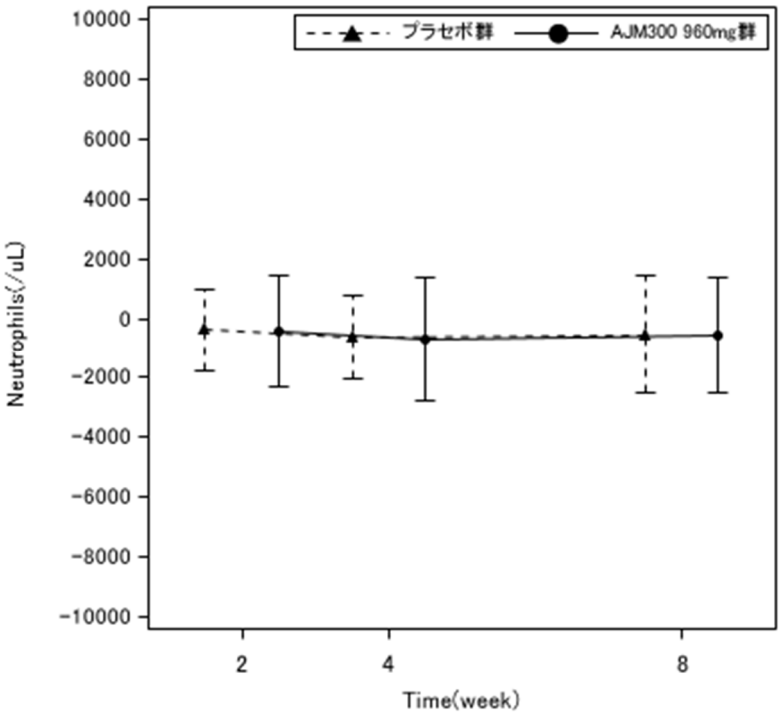


図 2.7.6.13-7　末梢血中の好中球数の変化量の推移【初回投与期】（FAS）

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-4

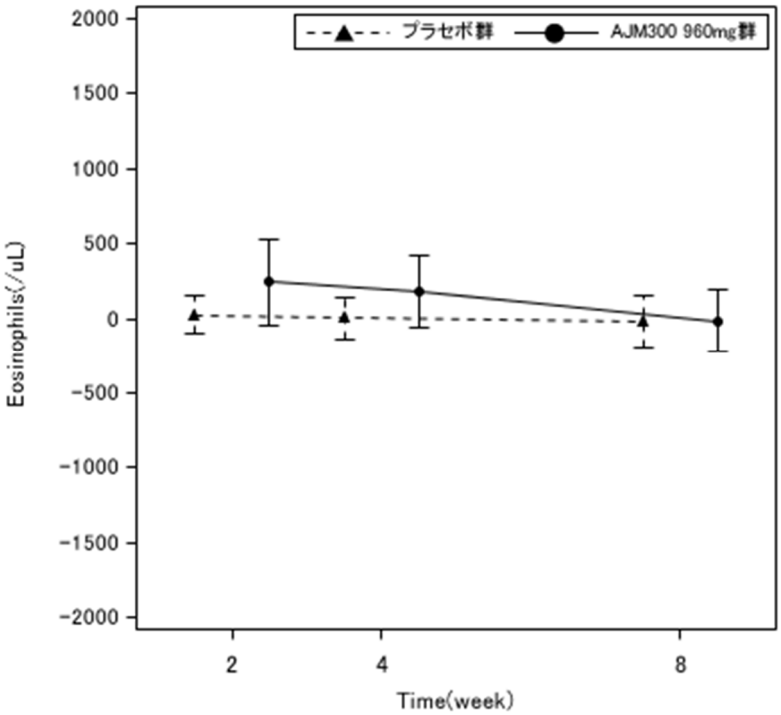


図 2.7.6.13-8　末梢血中の好酸球数の変化量の推移【初回投与期】（FAS）

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-5

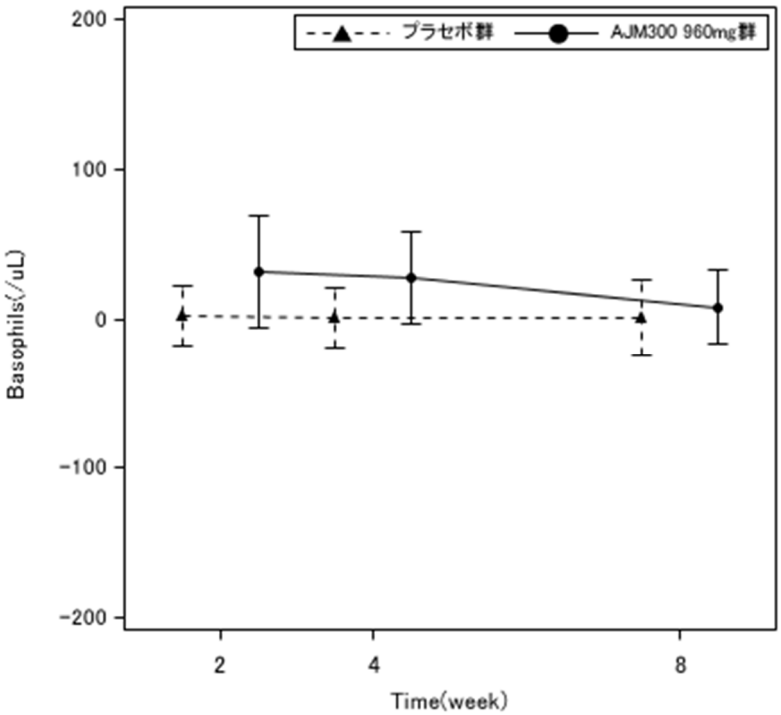


図 2.7.6.13-9　末梢血中の好塩基球数の変化量の推移【初回投与期】（FAS）

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-6

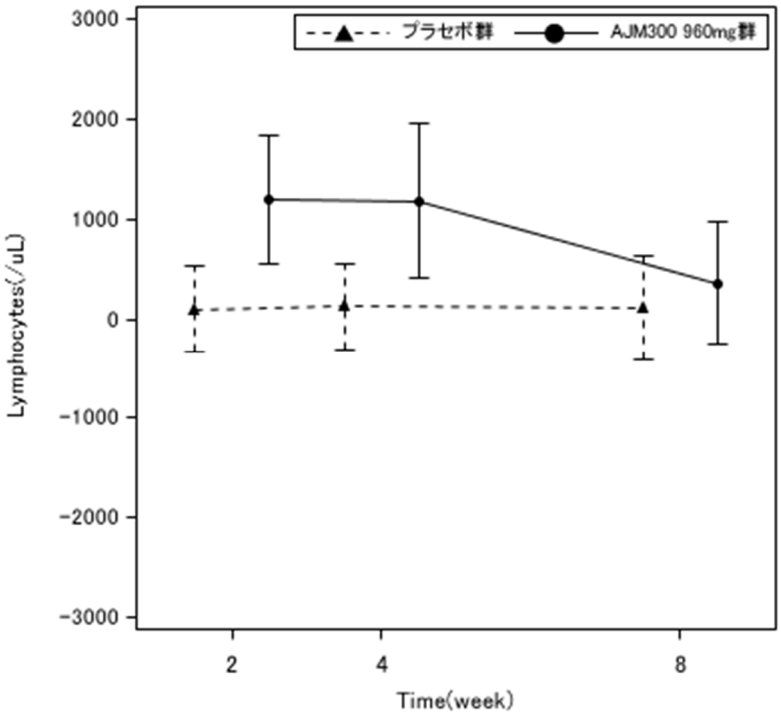


図 2.7.6.13-10　末梢血中のリンパ球数の変化量の推移【初回投与期】（FAS）

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

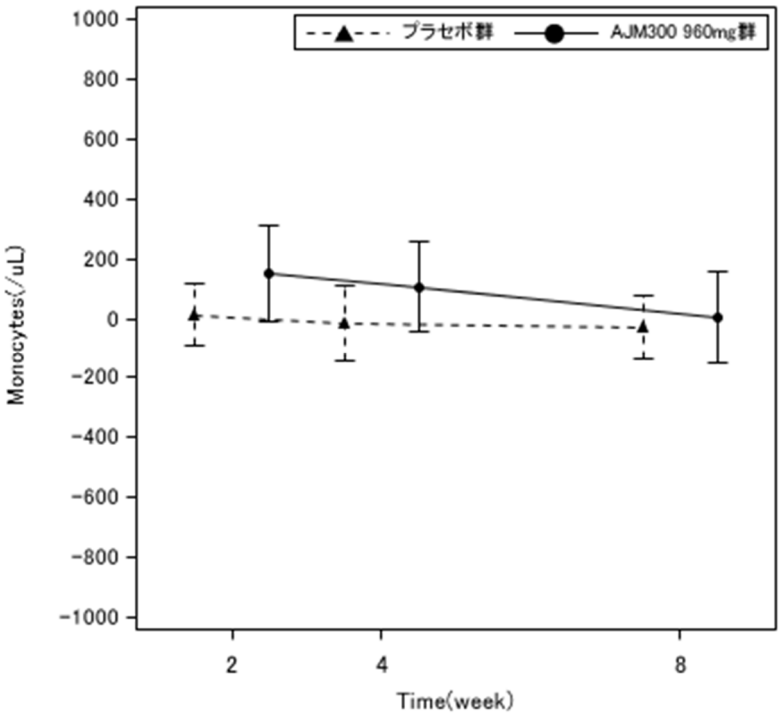


図 2.7.6.13-11　末梢血中の単球数の変化量の推移【初回投与期】（FAS）

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-8

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】

評価時点ごとの Partial Mayo score の推移を図 2.7.6.13-12 に示した。

継続投与例における Partial Mayo score は、プラセボ群で 0 週 6.3±1.3（平均値±標準偏差、以下同様）、2 週 5.2±1.4、4 週 4.1±1.5、8 週 3.3±1.4、12 週 2.8±1.8、16 週 2.5±1.9、20 週 2.8±2.1 及び 24 週 2.9±2.2、960 mg 群で 0 週 5.8±1.0、2 週 4.0±1.6、4 週 3.0±1.7、8 週 2.6±0.9、12 週 2.4±1.7、16 週 2.0±1.6、20 週 2.1±1.8 及び 24 週 2.0±1.7 であった。

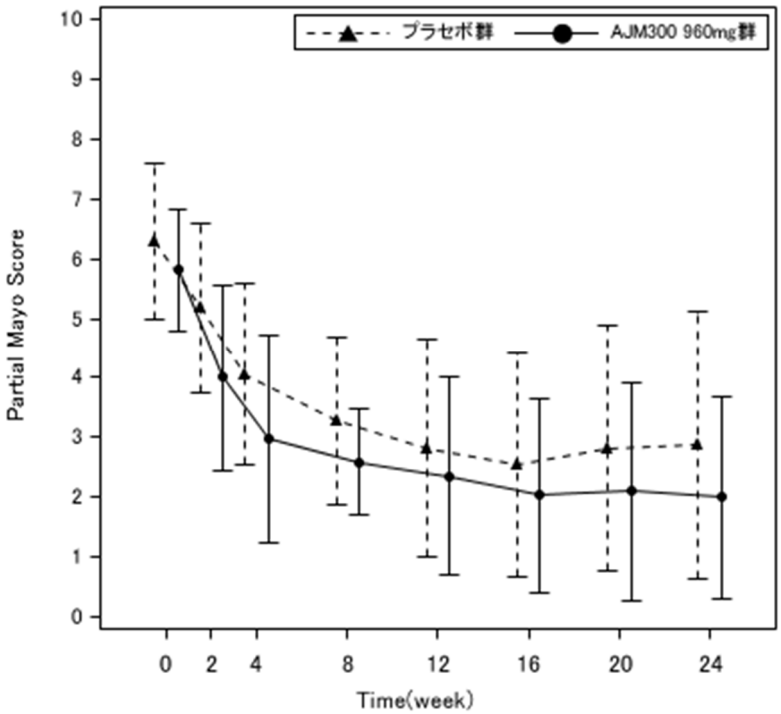


図 2.7.6.13-12　継続投与例における Partial Mayo score の推移【初回投与期】（FAS）

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-9

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】

0 週からの Partial Mayo score 変化量の推移を図 2.7.6.13-13 に示した。

継続投与例における Partial Mayo score の 0 週からの変化量は、プラセボ群で 2 週-1.1±1.2（平均値±標準偏差、以下同様）、4 週-2.2±1.7、8 週-3.0±1.9、12 週-3.5±2.3、16 週-3.8±2.4、20 週-3.5±2.6 及び 24 週-3.4±2.6、960 mg 群で 2 週-1.8±1.3、4 週-2.8±1.5、8 週-3.2±0.9、12 週-3.5±1.4、16 週-3.8±1.5、20 週-3.7±1.6 及び 24 週-3.8±1.5 であった。

