「EA ファーマ社」

潰瘍性大腸炎は寛解と再燃を繰り返す疾患であることや、本剤休薬後も症状の悪化は改善していないことを踏まえ、企業としても治験責任医師の考察の通り、原疾患の悪化と治験薬との関連性はなしと判断する。

「キッセイ社」

報告医師は、本事象の重篤性を「重篤」、AJM300 との因果関係を「関連なし」と評価している。また、血便、下痢の増加や下痢の随伴症状より、原疾患の悪化と考えるのが合理的であり、治験薬との因果関係はないと考えると報告している。当社は、本疾患は再発や悪化を繰り返すことがあること、及び報告医師の意見を参考に、本疾患と AJM300 の因果関係は「関連なし」と評価する。

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
20[redacted]/[redacted]/2	AJM300 試験の同意取得　観察期開始（Visit 1）。
20[redacted]/[redacted]/9	（Visit 2）仮登録　プラセボ錠服用開始　排便スコア 3、血便スコア 2、直近 3 日間の平均排便回数 8.6 回。
1日目※	（Visit 3)本登録　AJM300/又はプラセボ錠服用開始　排便スコア 3、血便スコア 1、直近 3 日間の平均排便回数 11.6 回。
15日目※	（Visit 4）治験薬投与 2 週目　有害事象なし　排便スコア 3、血便スコア 0、直近 3 日間の平均排便回数 10 回。
26日目※	[redacted]/7 より体調が悪くなり（下痢、悪心、胃部不快感、食欲不振等）徐々に悪化していると連絡があり、本人の希望により治験薬休薬。
29日目※	Visit 5 にて来院　原疾患の悪化を認め、治験中止を判断　治療のため入院となった。入院後、禁食とし水溶性プレドニン注 60 mg の持続投与を開始した。排便スコア 3、血便スコア 1、直近 3 日間の平均排便回数 13.6 回。
32日目※	大腸内視鏡実施、MES-2、炎症範囲・程度とも治験開始時に比較すると増悪している。
34日目※	夕より食事の経口摂取を開始した。
35日目※	水溶性プレドニン注を 50 mg に減量した。
40日目※	水溶性プレドニン注を 40 mg に減量した。
45日目※	点滴を終了し、プレドニゾロン錠 30 mg 経口投与を開始した。
46日目※	経過良好にて退院となった、直近 3 日間の平均排便回数 2.3 回。

（iv）被験者識別コード：[redacted]

事象名：頭位性回転性めまい（症例報告書の記載：頭位性回転性めまい）

重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

投与群：プラセボ群

治験薬との因果関係：関連なし

性別・年齢：男性・3[redacted] 歳

合併症：肛門及び直腸痛、肋軟骨痛、不眠症

投与期間：20[redacted] 年[redacted]月 21 日～20[redacted] 年[redacted] 月 4 日

発現日：20[redacted] 年[redacted] 月 25 日（5 日目）

転帰日：7日目※　　回復

有害事象発現時の併用薬剤：アサコール錠 400 mg、ミヤ BM 錠、イブ A 錠、ロキソプロフェン Na テープ 100 mg、ベルソラム錠

※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。

治験担当医師のコメント：精査加療目的にて入院となったため重篤な有害事象として報告する。本事象は、治験薬の作用機序からみて因果関係は考えにくく因果関係はなしと判断した。また、20[redacted]/11に生じた嘔吐・軽度めまいは、体調不良で嘔吐により誘発されたふらつきの症状であり、今回の頭位性回転性めまいとの関連性はないと考える。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

「EA ファーマ社」

AJM300 の作用機序からみて本事象が発現するとは考えにくい」ことについては、企業としても治験責任医師の指摘の通りと考える。一方、検証期治験薬（二重盲検）の投薬前に認めた嘔吐や軽度めまいについて、治験責任医師は頭位性回転性めまいとの関連性を否定しているが、企業としてはこれらの事象も頭位性回転性めまいに関連する一連の事象と考え、頭位性回転性めまいと治験薬との関連性はなしと判断する。

「キッセイ社」

医師は、治験薬との因果関係を「関連なし」と評価している。頭位性回転性めまいは、多くの場合耳石が三半規管に迷入することが原因であり、薬剤の副作用とは考えにくい。また、治療を行っているものの治験薬を中止することなく回復していること及び医師の意見を参考に、当社としても「関連なし」と評価する。

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
20[redacted]/1	本治験の同意を取得。
20[redacted]/7	事前観察期（-2 週）仮登録実施し、同日夕方より単盲検用の治験薬投与を開始。
20[redacted]/11	嘔吐 1 回あり。嘔吐時軽度のめまいを自覚。
1日目※	本登録（0 週）実施し、同日夕方より二重盲検用の治験薬投与を開始。
5日目※	21 時めまい症状出現するもそのまま就寝。
6日目※	深夜 2 時頃、下腹部痛・嘔気・嘔吐症状憎悪のため救急車要請し当院へ搬入。 バイタルサイン・血液検査・頭部 CT 検査結果異常所見なし。良性発作性頭位めまい症疑いで入院。体動時めまい症状あり。嘔気にて食事摂取できず補液開始。腹痛に対してアセリオ注射施行。耳鼻科への紹介の下、聴力検査・平衡機能検査実施。メニエールや突発性難聴は否定的の所見。入院時、良性発作性頭位めまい症であった可能性はあるも、耳鼻科受診時は明確な所見なし。
7日目※	嘔気・めまい症状改善し、退院。

7） 重要な有害事象（中枢性の神経症状）

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。

投与期（初回投与期及び再投与期）では、重要な有害事象は認められなかった。

非投与期においては、失神及びジスキネジア各 1 例認められた（表 2.7.6.14-75）。ジスキネジアを発現した症例は 960 mg 群であったが、治験薬との因果関係なしと判断され、PML は否定された。

AJM300 投与による PML 無発現期間は、51.0±66.2 日（平均値±標準偏差）であり、最大値 414 日、最小値 0 日であった（表 2.7.6.14-76）。

※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。

表 2.7.6.14-75　非投与期における重要な有害事象の一覧

群	性別	年齢 (歳)	累積観察期間 [1] (日)	有害事象名 (PT)	発現までの日数 [2] (日)	転帰	持続日数 [3] (日)	重篤度	程度	治験薬との因果関係
プラセボ	女性	2[redacted]	78	失神	111	回復	1	非重篤	軽度	関連なし
960 mg	男性	5[redacted]	12	ジスキネジア	289	軽快	－	非重篤	軽度	関連なし

1) 治験薬投与終了日－治験薬投与開始日＋1
2) 発現年月日－治験薬投与開始日＋1
3) 転帰年月日－発現年月日＋1
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 12.3-4

表 2.7.6.14-76　AJM300 投与による PML 無発現期間の要約統計量

PML 無発現期間（日）の要約統計量	例数	203
	平均値	51.0
	標準偏差	66.2
	最大値	414
	上側四分位値	84.0
	中央値	49.0
	下側四分位値	0.0
	最小値	0
	下側 95%信頼区間	41.8
	上側 95%信頼区間	60.1

PML 無発現期間：初回投与期の治験薬投与開始日以降、AJM300 の治験薬投与期間の合計
非投与期に発現した場合も集計対象とする
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 12.3-8

非投与期に発現した重要な有害事象の詳細を以下に示した。いずれも PML は否定された。

①　被験者識別コード：[redacted]

事象名：失神（症例報告書の記載：神経調節性失神疑い）
投与群：プラセボ群
治験薬との因果関係：関連なし
性別・年齢：女性・2[redacted] 歳
投与期間：20[redacted] 年[redacted] 月 29 日～20[redacted] 年[redacted] 月 14 日
発現日：20[redacted] 年[redacted] 月 17 日（111 日目）
転帰日：111日目※　　回復

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
111日目※	20 時半頃、夕食少量摂取直後に頭痛が生じ、トイレで数回嘔吐。その後意識消失したが、自身でベッドへ移動したとご家族の証言あり。
112日目※	朝ベッドにて覚醒。その後、Visitl1 として治験実施医療機関を受診。麻痺症状や眼球運動、四肢運動等に異常はなく、発語、覚醒時の記憶があることを確認。失神発作は、嘔吐に伴った迷走神経反射と考えられることから、中枢性の神経症状であると判断。PML 発症の可能性を考慮し、診察及び頭部 MRI を N 脳神経外科へ依頼。なお、2 年前にも夜間睡眠から目覚め、トイレに行った際失神し、トイレ前で翌朝覚醒したと本人証言あり。
115日目※	N 脳神経外科を受診。その後、治験実施医療機関を受診。診療情報提供書より、神経学的な異常や、頭部 MRI 像での白質の変性等の PML 特有の所見もなく、脳血管に関しても異常がないと認めたため、失神発作は迷走神経反射刺激に起因すると判断されたことを確認。以上から、PML 発症なしと判断する。

※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。

② 被験者識別コード：[redacted]

