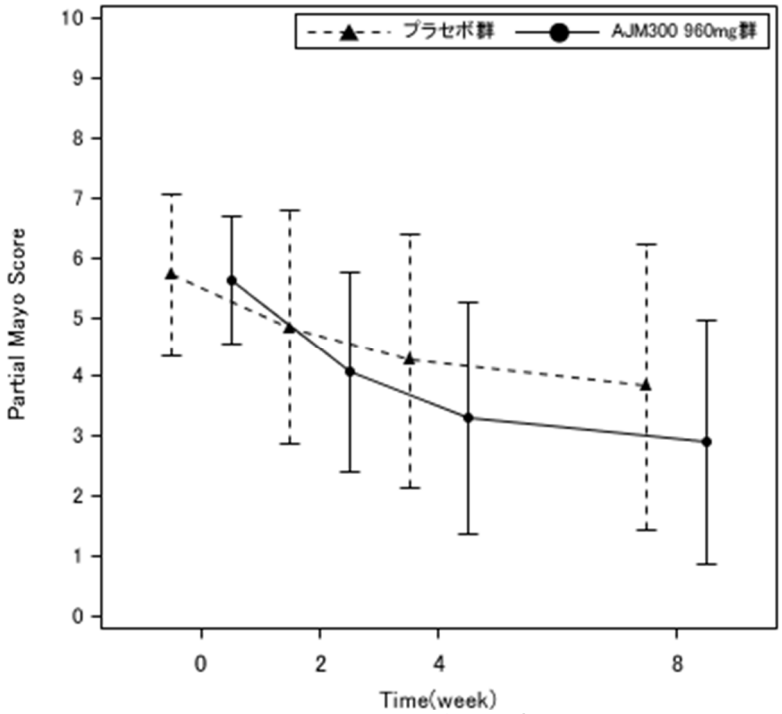


図 2.7.6.13-4 Partial Mayo score の推移【初回投与期】（FAS）

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

9） Partial Mayo score の変化量の推移【初回投与期 2 週、4 週、8 週】

評価時点ごとの 0 週からの Partial Mayo score 変化量の推移を図 2.7.6.13-5 に示した。

Partial Mayo score の変化量は、プラセボ群で 2 週-0.9±1.5（平均値±標準偏差、以下同様）、4 週-1.4±1.9 及び 8 週-1.9±2.2、960 mg 群で 2 週-1.5±1.5、4 週-2.3±1.8 及び 8 週-2.7±1.9 あった。評価時点ごとの 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-0.65（-1.14～-0.16）、4 週で-0.87（-1.46～-0.28）及び 8 週で-0.82（-1.47～-0.16）であり、いずれの時点も有意差が認められた。

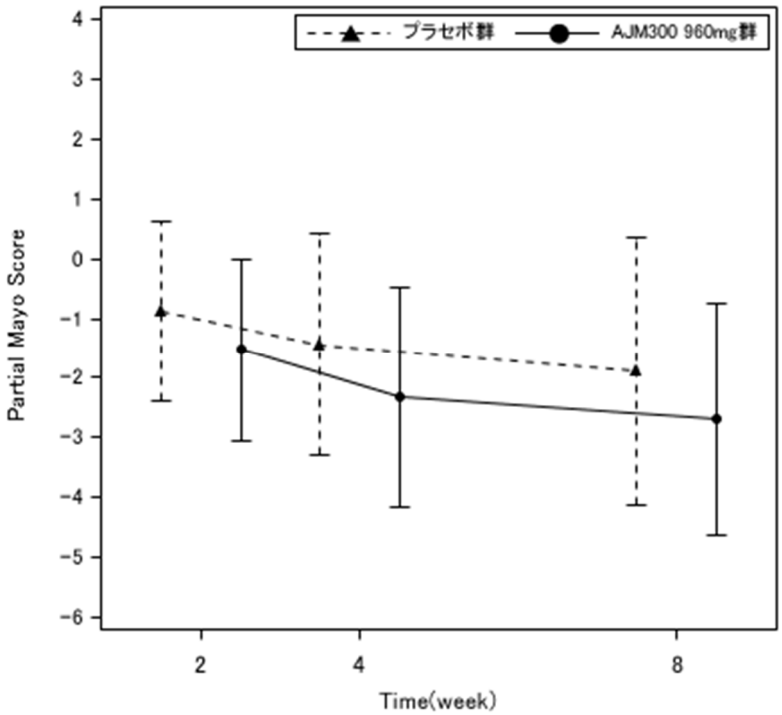


図 2.7.6.13-5　Partial Mayo score の変化量の推移【初回投与期】（FAS）

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-2

10）“Modified Mayo score”による寛解率【初回投与期 8 週】

① Modified Mayo score による寛解率 1

Modified Mayo score による寛解率 1（Mayo score の血便サブスコアが 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）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、有意差は認められなかった。