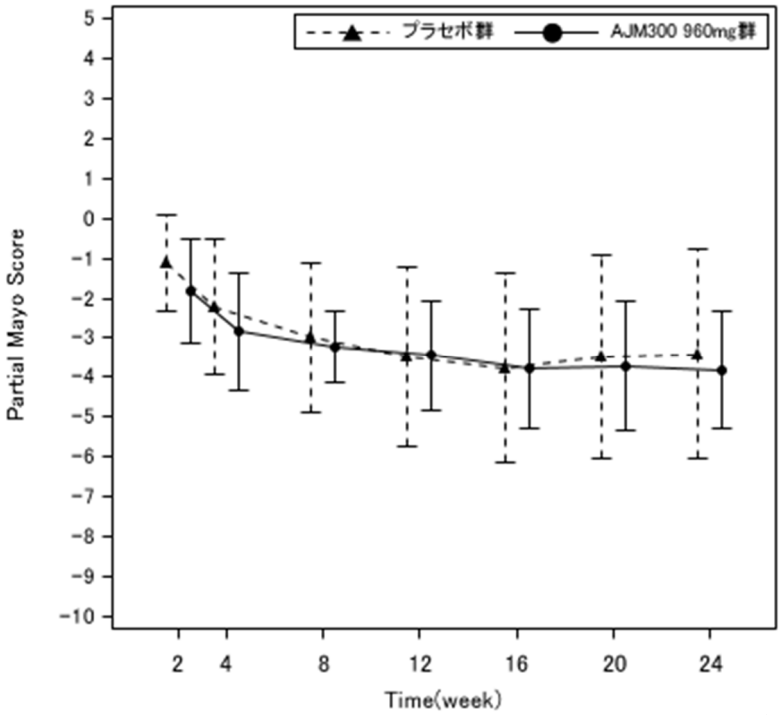


図 2.7.6.13-13　継続投与例における Partial Mayo score の 0 週からの変化量の推移【初回投与期】（FAS）

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

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】

評価時点ごとの Partial Mayo score の 8 週からの変化量の推移を図 2.7.6.13-14 に示した。

継続投与例における Partial Mayo score の変化量は、プラセボ群で 12 週-0.5±0.9（平均値±標準偏差、以下同様）、16 週-0.8±1.3、20 週-0.5±1.5 及び 24 週-0.4±1.5、960 mg 群で 12 週-0.2±1.2、16 週-0.5±1.3、20 週-0.5±1.5 及び 24 週-0.6±1.4 であった。

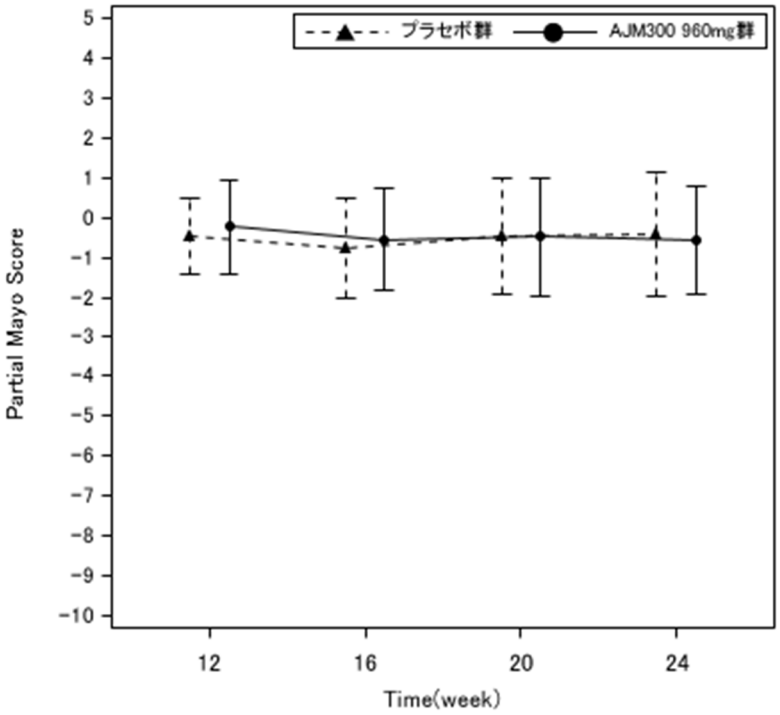


図 2.7.6.13-14　継続投与例における Partial Mayo score の 8 週からの変化量の推移【初回投与期】（FAS）

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

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】

プラセボ群、960 mg 群における 8 週以降の Partial Mayo score による累積寛解率を表 2.7.6.13-14 に示した。

継続投与例における Partial Mayo score による 8 週以降の累積寛解率は、960 mg 群で 8 週以降 71.0%～74.2%で 24 週まで安定して推移した。

表 2.7.6.13-14　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【初回投与期】（FAS）

評価週	投与群	解析対象症例数	累積寛解者数	累積寛解率（%）	95%信頼区間
8週時	プラセボ群	17	6	35.3	17.3～58.7
	AJM300 960mg群	31	22	71.0	53.4～83.9
12週時	プラセボ群	17	10	58.8	36.0～78.4
	AJM300 960mg群	31	22	71.0	53.4～83.9
16週時	プラセボ群	17	11	64.7	41.3～82.7
	AJM300 960mg群	31	23	74.2	56.8～86.3
20週時	プラセボ群	17	11	64.7	41.3～82.7
	AJM300 960mg群	31	23	74.2	56.8～86.3
24週時	プラセボ群	17	11	64.7	41.3～82.7
	AJM300 960mg群	31	23	74.2	56.8～86.3

*本解析では2群の比較妥当性が保たれていないため、群間比較はできない

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-31

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】

継続投与例における好中球数はいずれの群も投与期間を通じて大きな変動は認められなかった。継続投与例における好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数は、960 mg 群で投与期間を通じて 0 週に比し増加傾向が認められた（8 週の好酸球数を除く）。

23） Mayo score の粘膜所見サブスコアの一致性

治験責任医師又は治験分担医師が判定した粘膜所見スコアと大腸内視鏡評価中央判定委員会による粘膜所見スコアの一致率は、プラセボ群、960 mg 群及び全体の順に、それぞれ 0 週で 72.9%（43/59 例）、67.0%（71/106 例）及び 69.1%（114/165 例）、8 週で 70.6%（36/51 例）、68.6%（70/102 例）及び 69.3%（106/153 例）、全データで 71.8%（79/110 例）、67.8%（141/208 例）及び 69.2%（220/318 例）であった。1 段階のずれまでを一致とした場合、いずれの群及び評価時点においても一致率は 100%であった。

（3） 副次評価項目（投与回数ごと）

初回投与期及び各再投与期のうち、AJM300 が投与された期の数を AJM300 投与回数とした。AJM300 投与回数ごとの被験者数は、投与回数 0 回が 59 例、1 回が 121 例、2 回が 40 例、3 回が 16 例及び 4 回が 6 例であった。投与回数 3 回以上は、例数が限られることから投与回数 2 回までを解析対象とした。なお、AJM300 投与回数 0 回は初回投与期のプラセボ群を示す。

1） 血便消失率（追加解析）

投与回数ごとの血便消失率を表 2.7.6.13-15 に示した。

投与回数ごとの血便消失率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 8 週で 37.3%、58.7%及び 62.5%、24 週で 40.7%、62.8%及び 72.5%であり、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比していずれの評価時点でも高い傾向を示し、その傾向は投与回数を重ねても同様であった。

表 2.7.6.13-15　AJM300 投与回数ごとの血便消失率

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

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

2）　Partial Mayo score による改善率（追加解析）

投与回数ごとの Partial Mayo score による改善率を表 2.7.6.13-16 に示した。

投与回数ごとの Partial Mayo score による改善率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 8 週で 54.2%、71.1%及び 75.0%、24 週で 49.2%、68.6%及び 72.5%であり、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比していずれの評価時点でも高い傾向を示し、その傾向は投与回数を重ねても同様であった。

表 2.7.6.13-16　投与回数ごとの Partial Mayo score による改善率（FAS）

AJM300 投与回数	評価時点	解析対象 症例数	改善 症例	改善率 （%）	95%信頼区間
0回	4週	59	27	45.8	33.7～58.3
	8週	59	32	54.2	41.7～66.3
	12週	59	32	54.2	41.7～66.3
	16週	59	32	54.2	41.7～66.3
	20週	59	30	50.8	38.4～63.2
	24週	59	29	49.2	36.8～61.6
1回	4週	121	77	63.6	54.8～71.7
	8週	121	86	71.1	62.4～78.4
	12週	121	84	69.4	60.7～76.9
	16週	121	84	69.4	60.7～76.9
	20週	121	83	68.6	59.9～76.2
	24週	121	83	68.6	59.9～76.2
2回	4週	40	31	77.5	62.5～87.7
	8週	40	30	75.0	59.8～85.8
	12週	40	30	75.0	59.8～85.8
	16週	40	30	75.0	59.8～85.8
	20週	40	29	72.5	57.2～83.9
	24週	40	29	72.5	57.2～83.9

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-34

3）　Partial Mayo score の推移（追加解析）

投与回数ごとの Partial Mayo score の推移を図 2.7.6.13-15 に、投与回数ごとの継続投与例での Partial Mayo score の推移を図 2.7.6.13-16 に示した。

投与回数ごとの Partial Mayo score の推移は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 0 週で 5.7±1.4（平均値±標準偏差、以下同様）、5.6±1.1 及び 5.3±1.2、4 週で 4.3±2.1、3.3±1.9 及び 2.7±1.8、8 週で 3.8±2.4、2.8±2.0 及び 2.4±1.8、24 週で 3.7±2.6、2.7±2.2 及び 2.0±1.9 であり、4 週～24 週において投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比して低い傾向を示し、その傾向は投与回数を重ねても同様であった。

投与回数ごとの継続投与例での Partial Mayo score の推移は、投与回数 0 回に比して 1 回が 4 週及び 8 週で低い傾向を示したものの、投与回数 1 回のそれ以外の評価週及び投与回数 2 回のすべての評価週は、投与回数 0 回と大きな違いはなかった。

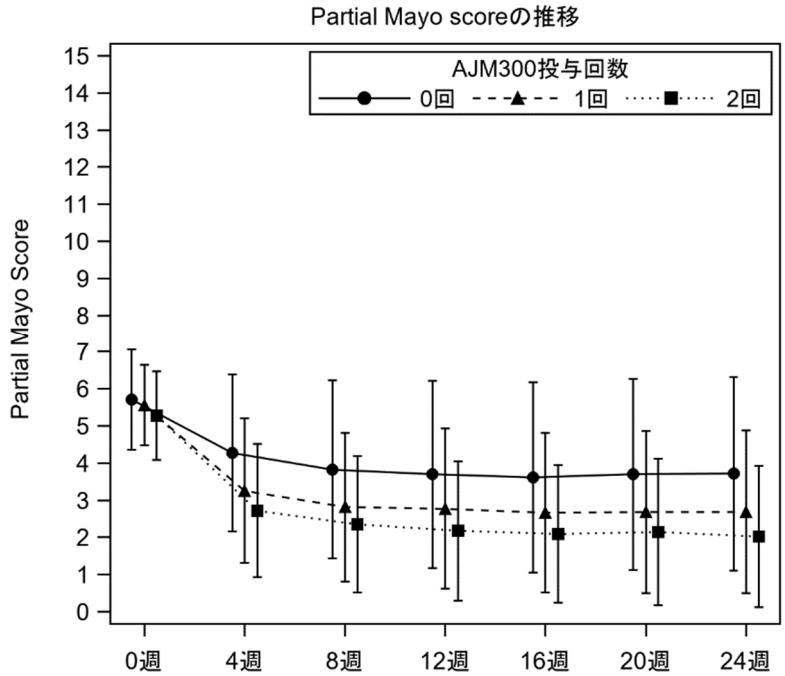


図 2.7.6.13-15　投与回数ごとの Partial Mayo score の推移

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

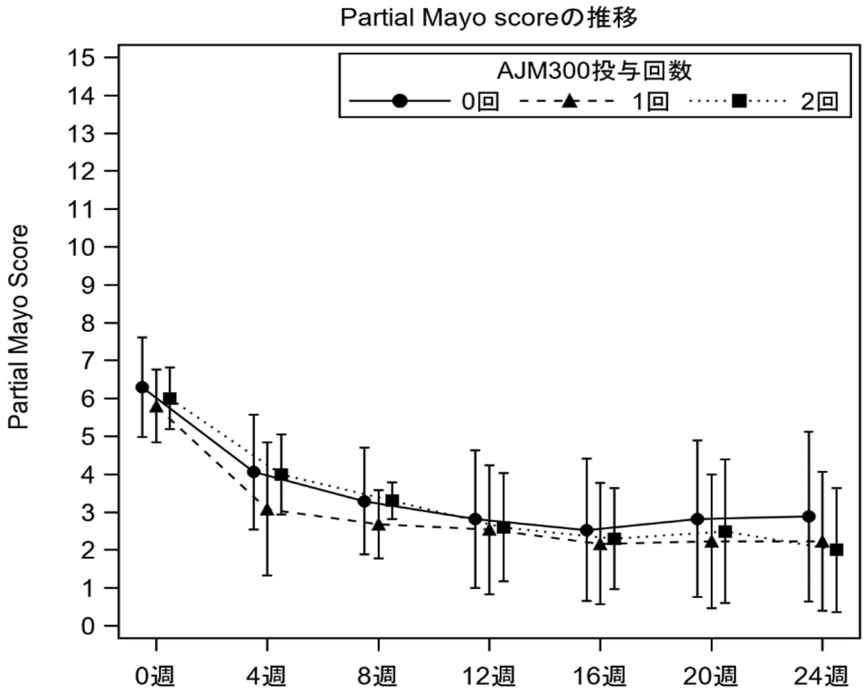


図 2.7.6.13-16　投与回数ごとの継続投与例での Partial Mayo score の推移

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-18

4）　Partial Mayo score による寛解率（追加解析）

投与回数ごとの Partial Mayo score による寛解率を表 2.7.6.13-17 に示した。

投与回数ごとの Partial Mayo score による寛解率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 8 週で 32.2%、49.6%及び 50.0%、24 週で 39.0%、53.7%及び 67.5%であり、投与回数 1 回