事象名：ジスキネジア（症例報告書の記載：不随意運動）

投与群：960 mg 群

治験薬との因果関係：関連なし

性別・年齢：男・5[redacted] 歳

投与期間：20[redacted]年[redacted] 月 29 日～20[redacted] 年[redacted] 月 10 日

発現日：20[redacted] 年[redacted] 月 13 日（289 日目）

転帰日：348日目※　　軽快

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
183日目※	舌先にしびれあり。経過観察。
190日目※	舌先のしびれ継続。歯科口腔外科受診し、器質的異常所見は認めず。 乾燥による舌痛症の可能性と判断。保湿指導。経過観察。
218日目※	含嗽（アズレン含嗽液）効果により症状改善し、口腔内異常感症として経過観察。
287日目※	他院歯科受診。吸啜動作あり。 神経内科的疾患の鑑別希望であれば神経系への受診を推奨。
289日目※	歯科口腔外科にて本人の希望より脳神経内科受診。 口唇に不随意運動確認。潰瘍性大腸炎治療薬服薬中であるが、薬剤性は考えにくく口唇ジスキネジア疑いと判断され、脳 MRI・MRA 検査予定。
309日目※	消化器内科受診し症状確認。脳 MRI 検査は造影を予定。
315日目※	脳造影 MRI 実施。脳神経内科診察にて、現時点では PML 発症を疑わせる所見は認めず、消化器内科診察にて問題ないこと確認。
316日目※	放射線科による読影レポート確認の上、PML 発症は否定できると判断。
348日目※	脳神経内科診察にて、症状軽度あり。病態は Meige 症候群と考えられる。 経過観察、悪化時に再診。

8） 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 2.7.6.14-77、表 2.7.6.14-78 に示した。

検証期での投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で潰瘍性大腸炎及び嘔吐各 1.0%（1/101 例）、960 mg 群で薬物過敏症 1.0%（1/102 例）が認められ、嘔吐及び薬物過敏症は治験薬との因果関係ありと判断された。

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、960 mg 群で異常感 1.0%（1/102 例）が認められ、治験薬との因果関係なしと判断された。

※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。

表 2.7.6.14-77　初回投与期検証期で中止に至った有害事象

投与群	プラセボ群	960 mg 群
解析対象症例数	101	102
全発現例数（%）	2 (2.0)	1 (1.0)
免疫系障害	0	1 (1.0)
薬物過敏症	0	1 (1.0)
胃腸障害	2 (2.0)	0
潰瘍性大腸炎	1 (1.0)	0
嘔吐	1 (1.0)	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J version 21.0
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 12.3-5

表 2.7.6.14-78　初回投与期全期間（検証期と継続期）で中止に至った有害事象

投与群	プラセボ群	960 mg 群
解析対象症例数	101	102
全発現例数（%）	2 (2.0)	2 (2.0)
免疫系障害	0	1 (1.0)
薬物過敏症	0	1 (1.0)
胃腸障害	2 (2.0)	0
潰瘍性大腸炎	1 (1.0)	0
嘔吐	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0)
異常感	0	1 (1.0)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J version 21.0
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 12.3-6

②　投与回数ごと

投与回数ごとの投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.14-79 に示した。投与回数 0 回は初回投与期プラセボ群の初回投与期を示す。

投与回数ごとの中止に至った有害事象は、投与回数 0 回で潰瘍性大腸炎及び嘔吐各 1.0%（1/101 例）、投与回数 1 回で薬物過敏症及び異常感各 0.9%（1/114 例）が認められ、嘔吐及び薬物過敏症は治験薬との因果関係ありと判断された。投与回数 2 回では潰瘍性大腸炎 3.8%（1/26 例）が認められ、治験薬との因果関係なしと判断された。

表 2.7.6.14-79　AJM300 投与回数ごとの中止に至った有害事象

AJM300 投与回数	0 回	1 回	2 回
解析対象症例数	101	114	26
全発現例数（%）	2 (2.0)	2 (1.8)	1 (3.8)
免疫系障害	0	1 (0.9)	0
薬物過敏症	0	1 (0.9)	0
胃腸障害	2 (2.0)	0	1 (3.8)
潰瘍性大腸炎	1 (1.0)	0	1 (3.8)
嘔吐	1 (1.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.9)	0
異常感	0	1 (0.9)	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J version 21.0
Source：AJM300/CT3 総括報告書（5.3.5.1-4）表 12.3-7

(4) 臨床検査

1) 臨床検査及びバイタルサイン

① 初回投与期

血液学的検査及び血液生化学的検査において、960 mg 群での 2 週及び 4 週の白血球数は、960 mg 群の 0 週並びにプラセボ群の 2 週及び 4 週と比較し増加が認められた。960 mg 群の白血球分画の好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数も白血球数と同様に、2 週及び 4 週に増加が認められた。これらの変化は AJM300 の作用機序に基づくものと考えられた。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査項目は、いずれの群においても明らかな変動は認められなかった。

尿検査については、プラセボ群と比較し 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。

バイタルサインの各項目とも、いずれの群においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

② 投与回数ごと

血液学的検査及び血液生化学的検査において、白血球数は、投与回数 0 回と比較し投与回数 1 回では 4 週及び 12 週、投与回数 2 回では 4 週に増加が認められた。白血球各分画の好塩基球数及びリンパ球数は、投与回数 0 回と比較し投与回数 1 回では 4 週、8 週及び 12 週、投与回数 2 回では 4 週及び 8 週に増加が認められた。好酸球数及び単球数は、投与回数 0 回と比較し投与回数 1 回では 4 週及び 12 週、投与回数 2 回では 4 週に増加が認められた。これらの変化は AJM300 の作用機序に基づくものと考えられた。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査項目は、投与回数による違いは認められなかった。

投与回数ごとの尿検査は、投与回数 1 回及び 2 回では投与回数 0 回に比し、悪化方向への変動が増加する傾向はみられなかった。

バイタルサインの各項目とも、投与回数ごとで違いは認められなかった。

2.7.6.14.2.5 結論

中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とし、AJM300 960 mg を 1 日 3 回、8 週間経口投与した結果、主要評価項目の Mayo score による改善率①【初回投与期 8 週】は、プラセボ群に対し有意に高く、本剤のプラセボ群に対する優越性が検証された。初回投与期で設定したほとんどの副次評価項目で 960 mg 群はプラセボ群に対して 8 週投与及び 24 週投与で有意に高い改善効果を示し、潰瘍性大腸炎に対する寛解導入治療としての有効性が示された。960 mg 群で寛解導入治療完了した症例に一定期間の寛解維持が示唆された。また、本試験は治験薬投与により一定の改善効果を認めた場合、再燃時には 8 週間以上の休薬後に本剤の再投与を可能としたが、本剤は繰り返し投与しても有効であることが示された。

AJM300 960 mg を 1 日 3 回投与した際の安全性及び忍容性について、臨床上大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.15 [redacted]試験（[redacted]）

[redacted]について検討した。

2.7.6.15.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1 試験方法の概要

[redacted]

