

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

総括	219
I. 臨床試験成績	225
1. 第Ⅰ相試験	225
(1) 単回投与試験	225
(2) 連続投与試験	230
(3) 摂食による薬物動態の検討	233
2. 第Ⅱ相試験	235
(1) オープン試験	235
(2) オープン試験参考資料	260
(3) 二重盲検試験	261
(4) 二重盲検試験参考資料	283
3. 第Ⅲ相試験	284
4. 臨床薬理試験	341
(1) MEP におよぼす影響	341
(2) 眼球運動および副腎皮質におよぼす影響	345
(3) 脳脊髄液中神経伝達物質におよぼす影響	353
(4) 内分泌におよぼす影響 1	359
(5) 内分泌におよぼす影響 2	365
(6) 内分泌におよぼす影響 3	370
(7) 内分泌におよぼす影響 4	374
(8) 参考資料 (脳波におよぼす影響)	378
II. 臨床試験成績のまとめ	379
1. 有効性のまとめ	379
2. 安全性のまとめ	380
(1) 副作用発現頻度	380
(2) 臨床検査値異常	380

略語一覧表

ACTH	(adrenocorticotropic hormone)	副腎皮質刺激ホルモン
ADL	(activities of daily living)	日常生活動作
ASO	(arteriosclerosis obliterans)	閉塞性動脈硬化症
CT	(computerized [computed] tomography)	コンピュータ断層撮影法
CVD	(cerebrovascular disease)	脳血管障害
DRPLA	(dentatorubro-pallidoluysian atrophy)	歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症
FSH	(follicle-stimulating hormone)	卵胞刺激ホルモン
GABA	(γ -aminobutyric acid)	ガンマアミノ酪酸
GH	(growth hormone)	成長ホルモン
HAM	(HTLV-1 associated myelopathy)	HTLV-1 関連性脊髄障害
5-HIAA	(5-hydroxyindoleacetic acid)	5-ハイドロキシインドール酢酸
HTLV-1	(human T-cell lymphotropic virus-type1)	ヒト T 細胞リンパ腫ウイルス
H-TSH	(human thyroid-stimulating hormone)	ヒト甲状腺刺激ホルモン
HVA	(homovanillic acid)	ホモバニリン酸
LCCA	(late cortical cerebellar atrophy)	晩発性小脳皮質萎縮症
LH	(luteinizing hormone)	黄体形成ホルモン
MEP	(motor evoked potential)	運動誘発電位
MHPG	(3-methoxy-4-hydroxyphenylethylglycol)	ノルエピネフリンの代謝物
MMS	(mini-mental state)	簡易精神状態検査
MRI	(magnetic resonance imaging)	磁気共鳴映像法
OKP	(optokinetic pattern test)	視運動性眼振検査
OPCA	(olivo-ponto-cerebellar atrophy)	オリブ橋小脳萎縮症
OPLL	(ossification of the posterior longitudinal ligament)	後縦靱帯骨化症
PRL	(prolactin)	プロラクチン
rT ₃	(reverse T ₃)	リバース T ₃
SCA1	(spinocerebellar ataxia type 1)	SCA1
SCD	(spinocerebellar degeneration)	脊髄小脳変性症
SND	(striato-nigral degeneration)	線条体黒質変性症
T ₃	(triiodothyronine)	トリヨードチロニン
T ₄	(tetraiodothyronine, thyroxine)	チロキシン
TRH	(thyrotropin-releasing hormone)	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
TRH-T	(thyrotropin-releasing hormone tartrate)	TRH 酒石酸塩
TSH	(thyroid-stimulating hormone)	甲状腺刺激ホルモン

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

総括

本薬の臨床試験の概略について、評価資料を表トー１に、参考資料を表トー２に示した。第Ⅰ相試験、脊髄小脳変性症に対する臨床試験、および臨床薬理試験が1988年（昭和63年）8月から1996年（平成8年）7月にかけて行われた。これらの試験の中で、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験については、契約締結日が1990年（平成2年）10月以前でありGCP適用試験とはしなかった。なお、脊髄小脳変性症以外の疾患に対する使用成績のうち、内分泌に対する影響を調査した試験を臨床薬理試験としてまとめ、これ以外を安全性データの参考資料とした。