及び 2 回が 0 回に比していずれの評価時点でも高い傾向を示し、その傾向は投与回数を重ねても同様であった。

表 2.7.6.13-17　投与回数ごとの Partial Mayo score による寛解率

AJM300 投与回数	評価時点	解析対象 症例数	寛解 症例	寛解率 (%)	95%信頼区間
0回	4週	59	12	20.3	12.0～32.3
	8週	59	19	32.2	21.7～44.9
	12週	59	22	37.3	26.1～50.0
	16週	59	23	39.0	27.6～51.7
	20週	59	23	39.0	27.6～51.7
	24週	59	23	39.0	27.6～51.7
1回	4週	121	45	37.2	29.1～46.1
	8週	121	60	49.6	40.8～58.4
	12週	121	57	47.1	38.4～56.0
	16週	121	64	52.9	44.0～61.6
	20週	121	65	53.7	44.9～62.4
	24週	121	65	53.7	44.9～62.4
2回	4週	40	17	42.5	28.5～57.8
	8週	40	20	50.0	35.2～64.8
	12週	40	23	57.5	42.2～71.5
	16週	40	25	62.5	47.0～75.8
	20週	40	25	62.5	47.0～75.8
	24週	40	27	67.5	52.0～79.9

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-35

5）　Partial Mayo score による累積寛解率（追加解析）

投与回数ごとの Partial Mayo score による累積寛解率を表 2.7.6.13-18 に示した。

投与回数ごとの Partial Mayo score による累積寛解率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順に、それぞれ 8 週で 33.9%、55.4%及び 57.5%、24 週で 42.4%、57.0%及び 75.0%であり、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比していずれの評価時点でも高い傾向を示し、その傾向は投与回数を重ねても同様であった。

表 2.7.6.13-18　投与回数ごとの Partial Mayo score による累積寛解率

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

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

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（追加解析）

投与回数ごとの好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数の推移を、それぞれ、図 2.7.6.13-17、図 2.7.6.13-18、図 2.7.6.13-19、図 2.7.6.13-20、図 2.7.6.13-21 に示した。

好中球数の推移は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回で大きな違いはなかった。好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数の推移は、投与回数 1 回及び 2 回が 0 回に比して 4 週から 20 週で高い傾向を示し、また、投与回数 1 回及び 2 回で同様であった。

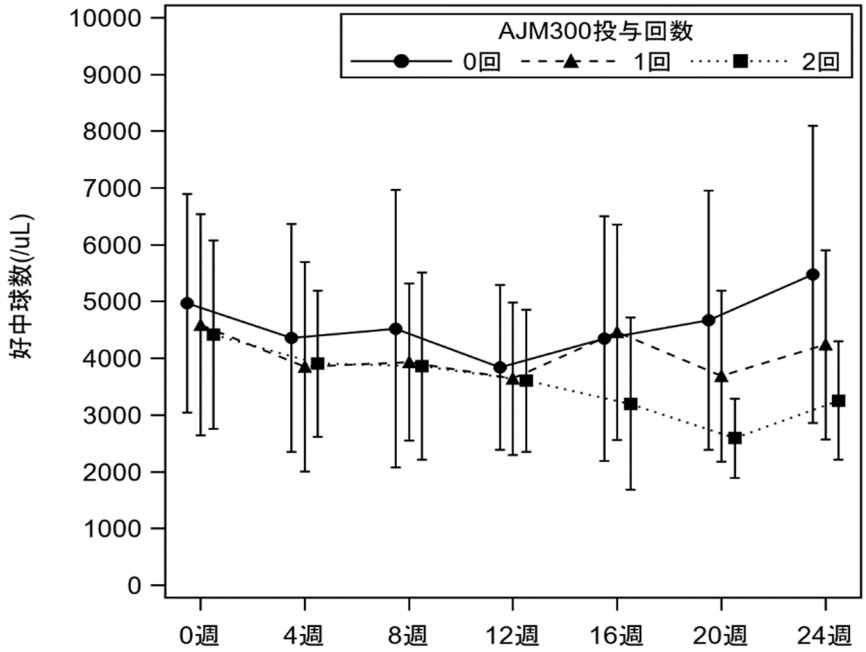


図 2.7.6.13-17　投与回数ごとの好中球数の推移（FAS）

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-19

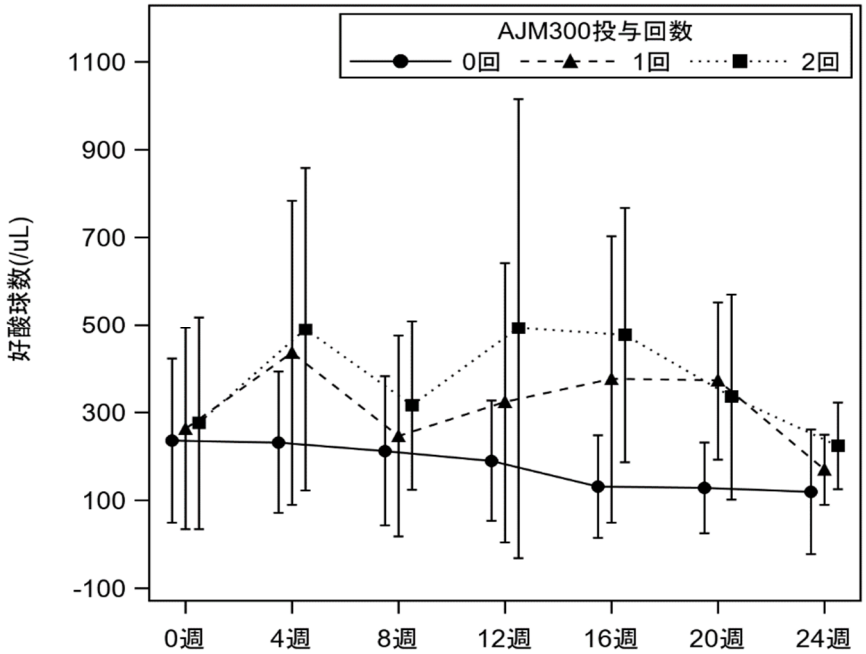


図 2.7.6.13-18　投与回数ごとの好酸球数の推移（FAS）

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-20

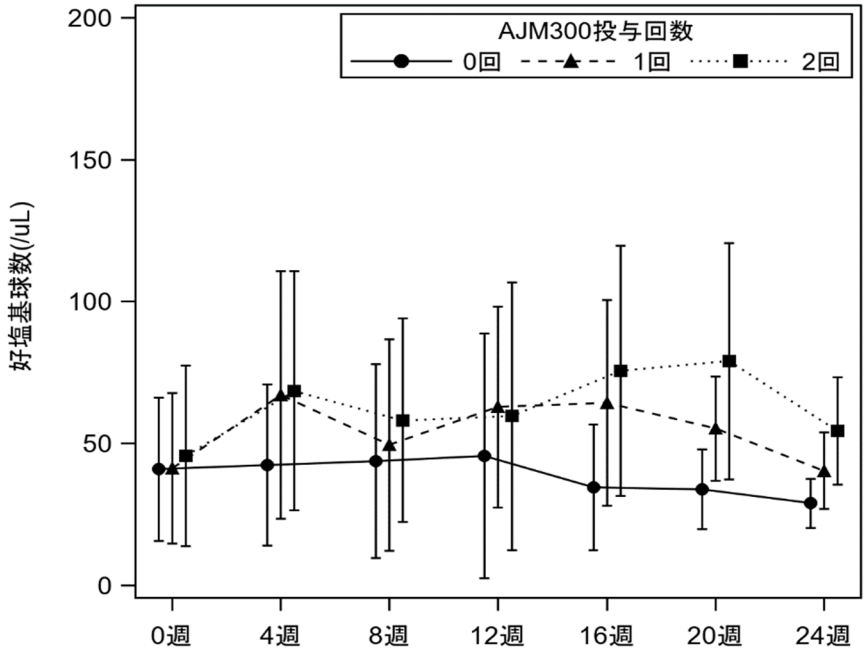


図 2.7.6.13-19　投与回数ごとの好塩基球数の推移（FAS）

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-21

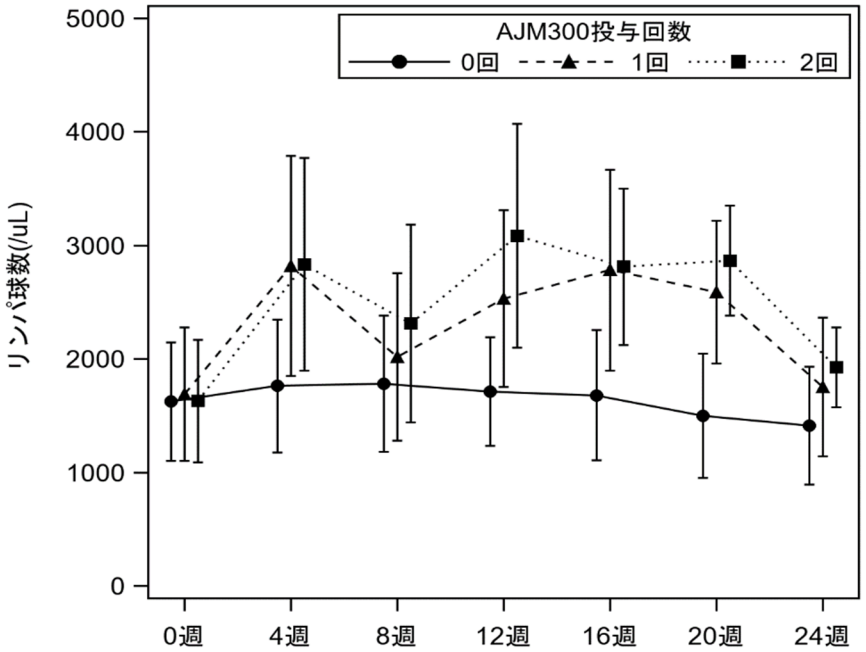


図 2.7.6.13-20　投与回数ごとのリンパ球数の推移（FAS）

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

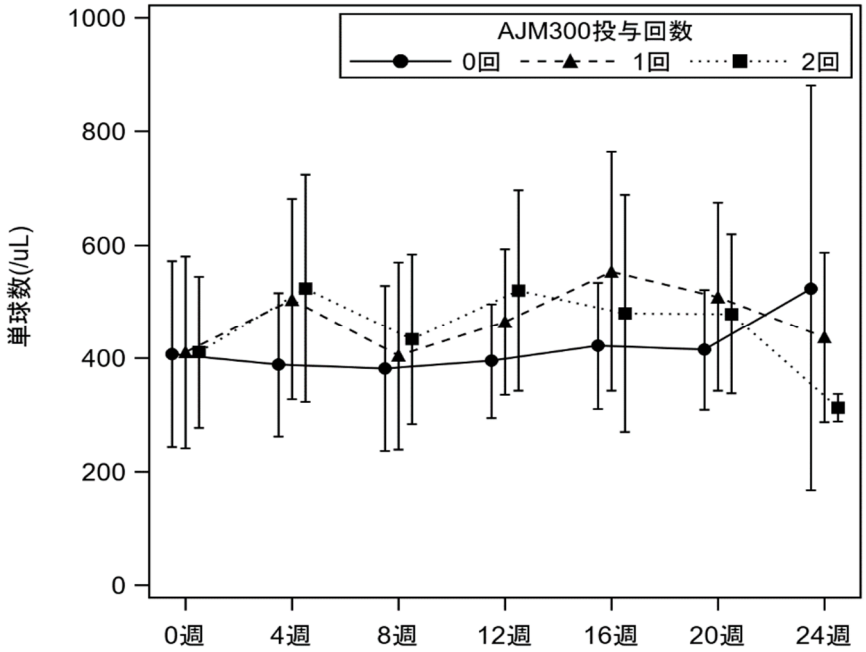


図 2.7.6.13-21　投与回数ごとの単球数の推移（FAS）

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

（4）　副次評価項目（非投与期）

1）　Partial Mayo score による累積再燃率（追加解析）

①　初回投与期直後の非投与期

FAS のうち、初回投与期の投与終了時に粘膜所見サブスコア 0 点を達成又は血便サブスコア 0 点を達成した症例での、初回投与期直後の非投与期の Partial Mayo score による累積再燃率及び 960 mg 群のプラセボ群に対する差を表 2.7.6.13-19 に示した。