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

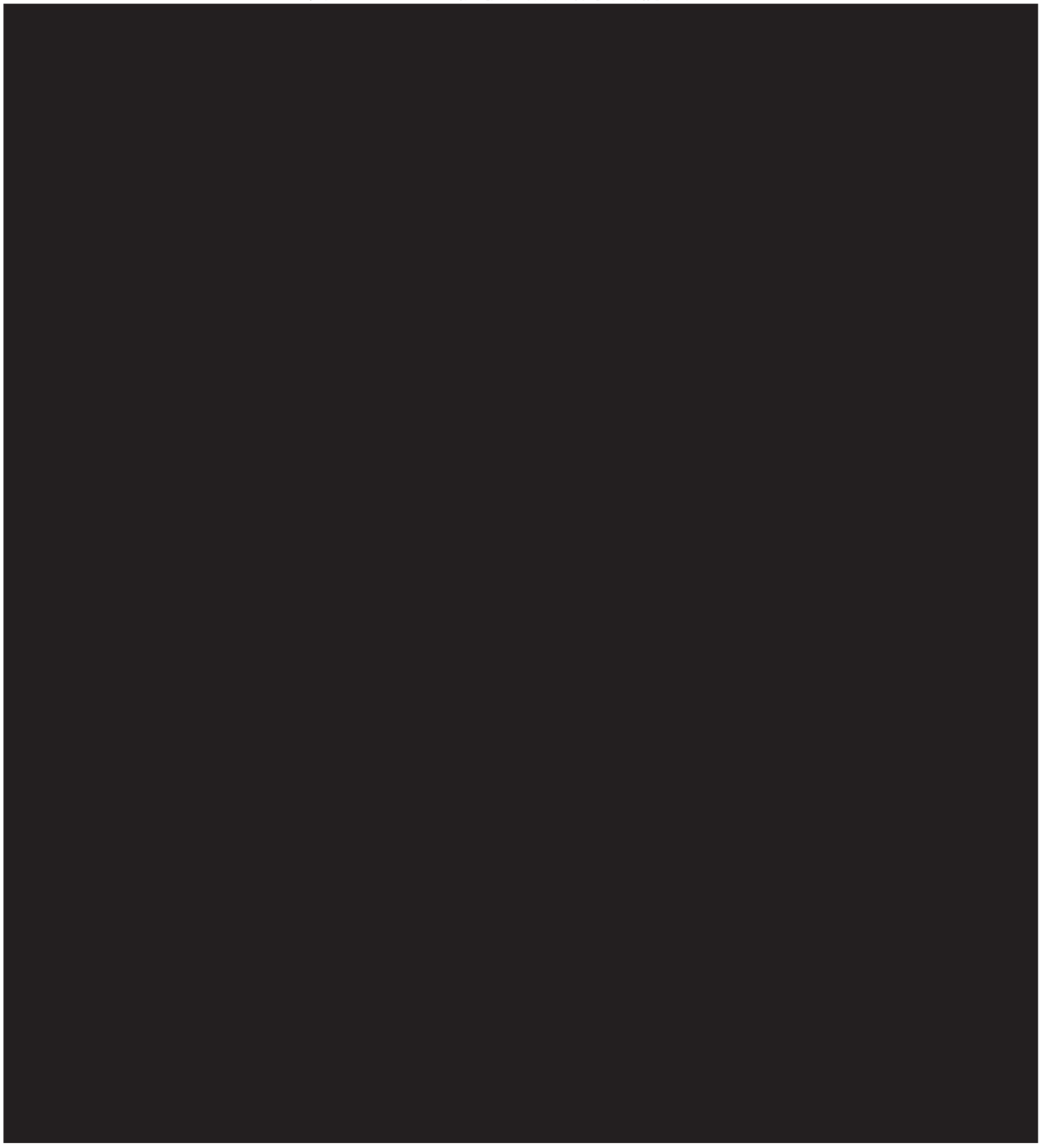
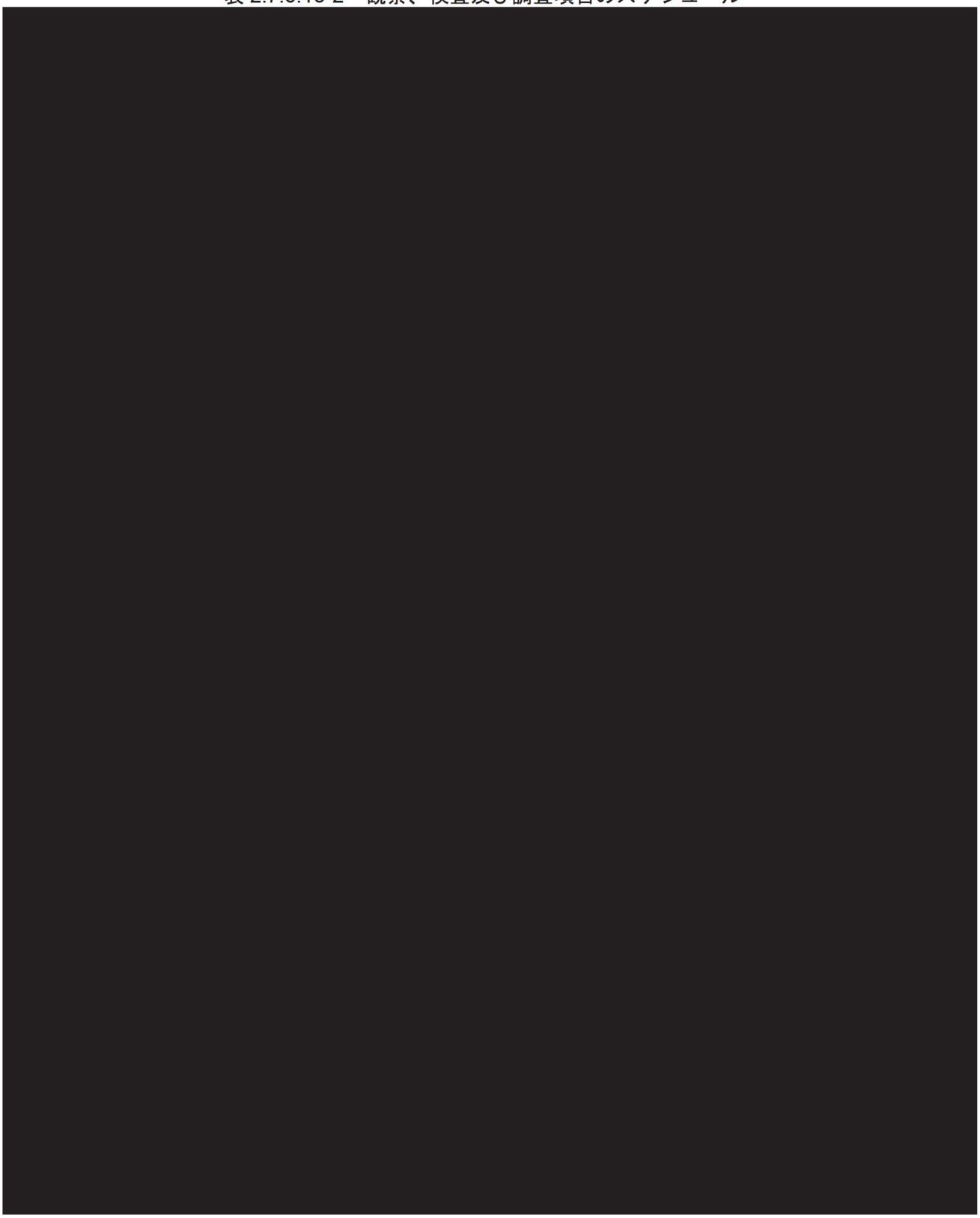


表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）



表 2.7.6.15-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール



2.7.6.15.2 試験成績

に示した。

であった。

であった。

であった。

であった。

であった。



[redacted]

[redacted]でであった。

[redacted]でであった。

[redacted]