実施症例数は、評価資料として、第Ⅰ相試験32例（のべ62例）、第Ⅱ相オープン試験154例、第Ⅱ相二重盲検試験60例、第Ⅲ相試験427例（うちプラセボは214例）、臨床薬理試験90例（うちプラセボは8例、脊髄小脳変性症以外の対象疾患64例を含む）の計763例、参考資料として、第Ⅱ相オープン試験82例、第Ⅱ相二重盲検試験29例、臨床薬理試験12例、脊髄小脳変性症以外の対象疾患213例の計336例であり、総症例数は1099例であった。

表トー１ 臨床試験の概略（評価資料：その１）

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法・用量 (mg)	投与期間	代表施設名及び 施設数	治験期間
第Ⅰ相試験	単回投与	オープン	健常人	12例	0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20, 40	単回	1施設	1988.8～ 1988.10
	連続投与	オープン	健常人	12例	2.5×2, 5×1	14日間	1施設	1988.11～ 1988.12
	摂食の影響	オープン	健常人	8例	5×1	単回	1施設	1995.10
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	4例	5×(1～2)	8週間	1施設	1990.12～ 1991.9
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	9例	5×1, 10×1	8週間	1施設	1990.7～ 1991.4
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	16例	5×2～ 20×2	16週間	1施設	1991.12～ 1993.11.
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	14例	5×2～ 20×2	4週間	1施設	1991.10～ 1992.11
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	16例	2.5×2, 5×1	8週間	1施設	1989.10～ 1990.10
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	9例	5～20 (分1～2)	8週間	1施設	1990.6～ 1992.3

表トー 1 臨床試験の概略（評価資料：その 2）

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法・用量 (mg)	投与期間	代表施設名及び 施設数	治験期間
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	9例	2.5×2, 5×1	8週間	1施設	1990.5～ 1992.1
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	10例	5×1, 10×1	8週間	1施設	1990.8～ 1990.10
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	10例	5×2～ 20×2	16週間	1施設	1991.8～ 1993.3
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	3例	5×2～ 20×2	16週間	1施設	1992.6～ 1992.12
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	9例	2.5×1～ 10×2	4～8週間	1施設	1990.7～ 1992.3
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	5例	2.5×2, 5×1	入院:2週間 外来:12週間	1施設	1989.11～ 1990.10
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	9例	2.5×1～ 10×2	4～8週間	1施設	1990.8～ 1991.10
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	10例	2.5×1～ 10×2	4～8週間	1施設	1990.6～ 1991.1
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	5例	(5～20)×2	8週間	1施設	1991.8～ 1991.12
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	16例	5×1	4週間	他1施設	1989.12～ 1991.4
第Ⅱ相試験		二重盲検	SCD	60例	20×2	4週間	他3施設	1992.5～ 1992.11
第Ⅲ相試験		二重盲検	SCD	実薬213 プラセボ 214	5×2	28～52週間	他88施設	1994.7～ 1996.5
臨床 薬 理 試 験	MEPに及ぼす 影響	オープン	SCD	3例	5×2	24週間	1施設	1995.3～ 1995.9
	眼球運動異常, 副腎皮質に及ぼ す影響	オープン	SCD	20例	5×2	52週間	1施設	1995.1～ 1996.7
	脳脊髄液中の神 経伝達物質に及 ぼす影響	オープン	SCD	3例	5×2	4週間	1施設	1995.4～ 1995.6
	内分泌に及ぼ す影響	オープン	CVD	23例	2.5×1, 5×1, 10×1, 20×1	8週間	他4施設	1989.11～ 1990.12
	内分泌に及ぼ す影響	単盲検	痴呆	実薬12, プラセボ 8	5×2	8週間	他1施設	1990.10～ 1990.11
	内分泌に及ぼ す影響	オープン	CVD	21例	2.5×2, 5×1	4～8週間	他1施設	1990.1～ 1990.10
	内分泌に及ぼ す影響	オープン	SCD	7例	5×1	4週間	他1施設	1989.12～ 1991.4

注：対象のうち、SCD は脊髄小脳変性症、CVD は脳血管障害後遺症を示す。

は にて実施された 16 例のうちの 7 例について検討した内分泌機能におよぼす影響の成績である。

表トー2 臨床試験の概略 (参考資料)