初回投与期直後の非投与期の Partial Mayo score による累積再燃率は、プラセボ群及び 960 mg 群の順で、それぞれ治験薬投与終了後 4 週が 12.0%（3/25 例）及び 13.4%（9/67 例）、8 週が 24.0%（6/25 例）及び 28.4%（19/67 例）、26 週が 52.0%（13/25 例）及び 47.8%（32/67 例）、52 週が 68.0%（17/25 例）及び 58.2%（39/67 例）であった。960 mg 群のプラセボ群に対する差は、いずれの評価時点も有意差は認められなかった。

表 2.7.6.13-19　初回投与期直後の非投与期の Partial Mayo score による累積再燃率

評価時点（治験薬投与終了後）	投与群	解析対象症例数	累積再燃症例	累積再燃率（%）	95%信頼区間	AJM300 960mg群のプラセボ群に対する比較		χ^2検定	
						累積再燃率の差	差の95%信頼区間	統計量	p値
4週後	プラセボ群	25	3	12.0	4.2～30.0	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	67	9	13.4	7.2～23.6	1.4	-17.6～14.3	0.03	p=0.8559
8週後	プラセボ群	25	6	24.0	11.5～43.4	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	67	19	28.4	19.0～40.1	4.4	-17.2～21.5	0.17	p=0.6759
26週後	プラセボ群	25	13	52.0	33.5～70.0	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	67	32	47.8	36.3～59.5	-4.2	-25.6～17.7	0.13	p=0.7175
52週後	プラセボ群	25	17	68.0	48.4～82.8	-	-	-	-
	AJM300 960mg群	67	39	58.2	46.3～69.3	-9.8	-28.8～12.7	0.73	p=0.3920

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-38

② 投与回数ごと

各投与期直後の非投与期での Partial Mayo score による累積再燃率を、投与回数ごとに表 2.7.6.13-20 に示した。

対象は、初回投与期直後の非投与期では初回投与期の投与終了時に粘膜所見サブスコア 0 点を達成又は血便サブスコア 0 点を達成した症例、再投与期直後の非投与期では直前の再投与期の投与終了時に血便サブスコア 0 点を達成した症例とした。

投与回数ごとの各投与期直後の非投与期の Partial Mayo score による累積再燃率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順で、それぞれ治験薬投与終了後 4 週が 12.0%（3/25 例）、13.0%（10/77 例）及び 3.4%（1/29 例）、8 週が 24.0%（6/25 例）、28.6%（22/77 例）及び 27.6%（8/29 例）、26 週が 52.0%（13/25 例）、48.1%（37/77 例）及び 58.6%（17/29 例）、52 週が 68.0%（17/25 例）、61.0%（47/77 例）及び 69.0%（20/29 例）であった。Partial Mayo score による累積再燃率は、投与回数ごとで大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.13-20 各投与期直後の非投与期での Partial Mayo score による累積再燃率

AJM300 投与回数	評価時点（治験薬投与終了後）	解析対象症例数	累積再燃症例	累積再燃率（%）	95%信頼区間
0回	4週後	25	3	12.0	4.2～30.0
	8週後	25	6	24.0	11.5～43.4
	26週後	25	13	52.0	33.5～70.0
	52週後	25	17	68.0	48.4～82.8
1回	4週後	77	10	13.0	7.2～22.3
	8週後	77	22	28.6	19.7～39.5
	26週後	77	37	48.1	37.3～59.0
	52週後	77	47	61.0	49.9～71.2
2回	4週後	29	1	3.4	0.6～17.2
	8週後	29	8	27.6	14.7～45.7
	26週後	29	17	58.6	40.7～74.5
	52週後	29	20	69.0	50.8～82.7

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-39

2） Partial Mayo score による再燃までの期間（追加解析）

① 初回投与期直後の非投与期

FAS のうち、初回投与期の投与終了時に粘膜所見サブスコア 0 点を達成又は血便サブスコア 0 点を達成した症例で、初回投与期直後の非投与期での Partial Mayo score による再燃までの期間について、投与群ごとに Kaplan-Meier 法により推定した結果を図 2.7.6.13-22 に示した。

Partial Mayo score による再燃までの期間は、プラセボ群が 177.0 日（中央値、以下同様）及び 960 mg 群が 143.0 日であった。ログランク検定による群間比較の結果、p 値は p=0.9472 であった。

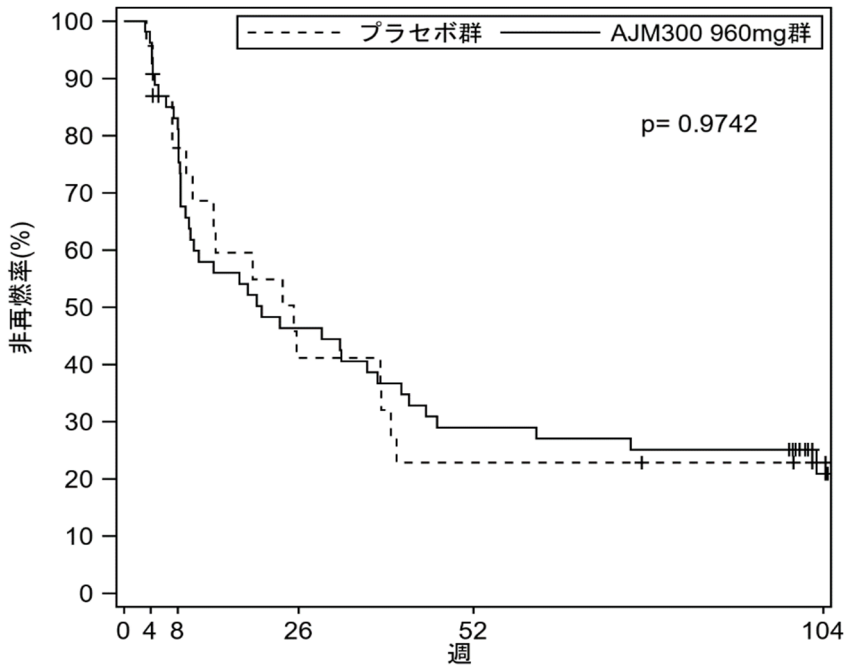


図 2.7.6.13-22　初回投与期直後の非投与期での Partial Mayo score による再燃までの期間

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

②　投与回数ごと

各投与期直後の非投与期での Partial Mayo score による再燃までの期間について、投与回数ごとに Kaplan-Meier 法により推定した結果を図 2.7.6.13-23 に示した。

対象は、初回投与期直後の非投与期では初回投与期の投与終了時に粘膜所見サブスコア 0 点を達成又は血便サブスコア 0 点を達成した症例、再投与期直後の非投与期では直前の再投与期の投与終了時に血便サブスコア 0 点を達成した症例とした。

投与回数ごとの各投与期直後の非投与期の Partial Mayo score による再燃までの期間は、投与回数 0 回が 177.0 日（中央値、以下同様）、1 回が 138.0 日、2 回が 149.0 日であった。

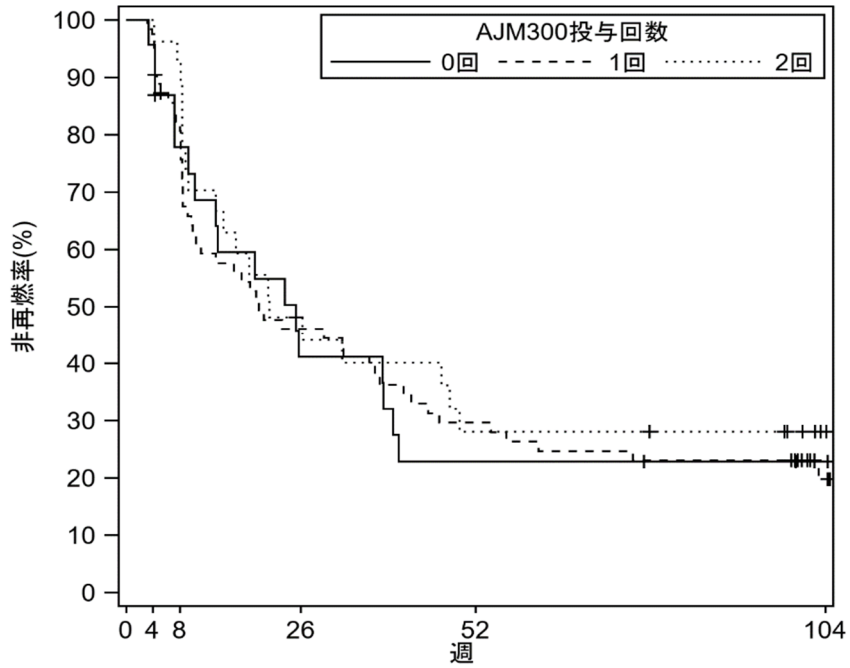


図 2.7.6.13-23　各投与期直後の非投与期での Partial Mayo score による再燃までの期間

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

3）　非投与期 Partial Mayo score の推移（追加解析）

①　初回投与期直後の非投与期

FAS のうち、初回投与期の投与終了時に粘膜所見サブスコア 0 点を達成又は血便サブスコア 0 点を達成した症例での、初回投与期直後の非投与期の Partial Mayo score の推移を図 2.7.6.13-24 に示した。

初回投与期直後の非投与期の Partial Mayo score の推移は、初回投与期の投与終了後 4 週から 52 週でプラセボ群及び 960 mg 群で大きな違いは認められなかった。960 mg 群のプラセボ群に対する平均値の差は、いずれの評価時点も有意差は認められなかった。

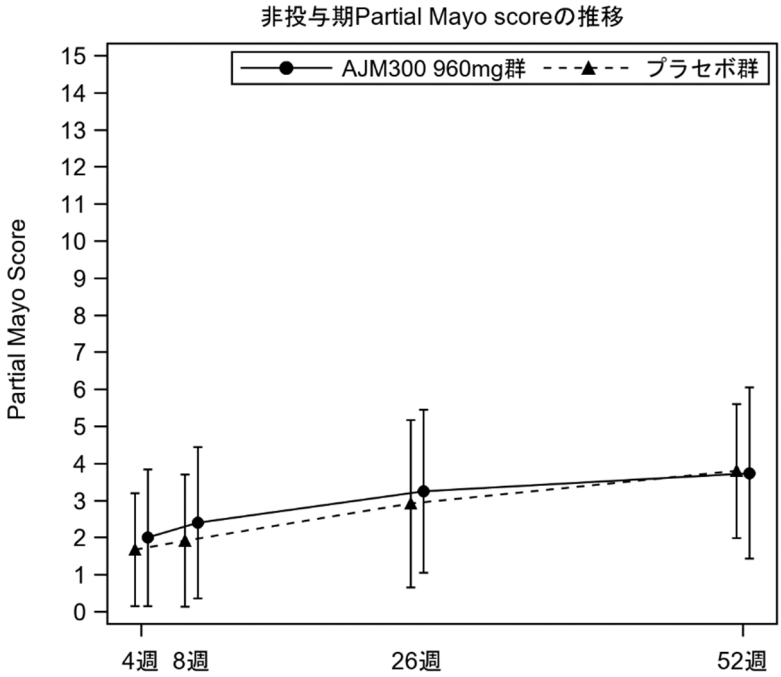


図 2.7.6.13-24　初回投与期直後の非投与期の Partial Mayo score の推移

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-26

② 投与回数ごと

各投与期直後の非投与期での Partial Mayo score の推移を投与回数ごとに図 2.7.6.13-25 に示した。

対象は、初回投与期直後の非投与期では初回投与期の投与終了時に粘膜所見サブスコア 0 点を達成又は血便サブスコア 0 点を達成した症例、再投与期直後の非投与期では直前の再投与期の投与終了時に血便サブスコア 0 点を達成した症例とした。

投与回数ごとの各投与期直後の非投与期の Partial Mayo score の推移は、各投与期の投与終了後 4 週から 52 週で投与回数 0 回、1 回及び 2 回で大きな違いは認められなかった。