[redacted]を示した。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

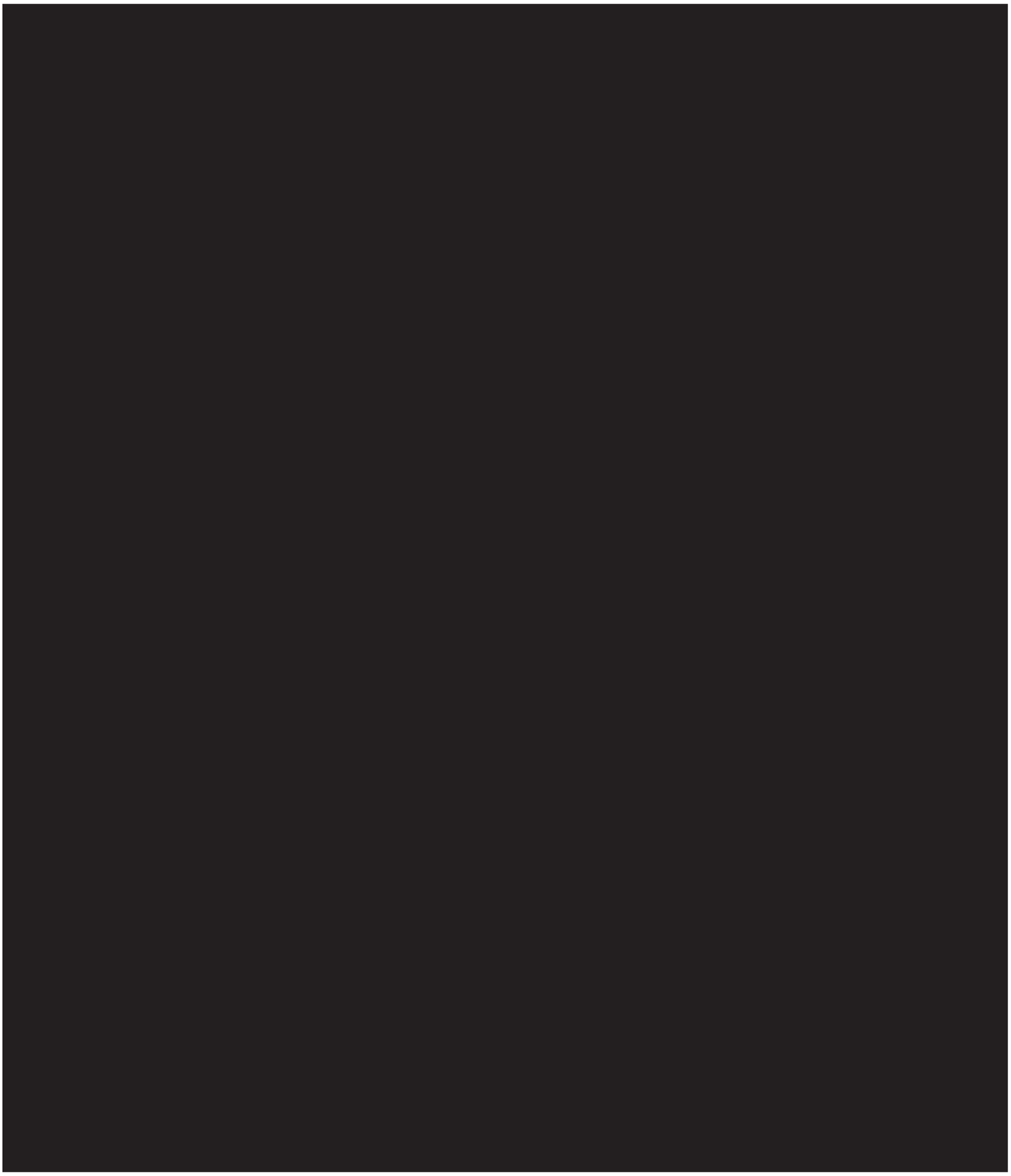


に示した。

であった。

であった。

であった。



に示した。

であった。

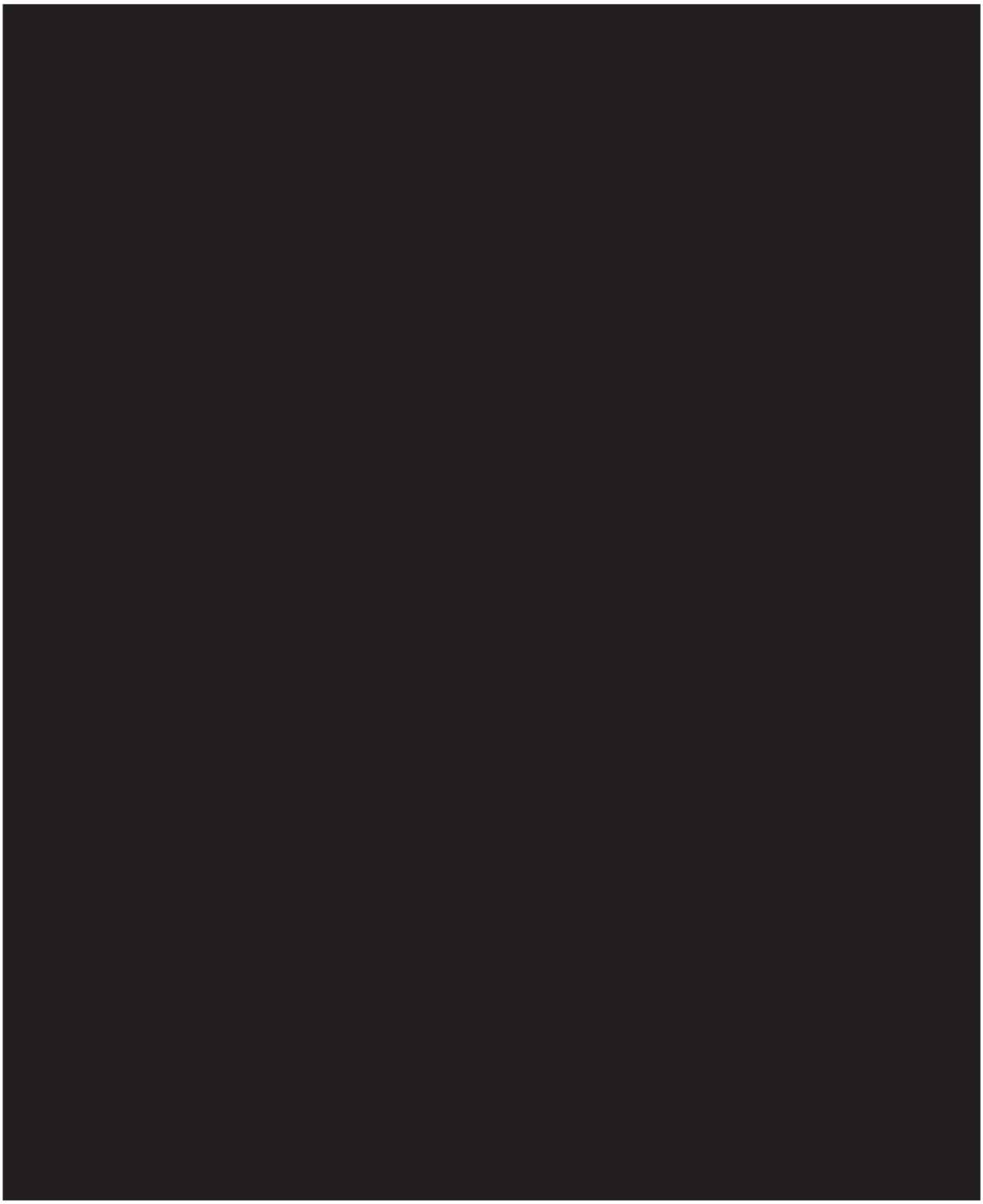
であった。

[redacted]

[redacted]

[redacted]





に示した。

[redacted] であった。

[redacted]





に示した。

であった。

も示した。

を示した 。

を示した 。

。

示した 。

でであった 。

でであった 。

であった

[redacted]。

[redacted]であった[redacted]。

[redacted]

[redacted]であった[redacted]

[redacted]。

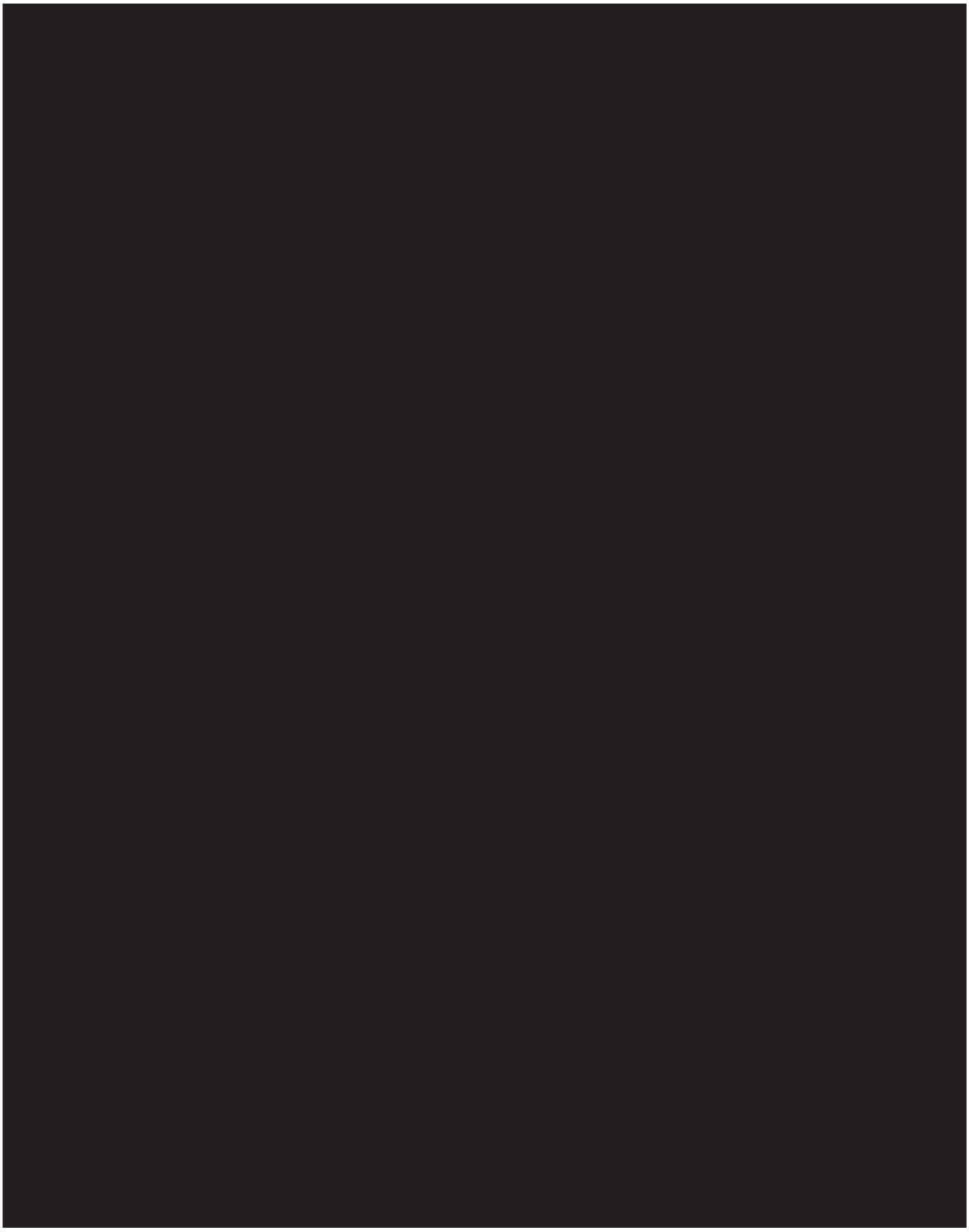
[redacted]

[redacted]であった[redacted]。

[redacted]

[redacted]





を実施した。

に示した。

であった。



に示した。

であった。

であった。

[redacted]であった。[redacted]

[redacted]

[redacted]