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法・用量 (mg)	投与期間	代表施設名及び 施設数	治験期間
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	5例	(5~20)×2	52週間	1施設	1991.9~ 1993.5.
第Ⅱ相試験		オープン	SCD	77例	5.0×1	4週間	他7施設	1989.10~ 1993.3
第Ⅱ相試験		二重盲検	SCD	18例	5×1~ 10×2	12週間	他7施設	1990.4~ 1991.8
第Ⅱ相試験		二重盲検	SCD	11例	10×1~2	8週間×2	他1施設	1991.10~ 1992.11
臨床薬 理試験	脳波に及ぼす 影響	オープン	CVD	12例	5×2, 10×2	2~4週間	1施設	1994.1~ 1995.6.
第Ⅱ相試験		オープン	その他 疾患	213例	2.5×1~ 20×2	2~12週間	他33施設	1989.10~ 1995.7.

注：対象のうち、SCD は脊髄小脳変性症、CVD は脳血管障害後遺症を示す。

【その他疾患の内訳】脳血管障害後遺症:104 例、痴呆:44 例、筋萎縮性側索硬化症:31 例、軽症意識障害:13 例、
進行性核上性麻痺:13 例、パーキンソン症候群:3 例、原発性肺胞低換気症候群:3 例、
HTLV-1 associated myelopathy:2 例

第Ⅰ相試験は健常成人男子志願者に対し、タルチレリン水和物の 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10, 20, 40mg の単回投与試験, 5mg (分 1 または分 2) の連続投与試験が実施された。また、摂食による薬物動態の検討は 8 名の健常成人男子を対象に実施された。

その結果、単回投与試験においてはいずれの用量においても本薬に起因する血液検査、尿検査、心電図所見等の各種の検査項目について問題となる所見は認められなかった。また、5mg 以下の用量では本薬に起因する自覚症状は認められなかったが、10mg 投与時の 1 例に軽度の胸やけ、食欲不振、20mg 投与時の 1 例に軽度の腹部不快感が認められた。40mg 投与時には、6 例中 4 例に軽度から中等度の食欲不振 4 件、胸やけ 3 件、頭痛・頭重感、吐き気各 2 件、腹部不快感 1 件が認められた。内分泌検査においては、20mg 以上で TSH、40mg 以上で T_3 の平均値が正常上限を上回る上昇が認められた。血圧および脈拍数に対しては、正常範囲内での変動であったが、40mg 投与で血圧の有意な上昇が持続して認められた。

また、連続投与試験においても 1 日用量 5mg (分 1~2) では薬剤に起因する理学的検査、血液検査、尿検査、心電図所見等の各種の検査項目について問題となる所見は認められなかった。自覚症状は 5mg×1 回/日投与群において軽度で一過性の胃のむかつき (悪心)、軽度で一過性の頭痛・頭重感がそれぞれ 6 例中 1 例ずつに認められたが 2.5mg×2 回/日投与群では試験期間を通じて観察されなかった。内分泌については、5mg×1 回/日投与群の投与 1 日

目に TSH の有意な上昇が認められたが、2 日目以降は低下した。T₄ は正常範囲内で有意な上昇を示したが、T₃ に有意な変動は観察されなかった。血漿中薬物濃度は投与期間中、初回投与時に比べて増加することはなかったことから体内蓄積性のないことが認められた。

摂食による体内動態の検討は 5mg の単回投与で実施された。空腹時投与に比較して食後投与時の血漿中濃度はやや減少する傾向がみられ、C_{max} と AUC に有意差が認められた。空腹時投与に比べて食後投与の AUC は約 75%であった。

第Ⅱ相試験は第Ⅰ相試験における単回投与試験、連続投与試験の成績を踏まえ、血圧、脈拍数および TSH、T₃、T₄ などの内分泌に影響をおよぼさない用法、用量として初期投与量は 1 日 5mg とし、1～2 回に分けて投与することとした。定期的に TSH、T₃、T₄、プロラクチン、成長ホルモン、血圧、脈拍数、心電図、血液検査や自他覚症状に注意し、増量が必要と判断した場合にはこれらを総合的に判断した上で行った。