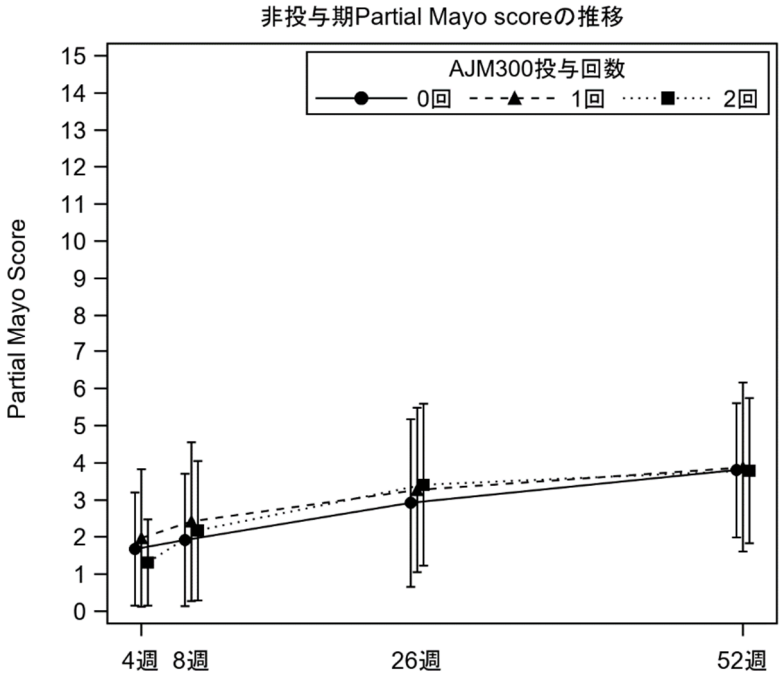


図 2.7.6.13-25　各投与期直後の非投与期での Partial Mayo score の推移

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4-27

4）　治験薬投与終了後の治療状況（追加解析）

①　初回投与期直後の非投与期

FAS のうち、初回投与期の投与終了時に粘膜所見サブスコア 0 点を達成又は血便サブスコア 0 点を達成した症例での、初回投与期直後の非投与期の潰瘍性大腸炎の治療状況を表 2.7.6.13-21 に示した。

初回投与期直後の非投与期の潰瘍性大腸炎の治療状況は、初回投与期の投与終了後 4 週から 52 週でプラセボ群及び 960 mg 群との間に大きな違いはなかった。投与終了後 4 週では、その他【プラセボ群で 60.0%（15/25 例）、960 mg 群で 59.7%（40/67 例）】を除き、経口 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）が最も多く【プラセボ群で 88.0%（22/25 例）、960 mg 群で 95.5%（64/67 例）】、次いで局所 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）【プラセボ群で 16.0%（4/25 例）、960 mg 群で 11.9%（8/67 例）】で、以降の評価週も同様であった。

表 2.7.6.13-21　初回投与期直後の非投与期の潰瘍性大腸炎の治療状況

例数(%)

評価週	投与群	プラセボ群	AJM300 960mg群
（治験薬投与終了）	解析対象症例数	25	67
4週後	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	22 (88.0)	64 (95.5)
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	4 (16.0)	8 (11.9)
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	1 (4.0)	1 (1.5)
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0 (0.0)	0 (0.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	0 (0.0)	5 (7.5)
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	0 (0.0)	0 (0.0)
	タクロリムス/シクロスポリン	0 (0.0)	0 (0.0)
	抗TNF-α抗体製剤	0 (0.0)	0 (0.0)
	外科的治療	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	15 (60.0)	40 (59.7)
8週後	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	22 (88.0)	64 (95.5)
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	4 (16.0)	9 (13.4)
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	1 (4.0)	1 (1.5)
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0 (0.0)	0 (0.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	0 (0.0)	5 (7.5)
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	0 (0.0)	0 (0.0)
	タクロリムス/シクロスポリン	0 (0.0)	0 (0.0)
	抗TNF-α抗体製剤	0 (0.0)	0 (0.0)
	外科的治療	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	15 (60.0)	41 (61.2)
26週後	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	22 (88.0)	64 (95.5)
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	4 (16.0)	12 (17.9)
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	1 (4.0)	2 (3.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0 (0.0)	0 (0.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	0 (0.0)	5 (7.5)
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	0 (0.0)	1 (1.5)
	タクロリムス/シクロスポリン	0 (0.0)	0 (0.0)
	抗TNF-α抗体製剤	0 (0.0)	0 (0.0)
	外科的治療	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	15 (60.0)	41 (61.2)
52週後	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	22 (88.0)	64 (95.5)
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	5 (20.0)	12 (17.9)
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	1 (4.0)	2 (3.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0 (0.0)	0 (0.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	0 (0.0)	5 (7.5)
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	0 (0.0)	1 (1.5)
	タクロリムス/シクロスポリン	0 (0.0)	0 (0.0)
	抗TNF-α抗体製剤	0 (0.0)	0 (0.0)
	外科的治療	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	15 (60.0)	41 (61.2)
78週後	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	22 (88.0)	64 (95.5)
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	6 (24.0)	12 (17.9)
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	1 (4.0)	2 (3.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0 (0.0)	0 (0.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	0 (0.0)	5 (7.5)
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	0 (0.0)	1 (1.5)
	タクロリムス/シクロスポリン	0 (0.0)	0 (0.0)
	抗TNF-α抗体製剤	0 (0.0)	0 (0.0)
	外科的治療	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	15 (60.0)	41 (61.2)
104週後	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（経口）	22 (88.0)	64 (95.5)
	5-ASA製剤（SASP製剤を含む）（局所）	7 (28.0)	12 (17.9)
	副腎皮質ホルモン製剤（経口）	1 (4.0)	2 (3.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（静注）	0 (0.0)	0 (0.0)
	副腎皮質ホルモン製剤（局所）	1 (4.0)	6 (9.0)
	アザチオプリン/6-メルカプトプリン	0 (0.0)	1 (1.5)
	タクロリムス/シクロスポリン	0 (0.0)	0 (0.0)
	抗TNF-α抗体製剤	0 (0.0)	0 (0.0)
	外科的治療	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	15 (60.0)	41 (61.2)

Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-40

② 投与回数ごと

対象は、初回投与期直後の非投与期では初回投与期の投与終了時に粘膜所見サブスコア 0 点を達成又は血便サブスコア 0 点を達成した症例、再投与期直後の非投与期では直前の再投与期の投与終了時に血便サブスコア 0 点を達成した症例とした。

投与回数ごとの各投与期直後の非投与期の潰瘍性大腸炎の治療状況は、各投与期の投与終了後 4 週から 52 週で投与回数ごとに大きな違いはなかった。投与終了後 4 週では、その他【投与回数 0 回で 60.0%（15/25 例）、投与回数 1 回で 57.1%（44/77 例）及び投与回数 2 回で 55.2%（16/29 例）】を除き、経口 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）が最も多く【投与回数 0 回で 88.0%（22/25 例）、投与回数 1 回で 94.8%（73/77 例）及び投与回数 2 回で 96.6%（28/29 例）】、次いで局所 5-ASA 製剤（SASP 製剤を含む）【投与回数 0 回で 16.0%（4/25 例）、投与回数 1 回で 11.7%（9/77 例）及び投与回数 2 回で 10.3%（3/29 例）】で、以降の評価週も同様であった。

2.7.6.13.2.5 血漿中薬物濃度データ

960 mg 群において、AJM300、HCA2969、M-I（HCA3053）及び M-II（HCA3047）血漿中濃度は、いずれも初回投与期の 2 週に 30 例、4 週に 27 例及び 8 週に 1 例で測定された。HCA2969 グルグロン酸抱合体血漿中濃度は、初回投与期の 2 週に 14 例及び 4 週に 10 例で測定された。血漿中薬物濃度の採血に関して、採血日時、採血直前の治験薬服用日時及び採血当日の採血時刻までの服用回数を調査した。AJM300 の第 I 相反復経口投与試験（2）（AJM300/CP4）の結果から、反復投与 6 日目における 1 回目投与時の HCA2969 の $T_{max\ (0\text{-}5h)}$ は、2.5 時間から 5.0 時間であったため、血漿中薬物濃度の要約統計量は、各評価時点において採血時点前の最終服用時刻から採血時刻までの時間が 2.5 時間以上 5.0 時間以下の被験者を対象として算出した。

血漿中 AJM300 濃度は、2 週 251.8800±211.6404 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、4 週 264.6044±159.9289 ng/mL、8 週 198.0000 ng/mL で、AJM300/CP4 試験における 960 mg 投与群 10 日目の $C_{max(0\text{-}5h)}$の 271.50±99.66 ng/mL と同程度であった。

血漿中 HCA2969 濃度は、2 週 2142.3667±1316.6102 ng/mL、4 週 2165.5556±1234.0467 ng/mL、8 週 2950.0000 ng/mL で、AJM300/CP4 試験における 960 mg 投与群 10 日目の $C_{max(0\text{-}5h)}$の 1367.50±374.30 ng/mL と比べて大きかった。

血漿中 M-I 濃度は、2 週 15.6570±15.4265 ng/mL、4 週 17.9985±13.8948 ng/mL、8 週 7.1600 ng/mL で、AJM300/CP4 試験における 960 mg 投与群 10 日目の $C_{max(0\text{-}5h)}$の 21.95±8.40 ng/mL と同程度であった。

血漿中 M-II 濃度は、2 週 173.9900±116.5747 ng/mL、4 週 167.0852±103.3339 ng/mL、8 週 150.0000 ng/mL で、AJM300/CP4 試験における 960 mg 投与群 10 日目の $C_{max(0\text{-}5h)}$の 111.15±16.75 ng/mL と同程度であった。

HCA2969 グルグロン酸抱合体血漿中濃度は、2 週 403.86±240.32 ng/mL、4 週 531.70±373.68 ng/mL であった。

2.7.6.13.2.6 安全性

初回投与期の安全性は、検証期及び全期間（検証期と継続期）ごとに評価した。また、AJM300を再投与した際の安全性は、初回投与期及び再投与期でAJM300が投与された期の数をAJM300投与回数と定義し、AJM300投与回数ごとに評価した。AJM300投与回数ごとの被験者数は、投与回数0回が59例、1回が121例、2回が40例、3回が16例及び4回が6例であった。投与回数3回以上は、例数が限られることから投与回数2回までを解析対象とした。AJM300投与回数0回は初回投与期のプラセボ群を示す。

（1） 有害事象

1） 有害事象の要約

① 初回投与期

検証期及び全期間（検証期と継続期）での有害事象の要約を表 2.7.6.13-22、表 2.7.6.13-23 に示した。

有害事象発現率は、検証期がプラセボ群37.3%（22/59例）、960 mg群42.5%（45/106例）、全期間（検証期と継続期）がプラセボ群39.0%（23/59例）、960 mg群48.1%（51/106例）であった。

治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率は、検証期がプラセボ群15.3%（9/59例）、960 mg群18.9%（20/106例）、全期間（検証期と継続期）がプラセボ群15.3%（9/59例）、960 mg群23.6%（25/106例）であった。

死亡例はいずれの投与期及び群でも認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象発現率は、検証期及び全期間（検証期と継続期）ともにプラセボ群0.0%（0/59例）、960 mg群0.9%（1/106例）であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、検証期がプラセボ群0.0%（0/59例）、960 mg群2.8%（3/106例）、全期間（検証期と継続期）がプラセボ群1.7%（1/59例）、960 mg群2.8%（3/106例）であった。

重度の有害事象発現率は、検証期及び全期間（検証期と継続期）ともにプラセボ群0.0%（0/59例）、960 mg群0.9%（1/106例）であった。重要な有害事象発現率は、検証期及び全期間（検証期と継続期）ともにプラセボ群0.0%（0/59例）、960 mg群0.9%（1/106例）であった。いずれの有害事象の発現率も投与期及び群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.13-22　有害事象の要約（初回投与期の検証期）

期	検証期	
投与群	プラセボ群	AJM300 960 mg 群
解析対象症例数	59	106
有害事象	22 (37.3)	45 (42.5)
治験薬との因果関係ありの有害事象	9 (15.3)	20 (18.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (0.9)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	3 (2.8)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (0.9)
重要な有害事象	0 (0.0)	1 (0.9)

例数（%）
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-1

表 2.7.6.13-23　有害事象の要約（初回投与期全期間）（追加解析）

投与群	プラセボ群	AJM300 960 mg 群
解析対象症例数	59	106
有害事象	23 (39.0)	51 (48.1)
治験薬との因果関係ありの有害事象	9 (15.3)	25 (23.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (0.9)
投与中止に至った有害事象	1 (1.7)	3 (2.8)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (0.9)
重要な有害事象	0 (0.0)	1 (0.9)

例数（%）
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-2

②　投与回数ごと

投与回数ごとの有害事象の要約を表 2.7.6.13-24 に示した。

投与回数ごとの有害事象発現率は、投与回数 0 回、1 回及び 2 回の順で、それぞれ 39.0%（23/59 例）、47.1%（57/121 例）及び 47.5%（19/40 例）、治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率は、同様の順で、15.3%（9/59 例）、24.8%（30/121 例）及び 30.0%（12/40 例）であった。死亡例はいずれの投与回数でも認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象、重度の有害事象及び重要な有害事象はいずれも投与回数 1 回のみにみられ、発現率はいずれも 0.8%（1/121 例）であった。投与中止に至った有害事象は、投与回数 0 回 1.7%（1/59 例）、1 回 3.3%（4/121 例）及び 2 回 0.0%（0/40 例）であった。いずれの有害事象の発現率も投与回数 1 回と 2 回で違いは認められなかった。

表 2.7.6.13-24　有害事象の要約（投与回数ごと）（追加解析）

AJM300 投与回数	0 回	1 回	2 回
解析対象症例数	59	121	40
有害事象	23 (39.0)	57 (47.1)	19 (47.5)
治験薬との因果関係ありの有害事象	9 (15.3)	30 (24.8)	12 (30.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (1.7)	4 (3.3)	0 (0.0)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
重要な有害事象	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