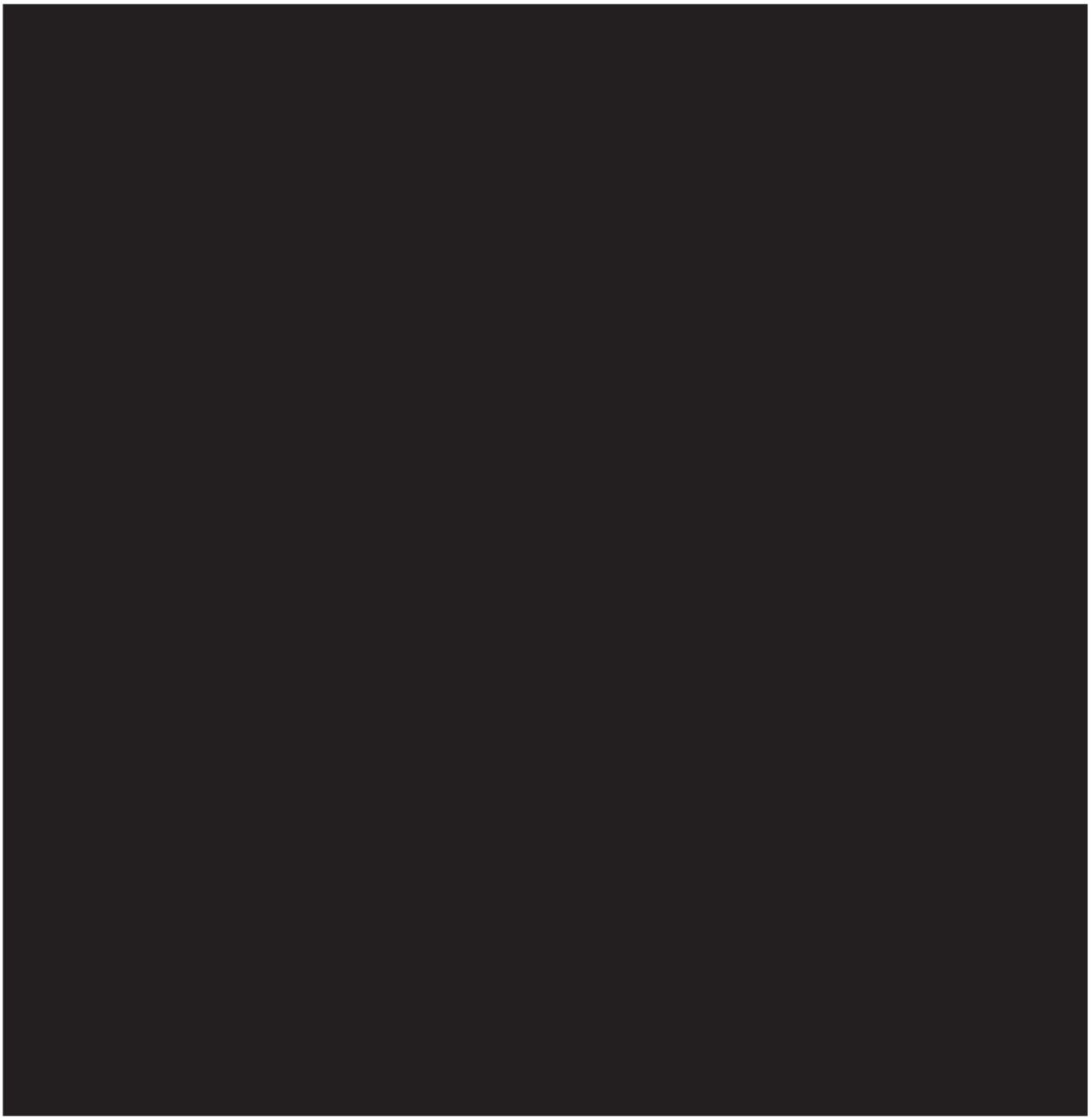
[redacted]であった。[redacted]

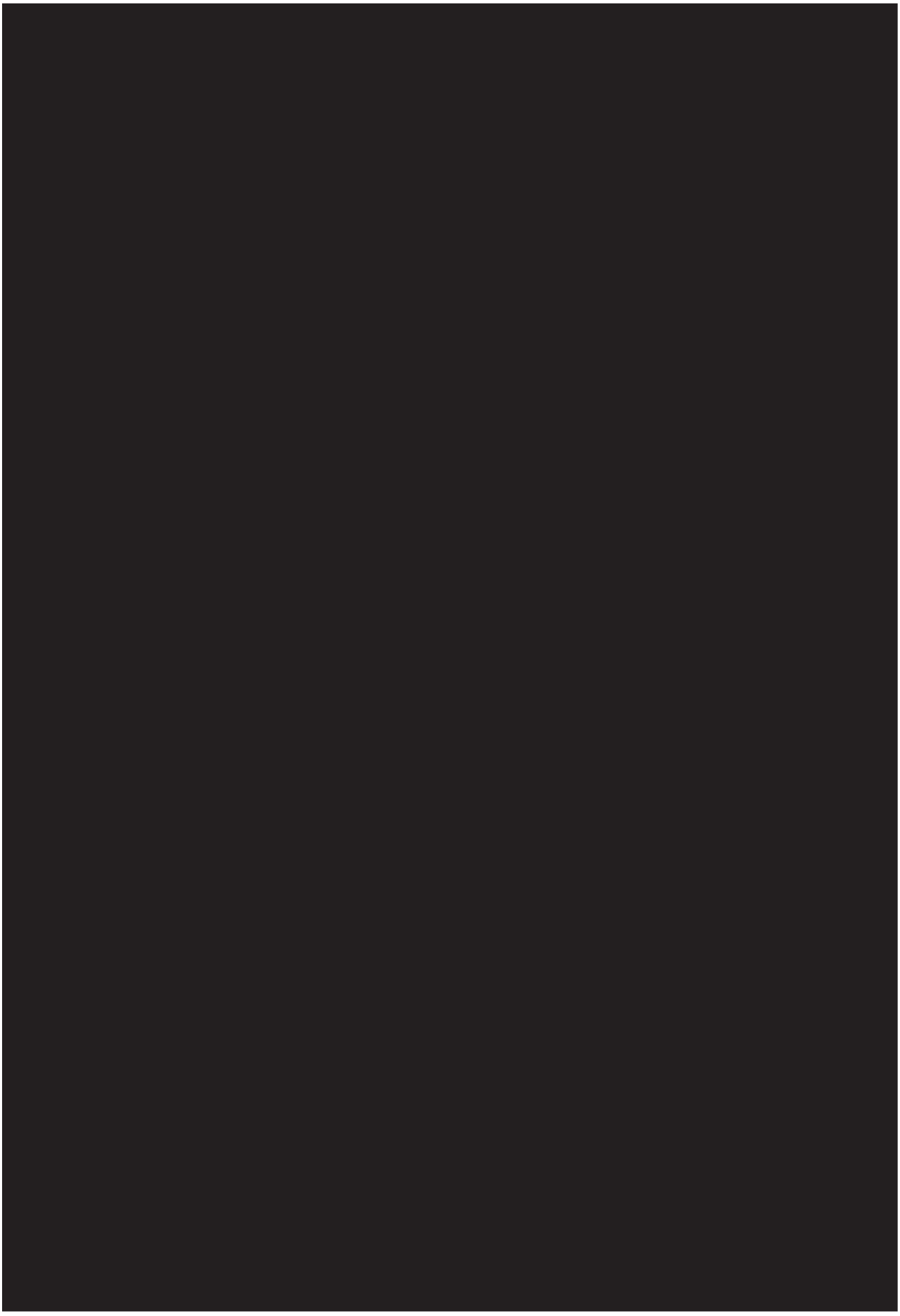
[redacted]であった。

[redacted]

[redacted]

[redacted]





[redacted]

[redacted]

[redacted]



2.7.6.15.3 結論

が示唆された

2.7.6.16 [redacted]試験[redacted]

[redacted]を検討した。

2.7.6.16.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1 試験方法の概要

[redacted]