その結果、運動失調症候検査を主として判定された全般改善度は、「中等度改善」以上と判定されたもの 8.2%(12/147)、「軽度改善」以上と判定されたもの 49.7%(73/147)であった。

神経症候の概括改善度は、「中等度改善」以上と判定されたもの 6.8%(10/147)、「軽度改善」以上と判定されたもの 48.3%(71/147)であり、日常生活動作概括改善度は、「中等度改善」以上 4.3%(6/141)、「軽度改善」以上 24.1%(34/141)であった。

症状別改善度は、歩行障害で「中等度改善」以上と判定されたもの 5.3%(7/132)、「軽度改善」以上と判定されたもの 30.3%(40/132)、起立時障害で「中等度改善」以上 9.2%(11/120)、「軽度改善」以上 26.7%(32/120)、構音障害で「中等度改善」以上 2.4%(3/127)、「軽度改善」以上 34.6%(44/127)、書字障害で「中等度改善」以上 1.6%(2/126)、「軽度改善」以上 30.2%(38/126)であった。

日常生活動作の項目別改善度は起立、歩行および意欲に対する有効率が高く、患者の ADL の向上に役立つ成績が得られた。

至適投与量の推定については、第Ⅱ相オープン試験が種々の用法・用量を用いていたため、明確な用量相関は認められなかった。

安全性については、軽度かつ一過性の消化器症状（食欲不振、嘔気、胸やけ、むかつき、悪心）を中心とした副作用がみられたが、投与継続中に症状消失するものが多かった。副作用発現率は 8.8%(13/147)であった。副作用の発現時用量は一定の傾向は認められなかった。臨床検査値の変動については少数例で肝機能値の上昇がみられたが、臨床検査値異常変動発現率は 6.8%(9/133)であった。内分泌に対しては、TSH に対する反応性は低用量、高用量においても認められたが、甲状腺ホルモンの T₃、T₄ については 20mg/日以上投与量において上昇の変化量が大きかった。血圧については、30mg/日投与で有意な上昇を認めたが、変動幅はわずかなものであり、副作用として取り扱われるような変化を認めなかった。脈拍数については有意

な変化を認めなかった。以上の成績から、概括安全度判定において「全く安全」と判定された症例は 89.1%(131/147)であった。

第Ⅱ相試験における探索的な二重盲検試験はクロスオーバー法を用いて実施された。評価方法として、運動失調症候評価マニュアルを作成し、これに基づき詳細に観察することとした。また、ADL の評価は 134 項目にわたるアンケートを作成し、患者の日常場面での評価を詳細に観察することとし、投与量は 1 日 40mg (分 2 投与) として実施された。その結果、全般改善度における優劣比較判定において、本薬はプラセボに比較して有意 ($p=0.0394$) に優れていることが確認された。従って本試験にて用いた神経症候の検査方法の臨床応用も可能と考えられた。副作用発現率はタルチレリン水和物投与期 12.7%(7/55)、プラセボ投与期 1.8% (1/56) であり、概括安全度判定における安全率（「全く安全」と判定された症例）はタルチレリン水和物投与期 87.3%(48/55)、プラセボ投与期 96.4%(54/56)であり、1 日 40mg 投与に関しては安全性でやや劣っていた。

以上の成績をもとに本薬は平成 5 年 10 月 1 日希少疾病用医薬品の申請を行い、同年 11 月 15 日に指定された。

一方、対象疾患とした脊髄小脳変性症は、患者数が全国で 1 万人程度と少ない難病指定の疾患である。本疾患は病態が緩徐に進行していくことから、これまでの短期間投与による改善度評価に加え、悪化抑制を指標とした有効性の評価も必要であると判断された。また、これまでに実施された試験成績より、第Ⅲ相試験の投与量は 5mg×2 回/日が妥当と判断された。

以上の経過を踏まえた上で作成された第Ⅲ相二重盲検群間比較試験の治験実施計画書について相談を行い、平成 6 年 1 月 17 日開催の新医薬品第二調査会にて審議された。調査会からのコメントおよび申請者の対応についての詳細は表トー 51 に示す。