例数（%）
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-3

2） 因果関係別有害事象

① 初回投与期

検証期及び全期間（検証期と継続期）の有害事象を表 2.7.6.13-25、表 2.7.6.13-26 に、治験薬との因果関係ありの有害事象を表 2.7.6.13-27、表 2.7.6.13-28 に示した。

検証期でいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎〔プラセボ群 10.2%（6/59 例）、960 mg 群 8.5%（9/106 例）〕、上気道の炎症〔プラセボ群 6.8%（4/59 例）、960 mg 群 1.9%（2/106 例）〕であった。鼻咽頭炎の発現率は 960 mg 群で高かったが、プラセボ群と同程度であった。検証期でいずれかの群で 5%以上に発現した治験薬との因果関係ありの有害事象は認めなかった。

全期間（検証期と継続期）でいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎〔プラセボ群 11.9%（7/59 例）、960 mg 群 12.3%（13/106 例）〕、上気道の炎症〔プラセボ群 6.8%（4/59 例）、960 mg 群 3.8%（4/106 例）〕であった。鼻咽頭炎の発現率は 960 mg 群で高かったが、プラセボ群と同程度であった。全期間（検証期と継続期）でいずれかの群で 5%以上に発現した治験薬との因果関係ありの有害事象は認めなかった。

表 2.7.6.13-25　初回投与期検証期の有害事象

投与期	検証期	
投与群	プラセボ群	AJM300 960mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数（%）	22 (37.3)	45 (42.5)
感染症および寄生虫症	8 (13.6)	18 (17.0)
鼻咽頭炎	6 (10.2)	9 (8.5)
結膜炎	0	2 (1.9)
胃腸炎	0	2 (1.9)
インフルエンザ	0	2 (1.9)
毛包炎	0	1 (0.9)
麦粒腫	0	1 (0.9)
歯周炎	0	1 (0.9)
気道感染	0	1 (0.9)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.9)
蓄膿	1 (1.7)	0
歯肉炎	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.9)
食欲減退	0	1 (0.9)
高アミラーゼ血症	1 (1.7)	0
神経系障害	3 (5.1)	6 (5.7)
頭痛	2 (3.4)	2 (1.9)
末梢性ニューロパチー	0	2 (1.9)
ジスキネジア	0	1 (0.9)
片頭痛	0	1 (0.9)
視神経脊髄炎	0	1 (0.9)
体位性めまい	1 (1.7)	0
眼障害	2 (3.4)	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.7)	0
眼瞼浮腫	1 (1.7)	0
心臓障害	1 (1.7)	0
頻脈	1 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.5)	3 (2.8)
上気道の炎症	4 (6.8)	2 (1.9)
鼻出血	0	1 (0.9)
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.9)
口腔咽頭痛	1 (1.7)	0
胃腸障害	3 (5.1)	11 (10.4)
齲歯	0	3 (2.8)
悪心	1 (1.7)	3 (2.8)
口唇炎	0	1 (0.9)
排便回数増加	0	1 (0.9)
胃炎	0	1 (0.9)
痔核	0	1 (0.9)
歯痛	0	1 (0.9)
嘔吐	0	1 (0.9)
血栓性痔核	1 (1.7)	0
口内炎	1 (1.7)	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-4

表 2.7.6.13-25　初回投与期検証期の有害事象（続き）

投与期	検証期	
投与群	プラセボ群	AJM300 960mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数（%）	22 (37.3)	45 (42.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)	1 (0.9)
発疹	1 (1.7)	1 (0.9)
寒冷蕁麻疹	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	3 (2.8)
関節痛	0	1 (0.9)
四肢痛	0	1 (0.9)
腱鞘炎	0	1 (0.9)
筋骨格痛	1 (1.7)	0
腎および尿路障害	1 (1.7)	1 (0.9)
尿路結石	0	1 (0.9)
尿管結石	1 (1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	4 (3.8)
疲労	0	1 (0.9)
異常感	0	1 (0.9)
倦怠感	1 (1.7)	1 (0.9)
発熱	0	1 (0.9)
腋窩痛	0	1 (0.9)
浮腫	1 (1.7)	0
臨床検査	3 (5.1)	9 (8.5)
白血球数増加	0	3 (2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	2 (1.9)
C-反応性蛋白増加	2 (3.4)	2 (1.9)
尿中蛋白陽性	0	2 (1.9)
アミラーゼ増加	0	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.9)
JC ウイルス検査陽性	0	1 (0.9)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-4

表 2.7.6.13-26　初回投与期全期間（検証期と継続期）の有害事象（追加解析）

投与群	プラセボ群	AJM300 960mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数（%）	23 (39.0)	51 (48.1)
感染症および寄生虫症	10 (16.9)	25 (23.6)
鼻咽頭炎	7 (11.9)	13 (12.3)
インフルエンザ	0	3 (2.8)
結膜炎	0	2 (1.9)
胃腸炎	1 (1.7)	2 (1.9)
毛包炎	0	1 (0.9)
歯肉炎	2 (3.4)	1 (0.9)
麦粒腫	0	1 (0.9)
中耳炎	0	1 (0.9)
歯周炎	0	1 (0.9)
咽頭炎	0	1 (0.9)
気道感染	0	1 (0.9)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.9)
蓄膿	1 (1.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.9)
食欲減退	0	1 (0.9)
高アミラーゼ血症	1 (1.7)	0
神経系障害	3 (5.1)	6 (5.7)
頭痛	2 (3.4)	2 (1.9)
末梢性ニューロパチー	0	2 (1.9)
ジスキネジア	0	1 (0.9)
感覚鈍麻	0	1 (0.9)
片頭痛	0	1 (0.9)
視神経脊髄炎	0	1 (0.9)
体位性めまい	1 (1.7)	0
眼障害	3 (5.1)	0
白内障	1 (1.7)	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.7)	0
眼瞼浮腫	1 (1.7)	0
心臓障害	1 (1.7)	0
頻脈	1 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.5)	5 (4.7)
上気道の炎症	4 (6.8)	4 (3.8)
喘息	0	1 (0.9)
鼻出血	0	1 (0.9)
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.9)
喉頭不快感	1 (1.7)	0
口腔咽頭痛	1 (1.7)	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-5

表 2.7.6.13-26　初回投与期全期間（検証期と継続期）の有害事象（追加解析）（続き）

投与群	プラセボ群	AJM300 960mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数（%）	23 (39.0)	51 (48.1)
胃腸障害	4 (6.8)	13 (12.3)
齲歯	0	3 (2.8)
悪心	1 (1.7)	3 (2.8)
口唇炎	0	1 (0.9)
下痢	0	1 (0.9)
排便回数増加	0	1 (0.9)
胃炎	0	1 (0.9)
痔核	0	1 (0.9)
肛門周囲痛	0	1 (0.9)
直腸炎	0	1 (0.9)
歯痛	0	1 (0.9)
嘔吐	0	1 (0.9)
潰瘍性大腸炎	1 (1.7)	0
血栓性痔核	1 (1.7)	0
口内炎	1 (1.7)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.9)
肝機能異常	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)	1 (0.9)
発疹	1 (1.7)	1 (0.9)
寒冷蕁麻疹	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	4 (3.8)
関節痛	0	1 (0.9)
四肢痛	0	1 (0.9)
腱鞘炎	0	1 (0.9)
腱痛	0	1 (0.9)
背部痛	1 (1.7)	0
筋骨格痛	1 (1.7)	0
腎および尿路障害	1 (1.7)	1 (0.9)
尿路結石	0	1 (0.9)
尿管結石	1 (1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	4 (3.8)
疲労	0	1 (0.9)
異常感	0	1 (0.9)
倦怠感	1 (1.7)	1 (0.9)
発熱	0	1 (0.9)
腋窩痛	0	1 (0.9)
浮腫	1 (1.7)	0
臨床検査	3 (5.1)	9 (8.5)
白血球数増加	0	3 (2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	2 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.9)
C-反応性蛋白増加	2 (3.4)	2 (1.9)
尿中蛋白陽性	0	2 (1.9)
アミラーゼ増加	0	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.9)
JC ウイルス検査陽性	0	1 (0.9)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-5

表 2.7.6.13-27　初回投与期検証期の治験薬との因果関係ありの有害事象

投与期	検証期	
投与群	プラセボ群	AJM300 960mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数（%）	9 (15.3)	20 (18.9)
感染症および寄生虫症	4 (6.8)	4 (3.8)
鼻咽頭炎	2 (3.4)	3 (2.8)
インフルエンザ	0	1 (0.9)
歯周炎	0	1 (0.9)
蓄膿	1 (1.7)	0
歯肉炎	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.9)
食欲減退	0	1 (0.9)
高アミラーゼ血症	1 (1.7)	0
神経系障害	2 (3.4)	4 (3.8)
ジスキネジア	0	1 (0.9)
頭痛	2 (3.4)	1 (0.9)
片頭痛	0	1 (0.9)
視神経脊髄炎	0	1 (0.9)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9)
鼻出血	0	1 (0.9)
上気道の炎症	0	1 (0.9)
胃腸障害	1 (1.7)	5 (4.7)
悪心	1 (1.7)	3 (2.8)
口唇炎	0	1 (0.9)
排便回数増加	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0
発疹	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9)
関節痛	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	3 (2.8)
異常感	0	1 (0.9)
倦怠感	0	1 (0.9)
発熱	0	1 (0.9)
腋窩痛	0	1 (0.9)
浮腫	1 (1.7)	0
臨床検査	0	6 (5.7)
白血球数増加	0	3 (2.8)
尿中蛋白陽性	0	2 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.9)
C-反応性蛋白増加	0	1 (0.9)
JC ウイルス検査陽性	0	1 (0.9)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-6

表 2.7.6.13-28　初回投与期全期間（検証期と継続期）の治験薬との因果関係ありの有害事象（追加解析）

投与群	プラセボ群	AJM300 960mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数（%）	9 (15.3)	25 (23.6)
感染症および寄生虫症	4 (6.8)	6 (5.7)
鼻咽頭炎	2 (3.4)	4 (3.8)
インフルエンザ	0	1 (0.9)
歯周炎	0	1 (0.9)
咽頭炎	0	1 (0.9)
蓄膿	1 (1.7)	0
歯肉炎	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.9)
食欲減退	0	1 (0.9)
高アミラーゼ血症	1 (1.7)	0
神経系障害	2 (3.4)	5 (4.7)
ジスキネジア	0	1 (0.9)
頭痛	2 (3.4)	1 (0.9)
感覚鈍麻	0	1 (0.9)
片頭痛	0	1 (0.9)
視神経脊髄炎	0	1 (0.9)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.9)
上気道の炎症	0	2 (1.9)
鼻出血	0	1 (0.9)
胃腸障害	2 (3.4)	5 (4.7)
悪心	1 (1.7)	3 (2.8)
口唇炎	0	1 (0.9)
排便回数増加	0	1 (0.9)
潰瘍性大腸炎	1 (1.7)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.9)
肝機能異常	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0
発疹	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.9)
関節痛	0	1 (0.9)
腱痛	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	3 (2.8)
異常感	0	1 (0.9)
倦怠感	0	1 (0.9)
発熱	0	1 (0.9)
腋窩痛	0	1 (0.9)
浮腫	1 (1.7)	0
臨床検査	0	6 (5.7)
白血球数増加	0	3 (2.8)
尿中蛋白陽性	0	2 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.9)
C-反応性蛋白増加	0	1 (0.9)
JC ウイルス検査陽性	0	1 (0.9)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-7

② 投与回数ごと

投与回数ごとの有害事象及び治験薬との因果関係ありの有害事象を表 2.7.6.13-29、表 2.7.6.13-30 に示した。

いずれかの投与回数で 5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎〔投与回数 0 回 11.9%（7/59 例）、投与回数 1 回 13.2%（16/121 例）、投与回数 2 回 12.5%（5/40 例）〕、上気道の炎症〔投与回数 0 回 6.8%（4/59 例）、投与回数 1 回 4.1%（5/121 例）、投与回数 2 回 2.5%（1/40 例）〕であった。いずれの有害事象の発現率も投与回数 1 回と 2 回で大きな違いはなかった。

いずれかの投与回数で 5%以上発現した治験薬との因果関係ありの有害事象は、鼻咽頭炎〔投与回数 0 回 3.4%（2/59 例）、投与回数 1 回 4.1%（5/121 例）、投与回数 2 回 7.5%（3/40 例）〕であり、その発現率は投与回数 1 回と 2 回で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.13-29 投与回数ごとの有害事象