② Modified Mayo score による寛解率 2

Modified Mayo score による寛解率 2（Mayo score の血便サブスコアが 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）は、プラセボ群 22.0%（13/59 例）、960 mg 群 40.6%（43/106 例）、960 mg 群のプラセボ群に対する差（両側 95%信頼区間）は 18.5%（3.5%～31.4%）であり、有意差が認められた。

11）“Modified Mayo score”の推移【初回投与期 0 週、8 週】

Modified Mayo score は、プラセボ群で 0 週 5.9±1.4（平均値±標準偏差、以下同様）及び 8 週 3.7±2.3、960 mg 群で 0 週 5.8±1.1 及び 8 週 3.2±2.1 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-0.55（-1.27～0.17）であり、有意差は認められなかった。共分散分析においてもその差は-0.5327（p=0.1120）であった。

12） “Modified Mayo score”の変化量【初回投与期 8 週】

Modified Mayo score の 8 週における 0 週からの変化量は、プラセボ群-2.2±2.1（平均値±標準偏差、以下同様）、960 mg 群-2.7±1.9 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-0.50（-1.18～0.18）であり、有意差は認められなかった。

13） Mayo score のサブスコアの推移【初回投与期 0 週、2 週、4 週、8 週】

① 排便回数スコア

評価時点ごとの排便回数スコアの要約統計量、平均値の両側 95%信頼区間を表 2.7.6.13-10 に示した。

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-0.28（-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、有意差は認められなかった。共分散分析においてもその差は-0.1170（p=0.4340）であった。

表 2.7.6.13-10　排便回数スコアの推移【初回投与期】（FAS）

投与群		プラセボ群	AJM300 960mg群
0週時	例数	59	106
	平均値	2.1	2.1
	標準偏差	0.9	0.9
	最大値	3	3
	上側四分位値	3.0	3.0
	中央値	2.0	2.0
	下側四分位値	1.0	1.0
	最小値	0	0
	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
	最大値	3	3
	上側四分位値	3.0	2.0
	中央値	2.0	2.0
	下側四分位値	1.0	1.0
	最小値	0	0
	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
	最大値	3	3
	上側四分位値	3.0	2.0
	中央値	2.0	1.0
	下側四分位値	1.0	1.0
	最小値	0	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
	最大値	3	3
	上側四分位値	2.0	2.0
	中央値	1.0	1.0
	下側四分位値	1.0	1.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	1.1	1.1
	上側95%信頼区間	1.7	1.5

AJM300 960mg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

②　血便スコア

評価時点ごとの血便スコアの要約統計量、平均値の両側 95%信頼区間を表 2.7.6.13-11 に示した。

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-0.27（-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 週において有意差が認められた。共分散分析においてもその差は-0.5133（p=0.0001）であった。

表 2.7.6.13-11　血便スコアの推移【初回投与期】（FAS）

投与群		プラセボ群	AJM300 960mg群
0週時	例数	59	106
	平均値	1.7	1.6
	標準偏差	0.7	0.6
	最大値	3	3
	上側四分位値	2.0	2.0
	中央値	2.0	2.0
	下側四分位値	1.0	1.0
	最小値	1	1
	下側95%信頼区間	1.5	1.5
	上側95%信頼区間	1.9	1.7
2週時	例数	59	106
	平均値	1.3	1.0
	標準偏差	0.9	0.8
	最大値	3	3
	上側四分位値	2.0	2.0
	中央値	1.0	1.0
	下側四分位値	1.0	0.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	1.1	0.9
	上側95%信頼区間	1.5	1.2
4週時	例数	59	106
	平均値	1.2	0.8
	標準偏差	1.0	0.8
	最大値	3	3
	上側四分位値	2.0	1.0
	中央値	1.0	1.0
	下側四分位値	0.0	0.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	1.0	0.6
	上側95%信頼区間	1.5	0.9
8週時	例数	59	106
	平均値	1.1	0.5
	標準偏差	1.0	0.7
	最大値	3	3
	上側四分位値	2.0	1.0
	中央値	1.0	0.0
	下側四分位値	0.0	0.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	0.8	0.4
	上側95%信頼区間	1.3	0.7