これらのコメントおよび指摘を踏まえて、第Ⅲ相試験はプラセボを対照としてセレジスト錠 5 の 1 日 10mg (分 2 投与) との二重盲検群間比較試験が 28 週間から 52 週間の長期投与試験として実施された。本試験はセレジスト錠 5 の「悪化」抑制を中心に検証する試験であるため、短期投与時に「悪化」が検出されないまま同意撤回や転院・転科、副作用などの理由により中止となった症例は長期投与時の評価から除外することとし、Kaplan-Meier 法による logrank 検定においては中止時までの非悪化例として集計した。その結果、主要評価項目である 28 週時の全般改善度において、セレジスト錠 5 群 (以下 T 群と略す) はプラセボ群 (以下 P 群と略す) に比して有意 ($p<0.001$: Wilcoxon の順位和検定) に優れていることが確認された。また、Kaplan-Meier 法による累積悪化率では 28 週時に T 群 27.7%、P 群 41.7%であり、累積悪化率の差の 95%信頼区間は-24.1~-4.1%であった。なお、全般改善度には歩行障害、打点試験、日常動作の寄与率が大きかった。病型別でみた場合、Joseph における歩行障害で有意差が認められた。また投与前の重症度が中等度、重度であった症例では書字障害や打点試験で有意差が認

められ、これらの層では病型別でも OPCA における打点試験で有意差が認められた。これらのことから、本剤は下肢の運動失調（歩行障害）や上肢の運動失調（書字障害、打点試験）を中心に効果を示すものと考えられた。安全性に関しては、副作用発現率が T 群 14.1%(28/199), P 群 13.5%(28/208), 臨床検査値異常変動発現率が T 群 14.7%(29/197), P 群 12.0%(24/200)であり、概括安全度判定における安全率（「全く安全」と判定された症例）は T 群 81.4%(162/199), P 群 83.7%(174/208)と両群間に有意差を認めなかった ($p=0.602$: Fisher の直接法)。第三者機関にて集中測定した内分泌系検査の集計より、T 群の下垂体－甲状腺系に対する作用も弱いことが確認された。

臨床薬理試験は内分泌に対する影響を調査した試験が 4 試験, MEP(motor evoked potential)を用いた小脳機能の評価, 脳脊髄液中神経伝達物質濃度の推移, 眼球運動および副腎皮質に対する影響を調査した試験が各 1 試験行われた。その結果、甲状腺ホルモンに対しては、 $5\text{mg} \times 2$ 回/日までの用法・用量では正常範囲内での変動であることが示唆された。MEP を用いた小脳機能の評価では、少数例での検討ではあり、脊髄小脳変性症患者における大脳運動野への小脳からの抑制効果の減弱に対して本薬が明らかな作用をおよぼしたという結果は得られなかった。脳脊髄液中神経伝達物質に対しても、少数例での検討ではあるもののノルエピネフリンの代謝物である MHPG の増加およびドパミンの代謝物である HVA の減少が 1 例に認められ、本薬の作用がノルエピネフリンに関連していることが示唆された。眼球運動および副腎皮質に対する影響の試験においては、視運動性眼振検査により眼球の異常運動に対する有効性を確認するとともに、ACTH やコルチゾールへの影響がないことを確認した。