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（続き）

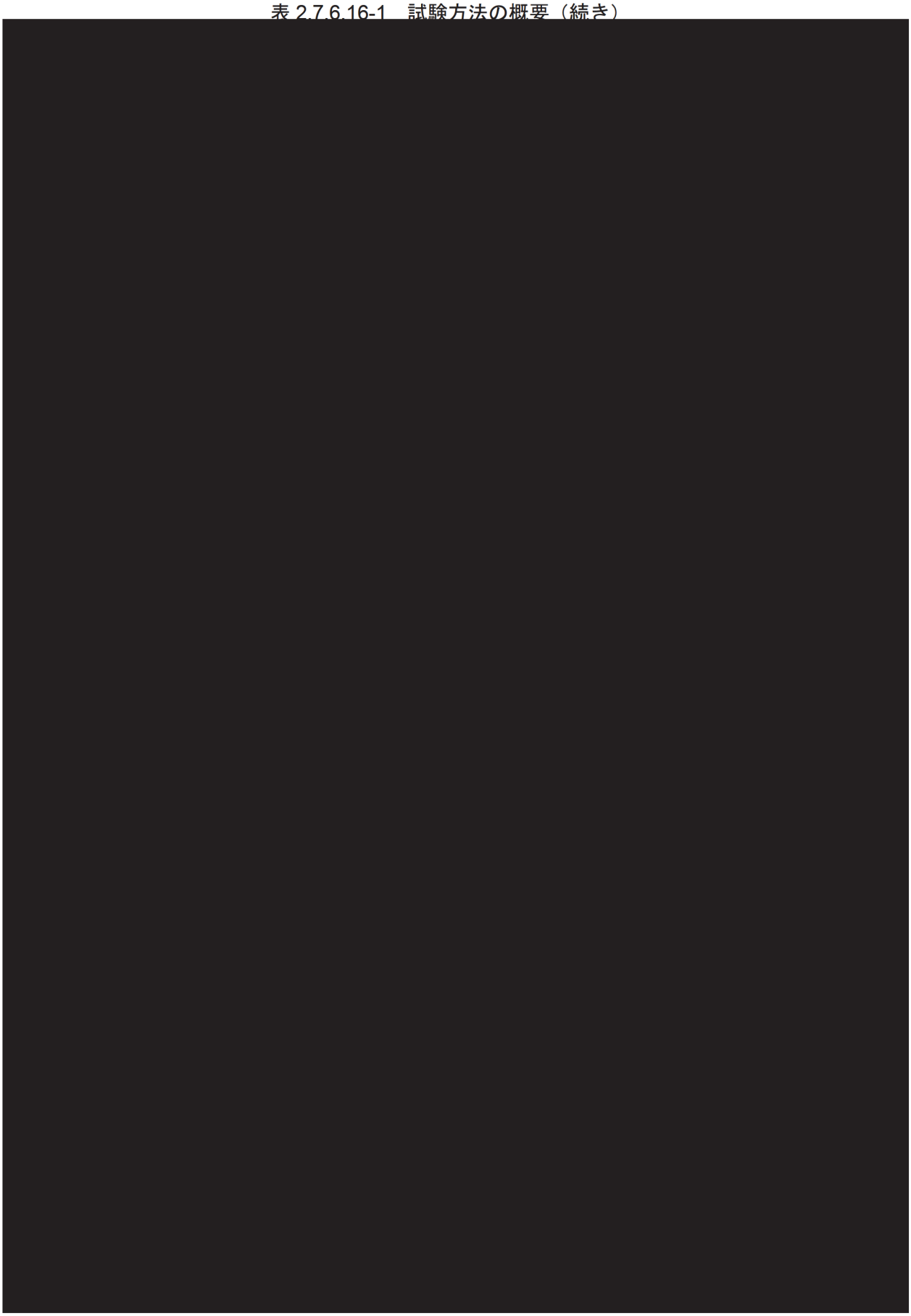


表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（続き）

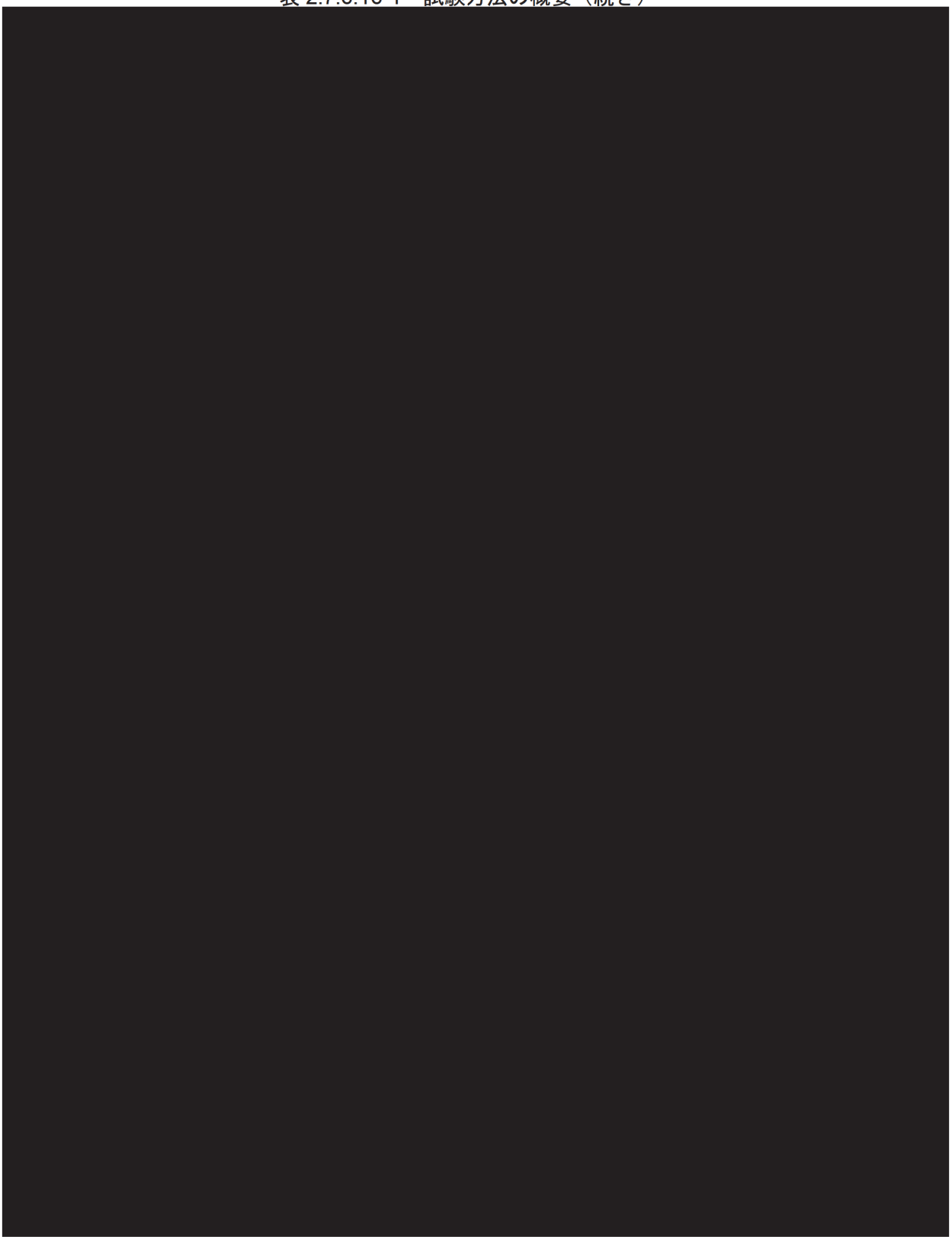
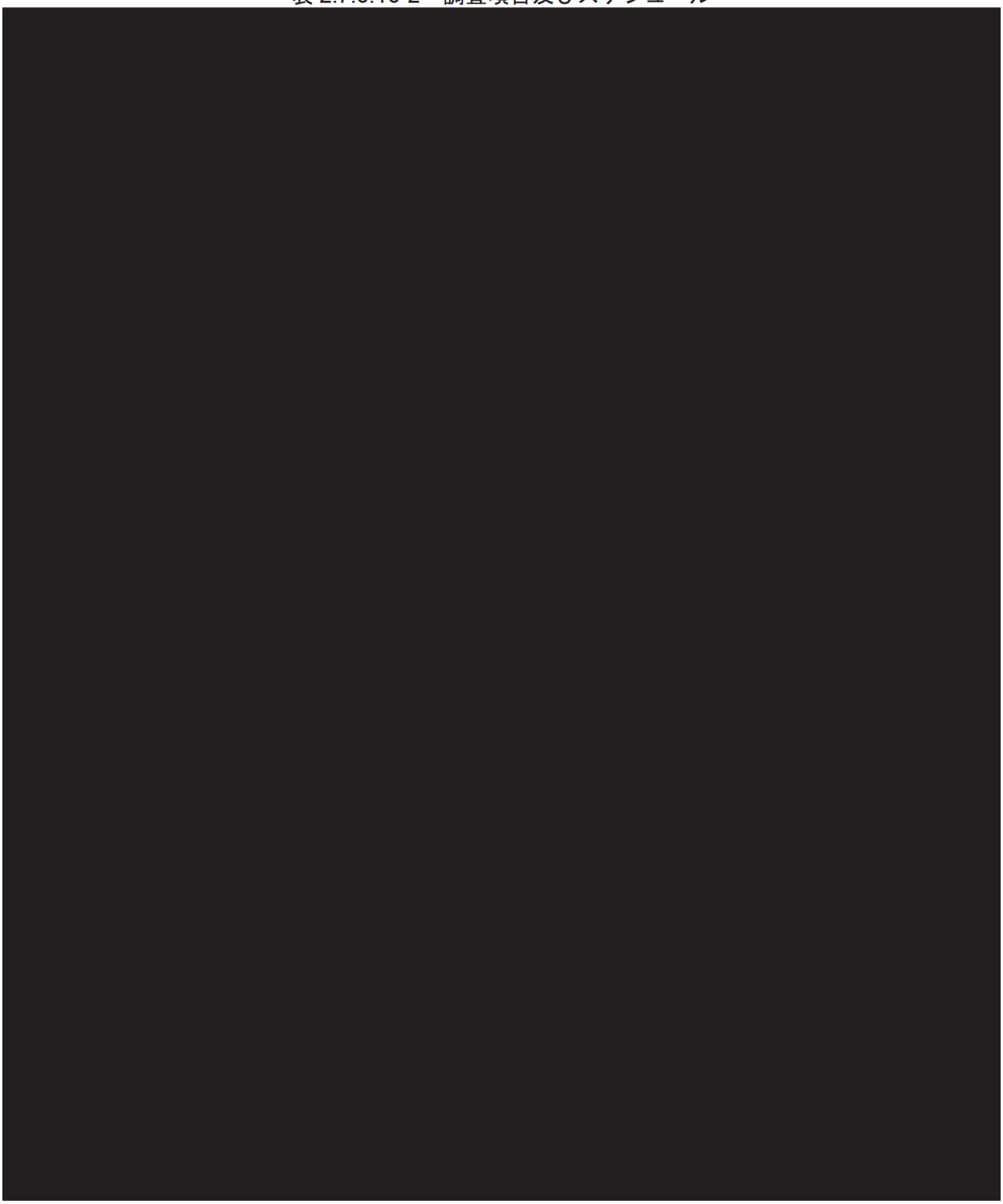