AJM300 960mg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

③　粘膜所見スコア

評価時点ごとの粘膜所見スコアの要約統計量、平均値の両側 95%信頼区間を表 2.7.6.13-12 に示した。

8 週の 960 mg 群のプラセボ群に対する平均値の差（両側 95%信頼区間）は-0.19（-0.46～0.09）であり、有意差は認められなかった。共分散分析においてもその差は-0.1742（p=0.1754）であった。

表 2.7.6.13-12　粘膜所見スコアの推移【初回投与期】（FAS）

投与群		プラセボ群	AJM300 960mg群
0週時	例数	59	106
	平均値	2.2	2.1
	標準偏差	0.4	0.3
	最大値	3	3
	上側四分位値	2.0	2.0
	中央値	2.0	2.0
	下側四分位値	2.0	2.0
	最小値	2	2
	下側95%信頼区間	2.1	2.1
	上側95%信頼区間	2.3	2.2
8週時	例数	51	102
	平均値	1.6	1.4
	標準偏差	0.9	0.8
	最大値	3	3
	上側四分位値	2.0	2.0
	中央値	2.0	1.0
	下側四分位値	1.0	1.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	1.3	1.2
	上側95%信頼区間	1.8	1.5

AJM300 960mg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

④　医師による全般的評価

評価時点ごとの医師による全般的評価の要約統計量、平均値の両側 95%信頼区間を表 2.7.6.13-13 に示した。

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-0.20（-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有意差が認められた。共分散分析においてその差は-0.2134（p=0.0580）であった。

表 2.7.6.13-13　医師の全般的評価の推移【初回投与期】（FAS）

投与群		プラセボ群	AJM300 960mg群
0週時	例数	59	106
	平均値	1.9	1.9
	標準偏差	0.2	0.3
	最大値	2	3
	上側四分位値	2.0	2.0
	中央値	2.0	2.0
	下側四分位値	2.0	2.0
	最小値	1	1
	下側95%信頼区間	1.9	1.8
	上側95%信頼区間	2.0	2.0
2週時	例数	59	106
	平均値	1.6	1.4
	標準偏差	0.5	0.6
	最大値	2	2
	上側四分位値	2.0	2.0
	中央値	2.0	1.0
	下側四分位値	1.0	1.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	1.5	1.3
	上側95%信頼区間	1.7	1.5
4週時	例数	59	106
	平均値	1.4	1.0
	標準偏差	0.6	0.7
	最大値	2	2
	上側四分位値	2.0	1.0
	中央値	1.0	1.0
	下側四分位値	1.0	1.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	1.2	0.9
	上側95%信頼区間	1.6	1.2
8週時	例数	59	106
	平均値	1.3	1.1
	標準偏差	0.7	0.7
	最大値	3	2
	上側四分位値	2.0	2.0
	中央値	1.0	1.0
	下側四分位値	1.0	1.0
	最小値	0	0
	下側95%信頼区間	1.2	1.0
	上側95%信頼区間	1.5	1.2

AJM300 960mg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

14） Mayo score のサブスコアの変化量の推移【2 週、4 週、8 週】

①　排便回数スコア

排便回数スコアの 0 週からの変化量は、プラセボ群で 2 週-0.1±0.7（平均値±標準偏差、以下同様）、4 週-0.4±0.9 及び 8 週-0.6±1.0、960 mg 群で 2 週-0.4±0.8、4 週-0.6±0.8 及び 8 週-0.8±0.9 あった。評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する変化量の差（両側 95%信頼区間）は

2 週で-0.33（-0.56～-0.09）、4 週で-0.23（-0.52～0.05）及び 8 週で-0.19（-0.50～0.11）であり、2 週において有意差が認められた。

② 血便スコア

血便スコアの 0 週からの変化量は、プラセボ群で 2 週-0.4±0.7（平均値±標準偏差、以下同様）、4 週-0.5±0.9 及び 8 週-0.6±1.0、960 mg 群で 2 週-0.6±0.7、4 週-0.8±0.8 及び 8 週-1.1±0.8 あった。評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する変化量の差（両側 95%信頼区間）は 2 週で-0.16（-0.39～0.07）、4 週で-0.30（-0.56～-0.05）及び 8 週で-0.42（-0.70～-0.14）であり、4 週及び 8 週において有意差が認められた。

③ 粘膜所見スコア

粘膜所見スコアの 0 週からの 8 週の変化量は、プラセボ群で-0.6±0.8（平均値±標準偏差、以下同様）、960 mg 群で-0.7±0.7 であった。960 mg 群のプラセボ群に対する変化量の差（両側 95%信頼区間）は-0.14（-0.39～0.11）であり、有意差は認められなかった。