AJM300 投与回数	0 回	1 回	2 回
解析対象症例数	59	121	40
全発現例数（%）	23 (39.0)	57 (47.1)	19 (47.5)
感染症および寄生虫症	10 (16.9)	28 (23.1)	10 (25.0)
鼻咽頭炎	7 (11.9)	16 (13.2)	5 (12.5)
胃腸炎	1 (1.7)	3 (2.5)	0
インフルエンザ	0	3 (2.5)	1 (2.5)
結膜炎	0	2 (1.7)	0
急性扁桃炎	0	1 (0.8)	0
毛包炎	0	1 (0.8)	0
歯肉炎	2 (3.4)	1 (0.8)	0
麦粒腫	0	1 (0.8)	0
中耳炎	0	1 (0.8)	0
歯周炎	0	1 (0.8)	0
咽頭炎	0	1 (0.8)	0
扁桃炎	0	1 (0.8)	1 (2.5)
上気道感染	0	1 (0.8)	0
尿路感染	0	1 (0.8)	0
気道感染	0	1 (0.8)	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.8)	0
蓄膿	1 (1.7)	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (2.5)
鼻炎	0	0	1 (2.5)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.5)
マイコプラズマ感染	0	0	1 (2.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.8)	1 (2.5)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.8)	0
貧血	0	0	1 (2.5)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.8)	0
食欲減退	0	1 (0.8)	0
高アミラーゼ血症	1 (1.7)	0	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）T140602-02-02

表 2.7.6.13-29　投与回数ごとの有害事象（続き）

AJM300 投与回数	0 回	1 回	2 回
解析対象症例数	59	121	40
全発現例数（%）	23 (39.0)	57 (47.1)	19 (47.5)
神経系障害	3 (5.1)	6 (5.0)	1 (2.5)
頭痛	2 (3.4)	2 (1.7)	1 (2.5)
末梢性ニューロパチー	0	2 (1.7)	0
ジスキネジア	0	1 (0.8)	0
感覚鈍麻	0	1 (0.8)	0
片頭痛	0	1 (0.8)	0
視神経脊髄炎	0	1 (0.8)	0
体位性めまい	1 (1.7)	0	0
眼障害	3 (5.1)	0	0
白内障	1 (1.7)	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.7)	0	0
眼瞼浮腫	1 (1.7)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.8)	0
回転性めまい	0	1 (0.8)	0
心臓障害	1 (1.7)	0	0
頻脈	1 (1.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.5)	6 (5.0)	2 (5.0)
上気道の炎症	4 (6.8)	5 (4.1)	1 (2.5)
喘息	0	1 (0.8)	1 (2.5)
鼻出血	0	1 (0.8)	0
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.8)	0
喉頭不快感	1 (1.7)	0	0
口腔咽頭痛	1 (1.7)	0	0
胃腸障害	4 (6.8)	16 (13.2)	4 (10.0)
悪心	1 (1.7)	5 (4.1)	1 (2.5)
齲歯	0	3 (2.5)	0
嘔吐	0	2 (1.7)	1 (2.5)
口唇炎	0	1 (0.8)	0
下痢	0	1 (0.8)	0
排便回数増加	0	1 (0.8)	0
胃炎	0	1 (0.8)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.8)	0
痔核	0	1 (0.8)	0
肛門周囲痛	0	1 (0.8)	0
直腸炎	0	1 (0.8)	0
歯痛	0	1 (0.8)	0
腹部不快感	0	0	1 (2.5)
腹痛	0	0	1 (2.5)
潰瘍性大腸炎	1 (1.7)	0	0
血栓性痔核	1 (1.7)	0	0
口内炎	1 (1.7)	0	0
肝胆道系障害	0	2 (1.7)	0
肝機能異常	0	2 (1.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)	2 (1.7)	0
紅斑	0	1 (0.8)	0
発疹	1 (1.7)	1 (0.8)	0
寒冷蕁麻疹	1 (1.7)	0	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）T140602-02-02

表 2.7.6.13-29　投与回数ごとの有害事象（続き）

AJM300 投与回数	0 回	1 回	2 回
解析対象症例数	59	121	40
全発現例数（%）	23 (39.0)	57 (47.1)	19 (47.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	5 (4.1)	2 (5.0)
関節痛	0	1 (0.8)	1 (2.5)
四肢痛	0	1 (0.8)	0
腱鞘炎	0	1 (0.8)	0
椎間板突出	0	1 (0.8)	0
腱痛	0	1 (0.8)	0
背部痛	1 (1.7)	0	0
筋骨格痛	1 (1.7)	0	1 (2.5)
筋肉痛	0	0	1 (2.5)
腎および尿路障害	1 (1.7)	1 (0.8)	0
尿路結石	0	1 (0.8)	0
尿管結石	1 (1.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	4 (3.3)	0
疲労	0	1 (0.8)	0
異常感	0	1 (0.8)	0
倦怠感	1 (1.7)	1 (0.8)	0
発熱	0	1 (0.8)	0
腋窩痛	0	1 (0.8)	0
浮腫	1 (1.7)	0	0
臨床検査	3 (5.1)	9 (7.4)	2 (5.0)
白血球数増加	0	3 (2.5)	1 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	2 (1.7)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.7)	0
C-反応性蛋白増加	2 (3.4)	2 (1.7)	0
尿中蛋白陽性	0	2 (1.7)	1 (2.5)
アミラーゼ増加	0	1 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.8)	0
JC ウイルス検査陽性	0	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)	0
挫傷	0	1 (0.8)	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）T140602-02-02

表 2.7.6.13-30　投与回数ごとの有害事象及び治験薬との因果関係ありの有害事象

AJM300 投与回数	0 回	1 回	2 回
解析対象症例数	59	121	40
全発現例数（%）	9 (15.3)	30 (24.8)	12 (30.0)
感染症および寄生虫症	4 (6.8)	8 (6.6)	6 (15.0)
鼻咽頭炎	2 (3.4)	5 (4.1)	3 (7.5)
胃腸炎	0	1 (0.8)	0
インフルエンザ	0	1 (0.8)	0
歯周炎	0	1 (0.8)	0
咽頭炎	0	1 (0.8)	0
扁桃炎	0	1 (0.8)	0
上気道感染	0	1 (0.8)	0
蓄膿	1 (1.7)	0	0
歯肉炎	1 (1.7)	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (2.5)
鼻炎	0	0	1 (2.5)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.5)
マイコプラズマ感染	0	0	1 (2.5)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.8)	0
食欲減退	0	1 (0.8)	0
高アミラーゼ血症	1 (1.7)	0	0
神経系障害	2 (3.4)	5 (4.1)	1 (2.5)
ジスキネジア	0	1 (0.8)	0
頭痛	2 (3.4)	1 (0.8)	1 (2.5)
感覚鈍麻	0	1 (0.8)	0
片頭痛	0	1 (0.8)	0
視神経脊髄炎	0	1 (0.8)	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (2.5)	0
上気道の炎症	0	3 (2.5)	0
鼻出血	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	2 (3.4)	8 (6.6)	3 (7.5)
悪心	1 (1.7)	5 (4.1)	1 (2.5)
口唇炎	0	1 (0.8)	0
排便回数増加	0	1 (0.8)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.8)	0
嘔吐	0	1 (0.8)	1 (2.5)
腹部不快感	0	0	1 (2.5)
潰瘍性大腸炎	1 (1.7)	0	0
肝胆道系障害	0	2 (1.7)	0
肝機能異常	0	2 (1.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0	0
発疹	1 (1.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.7)	1 (2.5)
関節痛	0	1 (0.8)	1 (2.5)
腱痛	0	1 (0.8)	0
筋肉痛	0	0	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	3 (2.5)	0
異常感	0	1 (0.8)	0
倦怠感	0	1 (0.8)	0
発熱	0	1 (0.8)	0
腋窩痛	0	1 (0.8)	0
浮腫	1 (1.7)	0	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）T140602-02-01

表 2.7.6.13-30　投与回数ごとの有害事象及び治験薬との因果関係ありの有害事象（続き）

AJM300 投与回数	0 回	1 回	2 回
解析対象症例数	59	121	40
全発現例数（%）	9 (15.3)	30 (24.8)	12 (30.0)
臨床検査	0	6 (5.0)	2 (5.0)
白血球数増加	0	3 (2.5)	1 (2.5)
尿中蛋白陽性	0	2 (1.7)	1 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.8)	0
C-反応性蛋白増加	0	1 (0.8)	0
JC ウイルス検査陽性	0	1 (0.8)	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）T140602-02-01

3)　有害事象の器官別大分類

①　初回投与期

検証期及び全期間（検証期と継続期）での有害事象の器官別大分類を表 2.7.6.13-31、表 2.7.6.13-32 に、治験薬との因果関係ありの有害事象の器官別大分類を表 2.7.6.13-33、表 2.7.6.13-34 に示した。

検証期でのいずれかの群で 10%以上に有害事象が発現した SOC は、感染症および寄生虫症〔プラセボ群 13.6%（8/59 例）、960 mg 群 17.0%（18/106 例）〕、胃腸障害〔プラセボ群 5.1%（3/59 例）、960 mg 群 10.4%（11/106 例）〕であった。胃腸障害の発現率は 960 mg 群がプラセボ群と比較して高かった。胃腸障害に分類される有害事象のうち、齲歯〔プラセボ群 0.0%（0/59 例）、960 mg 群 2.8%（3/106 例）〕及び悪心〔プラセボ群 1.7%（1/59 例）、960 mg 群 2.8%（3/106 例）〕が 960 mg 群で 3 例に認められた以外に、口唇炎、排便回数増加、胃炎、痔核、歯痛及び嘔吐が 960 mg 群のみでそれぞれ 1 例に認められた（表 2.7.6.13-25）。このように 960 mg 群でそれぞれ 1 例のみに認められた有害事象が複数発現したことが胃腸障害の発現率がプラセボ群と比較して 960 mg 群で高い原因と考えられた。

全期間（検証期と継続期）でのいずれかの群で 10%以上に有害事象が発現した SOC は、感染症および寄生虫症〔プラセボ群 16.9%（10/59 例）、960 mg 群 23.6%（25/106 例）〕、胃腸障害〔プラセボ群 6.8%（4/59 例）、960 mg 群 12.3%（13/106 例）〕であった。胃腸障害の発現率は 960 mg 群がプラセボ群と比較して高かった。胃腸障害の発現率がプラセボ群と比較して 960 mg 群で高い原因は検証期のそれと同様と考えられた。

検証期でのいずれかの群で 5%以上の治験薬との因果関係ありの有害事象が発現した SOC は、感染症および寄生虫症〔プラセボ群 6.8%（4/59 例）、960 mg 群 3.8%（4/106 例）〕、臨床検査〔プラセボ群 0.0%（0/59 例）、960 mg 群 5.7%（6/106 例）〕であった。臨床検査の発現率は 960 mg 群がプラセボ群と比較して高かった。臨床検査に分類される治験薬との因果関係ありの有害事象のうち、白血球数増加〔960 mg 群 2.8%（3/106 例）〕、尿中蛋白陽性〔960 mg 群 1.9%（2/106 例）〕、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、血中乳酸脱水素酵素増加、C－反応性蛋白増加及び JC ウイルス検査陽性〔いずれも 960 mg 群 0.9%（1/106 例）〕が 960 mg 群のみに認められた（表 2.7.6.13-27）。このように複数の治験薬との因果関係ありの有害事象が 960 mg 群に認められたことが臨床検査の発現率がプラセボ群と

比較して 960 mg 群で高い原因と考えられた。なお、白血球数増加は AJM300 の作用機序に由来するものと考えられた。

全期間（検証期と継続期）でのいずれかの群で 5%以上の治験薬との因果関係ありの有害事象が発現した SOC は、感染症および寄生虫症〔プラセボ群 6.8%（4/59 例）、960 mg 群 5.7%（6/106 例）〕、臨床検査〔プラセボ群 0.0%（0/59 例）、960 mg 群 5.7%（6/106 例）〕であった。臨床検査の発現率は 960 mg 群がプラセボ群と比較して高かった。臨床検査の発現率がプラセボ群と比較して 960 mg 群で高い原因は検証期のそれと同様と考えられた。

表 2.7.6.13-31　初回投与期検証期での有害事象の器官別大分類

投与群	プラセボ群	AJM300 960mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数（%）	22 (37.3)	45 (42.5)
感染症および寄生虫症	8 (13.6)	18 (17.0)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.9)
神経系障害	3 (5.1)	6 (5.7)
眼障害	2 (3.4)	0
心臓障害	1 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.5)	3 (2.8)
胃腸障害	3 (5.1)	11 (10.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	3 (2.8)
腎および尿路障害	1 (1.7)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	4 (3.8)
臨床検査	3 (5.1)	9 (8.5)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-12

表 2.7.6.13-32　初回投与期全期間（検証期と継続期）での有害事象の器官別大分類（追加解析）

投与群	プラセボ群	AJM300 960mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数（%）	23 (39.0)	51 (48.1)
感染症および寄生虫症	10 (16.9)	25 (23.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.9)
神経系障害	3 (5.1)	6 (5.7)
眼障害	3 (5.1)	0
心臓障害	1 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.5)	5 (4.7)
胃腸障害	4 (6.8)	13 (12.3)
肝胆道系障害	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	4 (3.8)
腎および尿路障害	1 (1.7)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	4 (3.8)
臨床検査	3 (5.1)	9 (8.5)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-13

表 2.7.6.13-33　初回投与期検証期での治験薬との因果関係ありの有害事象の器官別大分類

投与群	プラセボ群	AJM300 960mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数（%）	9 (15.3)	20 (18.9)
感染症および寄生虫症	4 (6.8)	4 (3.8)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.9)
神経系障害	2 (3.4)	4 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9)
胃腸障害	1 (1.7)	5 (4.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	3 (2.8)
臨床検査	0	6 (5.7)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-14