表 2.7.6.16-2　調査項目及びスケジュール



2.7.6.16.2 試験成績

[redacted] に示した。

[redacted]

[redacted]

[redacted]であった。

[redacted]を示した。[redacted]であった。[redacted]であった。[redacted]であった。[redacted]であった。[redacted]

[redacted]とした。[redacted]

[redacted]





に示した。





に示した。



に示した。

[redacted]

[redacted]

[redacted] に示した。

[redacted]

[redacted]

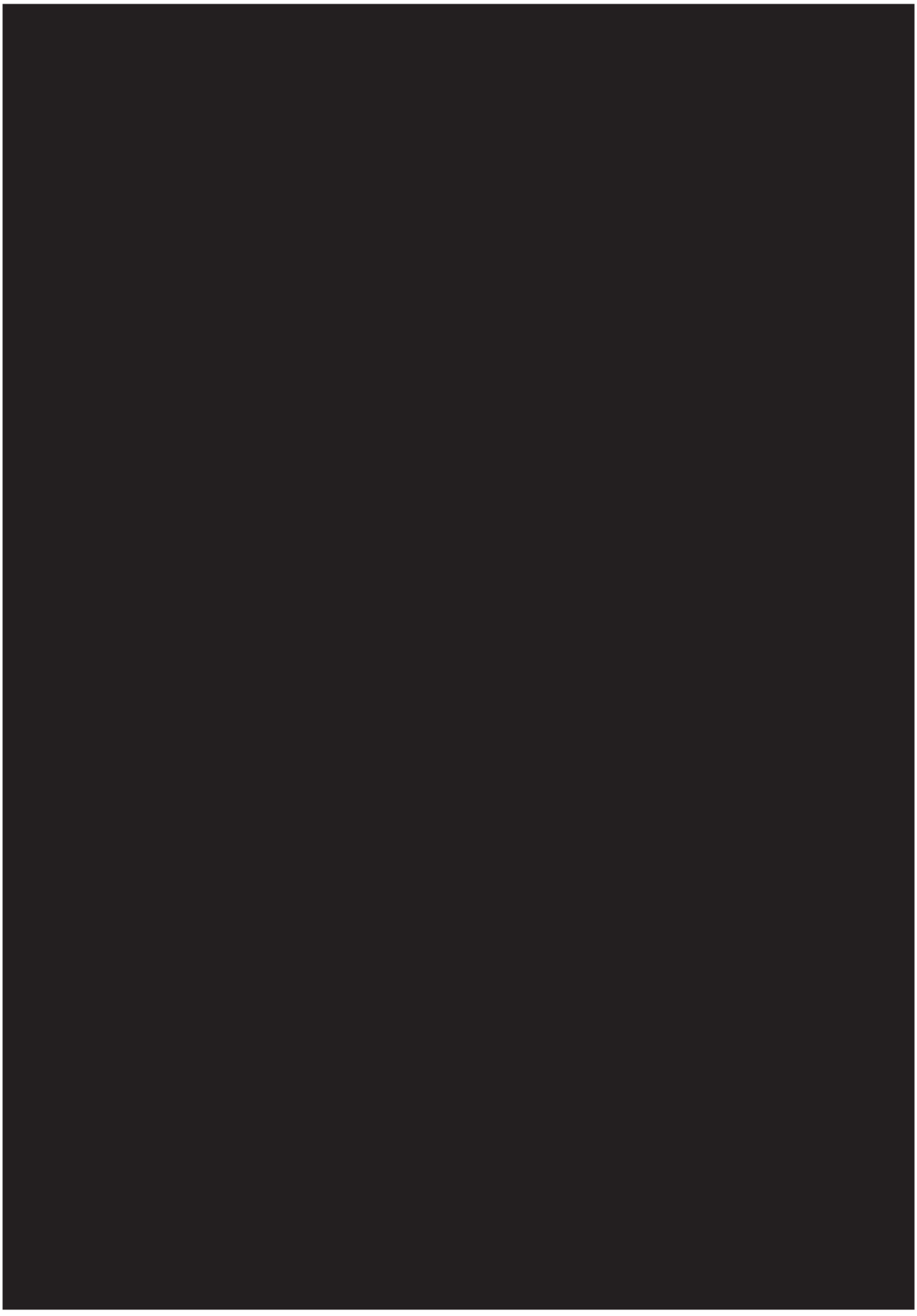


[redacted]に示した。

[redacted]



に示した。



[redacted] に示した。

[redacted] であった。

[redacted]