以上の成績からセレジスト錠 5 は脊髄小脳変性症患者に対し改善効果を有するとともに病状の進行を抑制し、安全性についても特記すべきことはないものと結論される。

I. 臨床試験成績

1. 第Ⅰ相臨床試験

タルチレリン水和物の第Ⅰ相試験として、単回投与試験、連続投与試験を1988年8月より12月にかけて、摂食による薬物動態の検討を1995年10月に実施した。

(1) 単回投与試験

健康成人男子志願者を対象に1988年（昭和63年）8月から10月にかけて単回投与試験を実施した。試験方法の概略を表ト-3に示す。

表ト-3 第Ⅰ相試験（単回投与試験）の方法

項 目	内 容																								
治験の目的	健康成人男子志願者を対象にタルチレリン水和物単回経口投与時の安全性および薬物動態に関する検討を行う。																								
試験の種類	オープン試験																								
対象	健康成人男子志願者(25～46 歳, 平均 32.6 歳)																								
使用薬剤	タルチレリン水和物 0.5mg 錠, 2.5mg 錠, 5mg 錠, 10mg 錠, 20mg 錠																								
投与量	0.5mg, 1mg, 2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg, 40mg																								
投与方法	朝食後 (午前 9 時) 単回経口投与																								
症例数	のべ 42 例 (7 用量漸増法, 各用量 6 例) <table><tr><td>被験者</td><td>0.5mg</td><td>1mg</td><td>2.5mg</td><td>5mg</td><td>10mg</td><td>20mg</td><td>40mg</td></tr><tr><td>A 群 (6 例)</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>B 群 (6 例)</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td></tr></table>	被験者	0.5mg	1mg	2.5mg	5mg	10mg	20mg	40mg	A 群 (6 例)	○		○		○		○	B 群 (6 例)		○		○		○	
被験者	0.5mg	1mg	2.5mg	5mg	10mg	20mg	40mg																		
A 群 (6 例)	○		○		○		○																		
B 群 (6 例)		○		○		○																			
検査・観察項目	自覚症状, 他覚症状, 理学的検査 (血圧, 脈拍数, 体温), 心電図, 臨床検査 (血液学的検査・血液生化学的検査, 尿検査, 内分泌系検査), 薬物動態 (血漿中薬物濃度, 尿中薬物濃度)																								
検査・観察時期	表ト-4 のとおり																								
治験責任医師																									
実施施設																									
治験期間	1988 年 8 月～10 月																								

表ト-4 検査・観察項目および時期

	投 与 後 (時 間)													
	前日	午前9:00	0	0.5	1	2	3	4	5	6	8	12	24	168
医師の診察	○	○	← 随 時 →										○	
自覚症状			← 随 時 →											
血圧・脈拍数	○	○			○	○	○	○	○	○	○		○	○
体温	○	○			○	○	○	○	○	○	○		○	○
他覚所見	○	○			○	○	○	○	○	○	○		○	○
問診	○	○			○	○	○	○	○	○	○		○	○
心電図	○	○			○	○	○	○	○	○	○		○	○
臨床検査		○											○	○
内分泌系検査		○			○	○		○			○		○	○
血漿中薬物濃度		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿中薬物濃度			← → ← → ← → ← → ← → ← →											