表 2.7.6.13-34　初回投与期全期間（検証期と継続期）での治験薬との因果関係ありの有害事象の器官別大分類（追加解析）

投与群	プラセボ群	AJM300 960mg 群
解析対象症例数	59	106
全発現例数（%）	9 (15.3)	25 (23.6)
感染症および寄生虫症	4 (6.8)	6 (5.7)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.9)
神経系障害	2 (3.4)	5 (4.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.9)
胃腸障害	2 (3.4)	5 (4.7)
肝胆道系障害	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	3 (2.8)
臨床検査	0	6 (5.7)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-15

②　投与回数ごと

投与回数ごとの有害事象の器官別大分類を表 2.7.6.13-35 に、治験薬との因果関係ありの有害事象の器官別大分類を表 2.7.6.13-36 に示した。

いずれかの投与回数で 10%以上に有害事象が発現した SOC は、感染症および寄生虫症〔投与回数 0 回 16.9%（10/59 例）、投与回数 1 回 23.1%（28/121 例）、投与回数 2 回 25.0%（10/40 例）〕、胃腸障害〔投与回数 0 回 6.8%（4/59 例）、投与回数 1 回 13.2%（16/121 例）、投与回数 2 回 10.0%（4/40 例）〕であった。感染症および寄生虫症、胃腸障害の発現率は投与回数 1 回と 2 回で大きな違いはなかった。

いずれかの投与回数で 5%以上に治験薬との因果関係ありの有害事象が発現した SOC は、感染症および寄生虫症〔投与回数 0 回 6.8%（4/59 例）、投与回数 1 回 6.6%（8/121 例）、投与回数 2 回 15.0%（6/40 例）〕、胃腸障害〔投与回数 0 回 3.4%（2/59 例）、投与回数 1 回 6.6%（8/121 例）、投与回数 2 回 7.5%（3/40 例）〕、臨床検査〔投与回数 0 回 0.0%（0/59 例）、投与回数 1 回 5.0%（6/121 例）、投与回数 2 回 5.0%（2/40 例）〕であった。感染症および寄生虫症の発現率

は投与回数 2 回が投与回数 1 回より高かったが、胃腸障害及び臨床検査の発現率は投与回数 1 回と 2 回で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.13-35　投与回数ごとの有害事象の器官別大分類（追加解析）

AJM300 投与回数	0 回	1 回	2 回
解析対象症例数	59	121	40
全発現例数（%）	23 (39.0)	57 (47.1)	19 (47.5)
感染症および寄生虫症	10 (16.9)	28 (23.1)	10 (25.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.8)	1 (2.5)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.8)	0
神経系障害	3 (5.1)	6 (5.0)	1 (2.5)
眼障害	3 (5.1)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.8)	0
心臓障害	1 (1.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.5)	6 (5.0)	2 (5.0)
胃腸障害	4 (6.8)	16 (13.2)	4 (10.0)
肝胆道系障害	0	2 (1.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)	2 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	5 (4.1)	2 (5.0)
腎および尿路障害	1 (1.7)	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	4 (3.3)	0
臨床検査	3 (5.1)	9 (7.4)	2 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-16

表 2.7.6.13-36　投与回数ごとの治験薬との因果関係ありの有害事象の器官別大分類（追加解析）

AJM300 投与回数	0 回	1 回	2 回
解析対象症例数	59	121	40
全発現例数（%）	9 (15.3)	30 (24.8)	12 (30.0)
感染症および寄生虫症	4 (6.8)	8 (6.6)	6 (15.0)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	1 (0.8)	0
神経系障害	2 (3.4)	5 (4.1)	1 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (2.5)	0
胃腸障害	2 (3.4)	8 (6.6)	3 (7.5)
肝胆道系障害	0	2 (1.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.7)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	3 (2.5)	0
臨床検査	0	6 (5.0)	2 (5.0)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.17.1
Source：AJM300/CT2 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-17

4）　程度別有害事象

①　初回投与期

検証期での重度の有害事象は、プラセボ群では認められず、960 mg 群では視神経脊髄炎 0.9%（1/106 例）で、治験薬との因果関係ありと判断された。中等度の有害事象はプラセボ群では悪心及び尿管結石が各 1.7%（1/59 例）、960 mg 群では鼻咽頭炎、インフルエンザ、毛包炎、悪心、

痔核及び歯痛が各 0.9%（1/106 例）で、プラセボ群の悪心、960 mg 群の鼻咽頭炎、インフルエンザ及び悪心は治験薬との因果関係ありと判断された。有害事象の程度はほとんどが軽度であった。

全期間（検証期と継続期）での重度の有害事象は、検証期と同じであった。中等度の有害事象は、検証期で認められた有害事象以外では、プラセボ群で治験薬との因果関係ありと判断された潰瘍性大腸炎 1.7%（1/59 例）が認められ、960 mg 群では認められなかった。有害事象の程度はほとんどが軽度であった。

②　投与回数ごと

投与回数ごとの重度の有害事象は、投与回数 0 回及び投与回数 2 回では認められず、投与回数 1 回では視神経脊髄炎 0.8%（1/121 例）で、治験薬との因果関係ありと判断された。中等度の有害事象は、投与回数 0 回では悪心、潰瘍性大腸炎及び尿管結石が各 1.7%（1/59 例）、投与回数 1 回では鼻咽頭炎、胃腸炎、インフルエンザ、毛包炎、扁桃炎、尿路感染、悪心、痔核、歯痛及び椎間板突出が各 0.8%（1/121 例）、投与回数 2 回ではインフルエンザ、喘息及び関節痛が各 2.5%（1/40 例）であった。中等度の有害事象のうち、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、投与回数 0 回の悪心及び潰瘍性大腸炎、投与回数 1 回の鼻咽頭炎、インフルエンザ、扁桃炎及び悪心、投与回数 2 回の関節痛であった。有害事象の程度はほとんどが軽度であった。

5）　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.13-37 に示した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は初回投与期検証期のみで 960 mg 群 0.9%（1/106 例）に認められた。重篤な有害事象は視神経脊髄炎 1 例で、治験薬との因果関係ありと判定された。転帰は、追跡調査により回復が確認された。

表 2.7.6.13-37　重篤な有害事象の一覧

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名 (PT)	発現までの日数 1)（日）	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰
960 mg	[redacted]	女性	4[redacted]	視神経脊髄炎	2	重度	RELATED	中止	回復

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

重篤な有害事象の詳細について、以下に記載した。

被験者識別コード：[redacted]
事象名：視神経脊髄炎（症例報告書の記載：視神経脊髄炎スペクトラム疾患の悪化）
重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
投与群：960 mg 群
治験薬との因果関係：否定できない
性別・年齢：女・4[redacted]歳
合併症：急性腰痛症、排尿障害
既往症：右視神経炎、左視神経炎、下肢痛・しびれ（原因不明）
投与期間：20[redacted] 年[redacted]月 7 日～20[redacted] 年[redacted] 月 8 日
発現日：20[redacted] 年[redacted]月 8 日（2 日目）

転帰日：20[redacted] 年[redacted]月 26 日（81 日目）回復

有害事象発現時の併用薬剤：アサコール錠、ミヤ BM 細粒、メコバラミン錠

治験担当医師のコメント：

＜発現した有害事象＞

過去に繰り返し視神経炎を発症していたこと、ステロイド製剤への反応性、また今回の病勢極期における MRI 等の検査所見から考えるに、当該被験者は背景病態として視神経脊髄炎スペクトラム疾患（Neuromyelitis optica spectrum disorder　以下、NMO-SD）を有していたものと考える。本治験開始直前に「急性腰痛症」と判断された腰痛発作、またリンラキサーによる副作用と判断された「排尿障害」についても、治験薬投与前後の経過を踏まえて振り返ると NMO-SD に起因する症状であった可能性が高い。

今回みられた一連の事象は、NMO-SD の疾患活動性が何らかの原因により亢進したことで生じたものと考える。

＜治験薬との因果関係＞

本事象により入院となったため、重篤な有害事象と判断した。

本事象は治験薬僅か 2 回の投与後に症状がでているが、治験薬と有害事象との因果関係を否定できるエビデンスに乏しい。即ち、（1）事象発現までの時間的経過、（2）投与中止で消失、（3）併用治療など他に説明できる原因がないことから、治験薬との因果関係を否定できない。

＜PML の可能性＞

PML の可能性については、6/9 の診察において中枢神経系の障害を示唆する神経学的所見が認められたものの、治験薬に先行して免疫抑制剤等の PML 発症リスクを増大させる薬剤は使用しておらず、また治験薬わずか 2 度の投与後の症状であり、薬剤性の PML としては余りに急激な症状発現であることから、PML の可能性は低いと判断した。

さらに病勢の極期である 6/10 に撮影した MRI では、病変は脊髄前後角、大脳基底核及び皮質など灰白質にも認められており、PML の特徴である白質を主とした病変分布とは合致しないことから、PML は否定的であると判断した。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

本症例は、治験責任医師により、繰り返す視神経炎、急性腰痛症、排尿障害等の症状から、治験開始以前より有していたと考えられる視神経脊髄炎スペクトラム疾患の悪化と判断された。

排尿障害の訴えは治験薬投与開始前にあり、今回の症状悪化は治験薬投与前より始まっていた可能性もあるが、筋力低下等の症状は治験薬投与開始の翌日に発現し、中止後回復していることから治験薬との関連性も否定できない。

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
20[redacted]/25	ぎっくり腰（急性腰痛症）発現。リンラキサーを処方。
20[redacted]/31	AJM300 治験参加同意取得。スクリーニング検査施行。
20[redacted]/2	排尿障害の訴えあり。リンラキサーによる副作用と判断した。リンラキサー服薬中止。
1日目※	Visit2 来院。登録。治験薬ランダム化割付。治験薬処方。
1日目※	治験薬 14:00（初回）、20:00（2 回目）に内服。
2日目※	朝から倦怠感強く、起き上がりづらい、力が入りにくい感じ出現。治験薬は 8：00（3 回目）に内服。昼頃より倦怠感、筋力低下（下肢優位）増強。体の震え出現。立ち上がるのもやっととなり、トイレに這って行く状態であった。嘔気、嘔吐ないが、飲食出来ず。治験薬は昼からスキップした。
3日目※	規定外受診。症状改善傾向、杖歩行で来院。 神経症状あり神経内科併診。上下肢近位筋優位の筋力低下、上肢遠位部に感覚障害、振戦あり。緊急 MRI で精査の運びとなる。
4日目※	脳頚部造影 MRI 実施。C3—C6 に長頚髄病変あり。水平断では前角、後角、灰白交連部が高信号。脳幹～大脳皮質に T1 low T2 high FLAIR high の病変が散在。皮質にも病変あり。
7日目※	中止時来院。精査治療目的入院となる。6/10 の外来と比べ症状は非常に改善。握力低下、文字を書く際の違和感は残る。
8日目※	腰椎穿刺施行。初圧 16 cm、無色透明、浮遊物なし。
9日目※	筋力低下、ボールペン書き、微細な運動については回復と判断されるが、上位 Th level での感覚閾値の低下、排尿障害持続。神経内科にて、ステロイド反応性や視神経脊髄炎関連疾患が疑われるが、断定的根拠がないとのこと。
14~16日目※	ステロイドパルス施行。（ソル・メルコート 1000 mg／日：3 日間）
16日目※	ステロイドパルス施行から排尿障害、感覚障害は改善傾向。後療法として経口ステロイド 20 mg／日を実施。
22日目※	脳頚椎造影 MRI 実施。病変は軽快傾向。
23日目※	外来フォロー可能となり退院となる
46日目※	上下肢のしびれ感は継続しているも軽快。経口ステロイド 17.5 mg／日へ減量
81日目※	PSL 漸減するも神経巣症状の再増悪無く経過し、一貫して改善傾向。自覚的な異常感覚は消退。
120日目※	異常感覚等、出現なし。脳頚椎造影 MRI 実施。残存病変あるものの、全体的に改善傾向。

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、「中枢性の神経症状」を重要な有害事象として定義した。

本治験で認められた重要な有害事象は、初回投与期検証期に 960 mg 群 0.9%（1/106 例）で認められ、重篤な有害事象とされた視神経脊髄炎 1 例のみであった。詳細は 5）重篤な有害事象に記載した。

各投与期後の非投与期を含めて、本治験で PML は認められなかった。

7） 投与中止に至った有害事象

① 初回投与期

検証期及び全期間（検証期と継続期）での投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.13-38、表 2.7.6.13-39 に示した。

検証期での投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 0.0%（0/59 例）、960 mg 群 2.8%（3/106 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は、960 mg 群で視神経脊髄炎、悪心及び関節痛がそれぞれ 0.9%（1/106 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係ありと判定された。

全期間（検証期と継続期）での投与中止に至った有害事象は、検証期で認められた有害事象以外では、プラセボ群で潰瘍性大腸炎 1.7%（1/59 例）で、960 mg 群では認められなかった。

※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。