に示した。

であった。

であった。

であった。

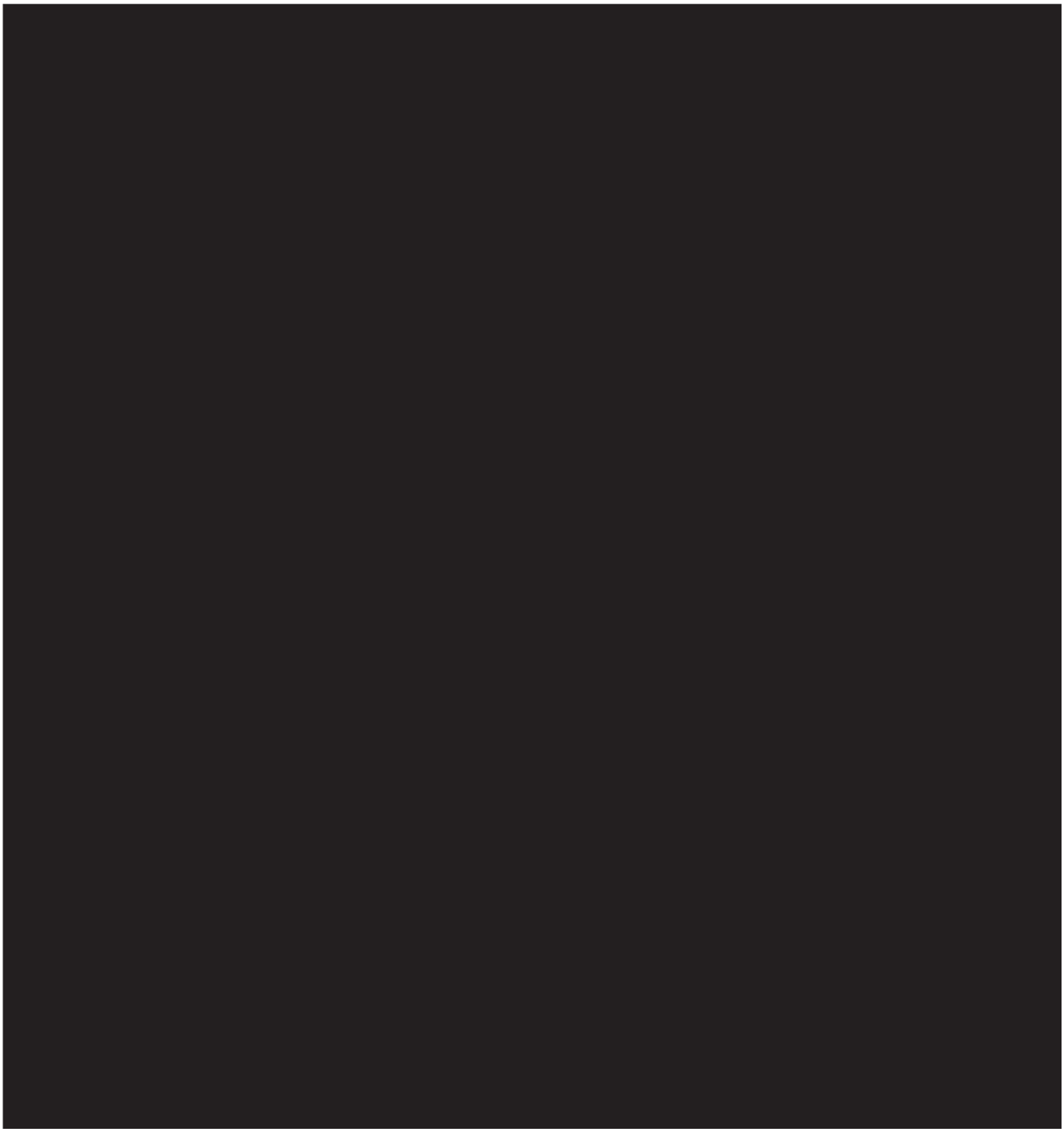
であった。

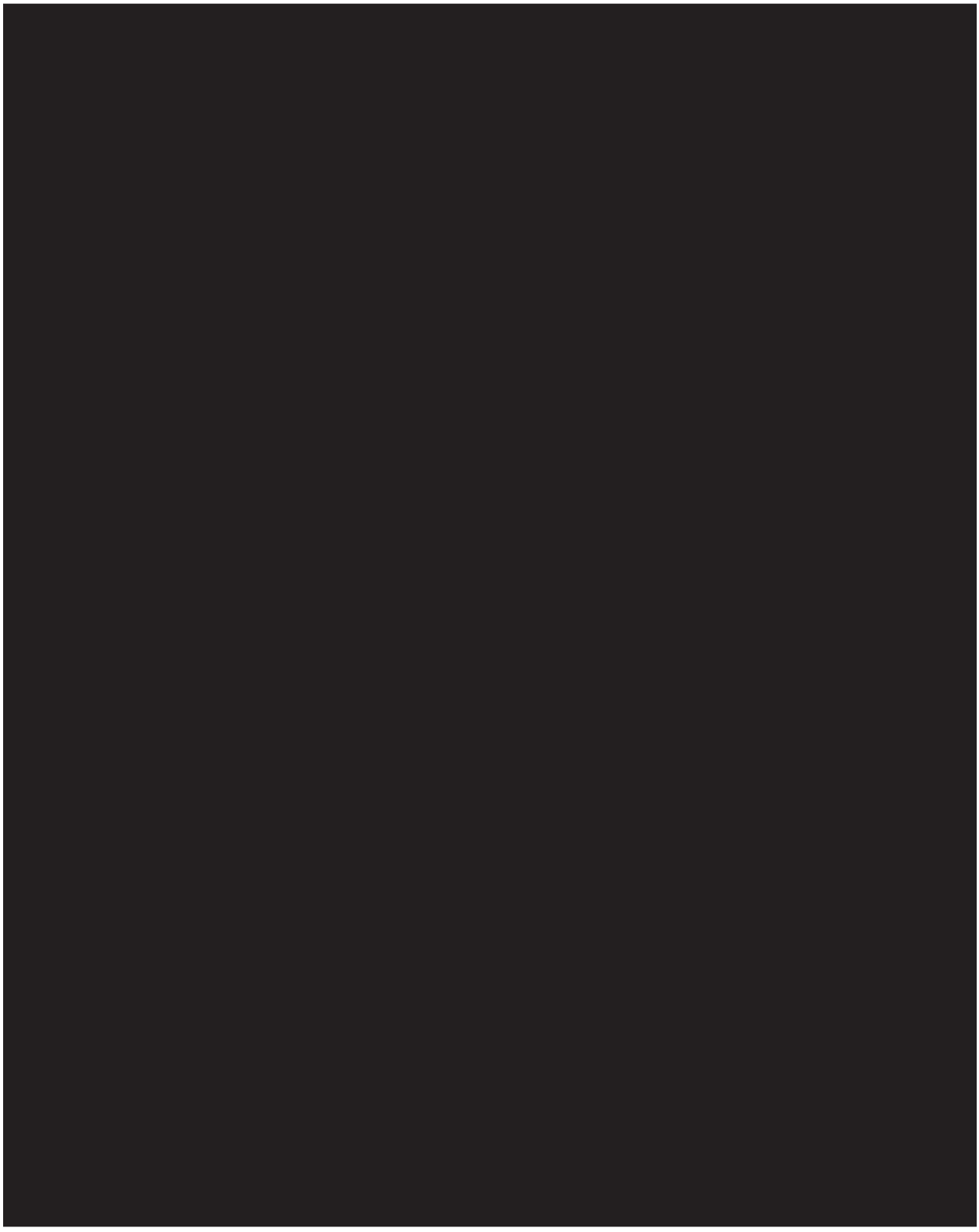
であ

った。[redacted]であった。[redacted]



[redacted]に示した。[redacted]でであった。[redacted]であった。[redacted]であった。[redacted]であった。[redacted]であった。[redacted]であった。[redacted]



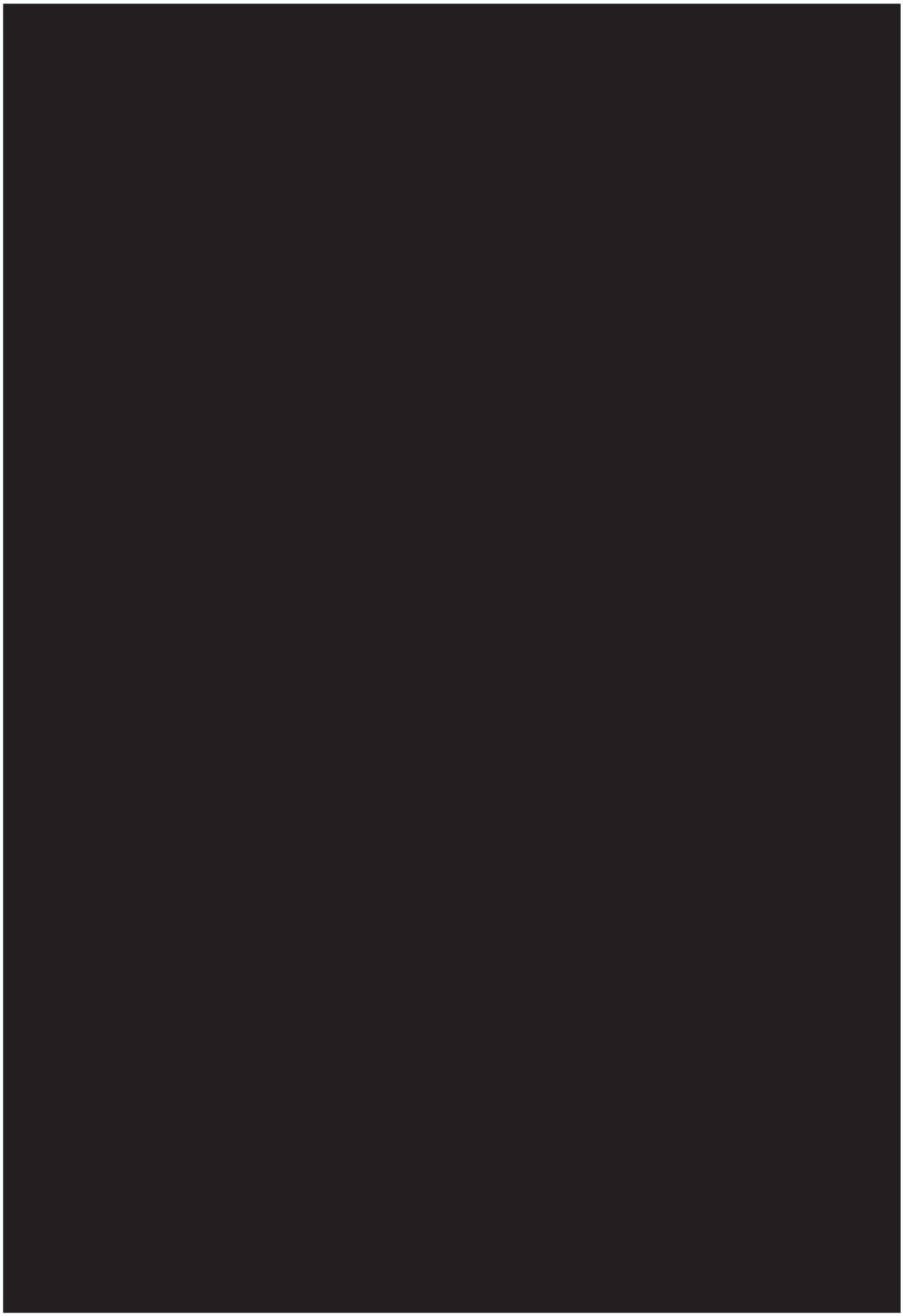


[redacted]であった。

[redacted]であった。

[redacted]

[redacted]であった。[redacted]であった。[redacted]であった。



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] に示した。
[redacted] でであった。
[redacted] でであった。
[redacted] でであった。



[redacted]

2.7.6.16.3 結論

[redacted]が確認された。