④ 医師による全般的評価

医師による全般的評価の 0 週からの変化量は、プラセボ群で 2 週-0.4±0.5（平均値±標準偏差、以下同様）、4 週-0.5±0.6 及び 8 週-0.6±0.7、960 mg 群で 2 週-0.5±0.7、4 週-0.9±0.7 及び 8 週-0.8±0.7 あった。評価時点ごとの 960 mg 群のプラセボ群に対する変化量の差（両側 95%信頼区間）は 2 週で-0.16（-0.36～0.03）、4 週で-0.33（-0.56～-0.11）及び 8 週で-0.20（-0.43～0.03）であり 4 週で有意差が認められた。

15） Partial Mayo score による累積寛解率【2 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週】

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。

16） Partial Mayo score による寛解までの期間【初回投与期】

プラセボ群、960 mg 群における Partial Mayo score による寛解までの期間について、Kaplan-Meier 法により推定した結果を図 2.7.6.13-6 に示した。

ログランク検定による群間比較の結果、p 値は p=0.0841 であった。

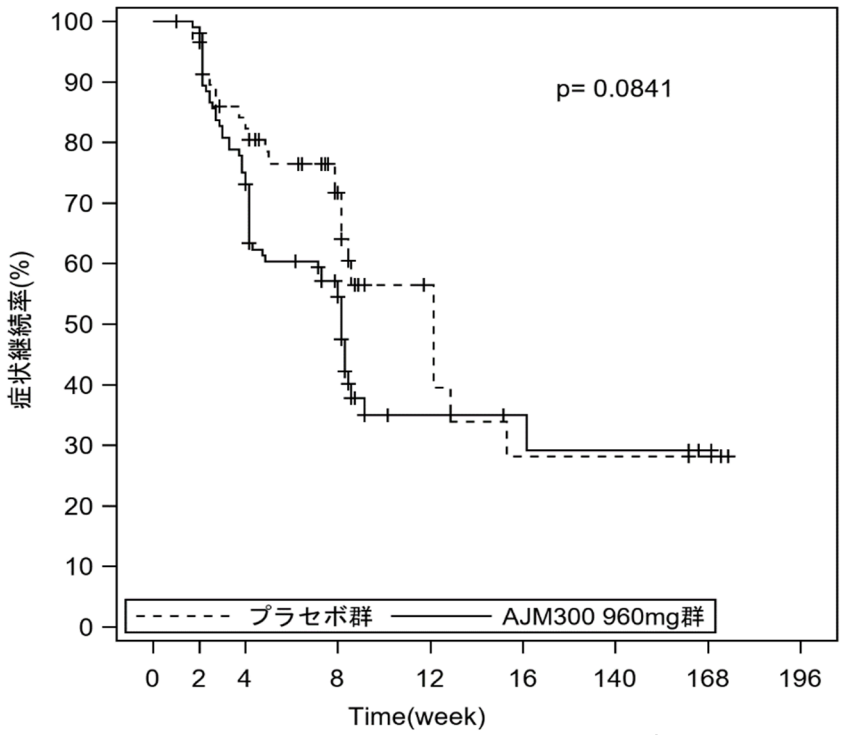


図 2.7.6.13-6　Partial Mayo score による寛解までの期間【初回投与期】（FAS）

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

17） 末梢血中の白血球分画数（好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数）の推移【0 週、2 週、4 週、8 週】

0 週からの評価時点ごとの好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数の変化量の推移を、それぞれ、図 2.7.6.13-7、図 2.7.6.13-8、図 2.7.6.13-9、図 2.7.6.13-10、図 2.7.6.13-11 に示した。

好中球数の 0 週からの変化量について、960 mg 群のプラセボ群との変化量の差は、いずれの時点においても有意差が認められなかった。

好酸球数の 0 週からの変化量について、960 mg 群のプラセボ群との変化量の差は、2 週及び 4 週において有意差が認められた。

好塩基球数の 0 週からの変化量について、960 mg 群のプラセボ群との変化量の差は、2 週及び 4 週において有意差が認められた。

リンパ球数の 0 週からの変化量について、960 mg 群のプラセボ群との変化量の差は、2 週、4 週及び 8 週において有意差が認められた。

単球数の 0 週からの変化量について、960 mg 群のプラセボ群との変化量の差は、2 週及び 4 週において有意差が認められた。