初回投与量は、以下の毒性試験および薬理試験の成績を基に 0.5mg に設定された。

① ED₅₀ の 1/60 以下

Pentobarbital 誘発睡眠時間短縮作用 ED₅₀ : 4.5mg/kg → 0.5mg/body

② LD₅₀ の 1/600 以下

イヌ (500, 1000, 2000mg/kg) 死亡例なし LD₅₀ : 2000mg/kg 以上 → 200mg/body

③ 亜急性毒性試験の最大無影響量の 1/60 以下

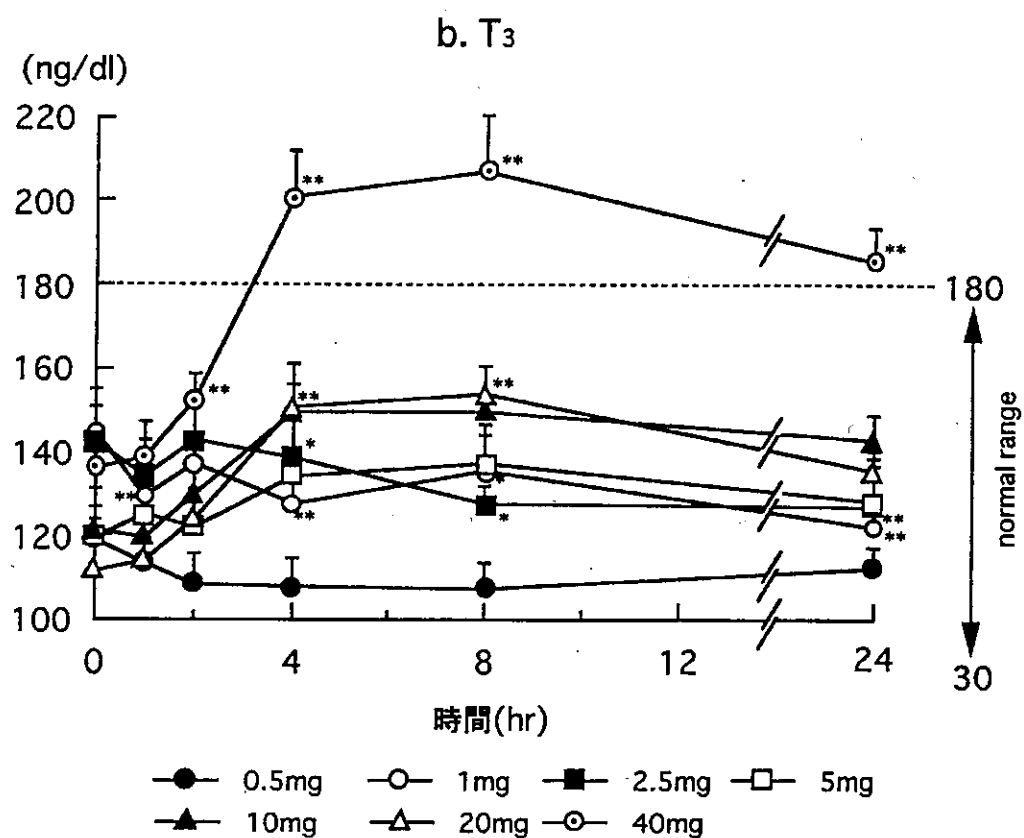
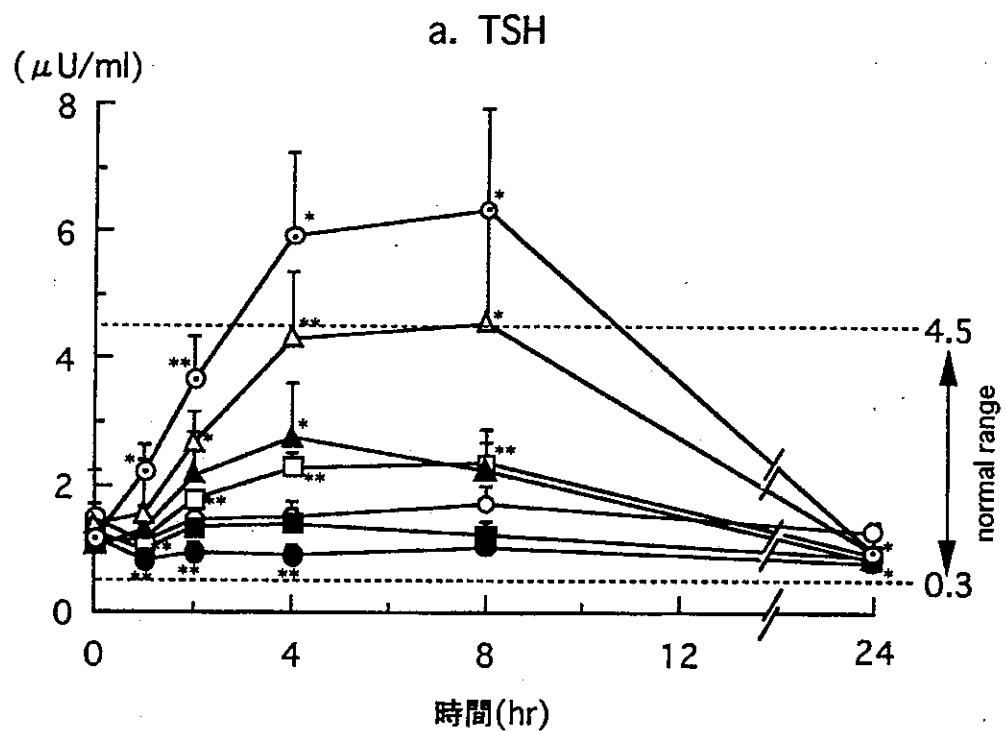
イヌ (0.5, 5, 50mg/kg) 無影響量 : 0.5mg/kg → 0.5mg/body

ラット (3, 30, 300mg/kg) 無影響量 : 30mg/kg → 30mg/body

その結果、自覚症状・他覚所見では、10mg 投与の 1 例に軽度の胸やけおよび食欲不振、20mg 投与の 1 例に軽度の腹部不快感、40mg 投与では 6 例中 4 例に軽度から中等度の頭痛・頭重感、顔面紅潮、食欲不振、胸やけ、吐き気、腹部不快感がみられたが、いずれも無処置で消失した。なお、1mg 投与でみられた軽度の頭重感 (2 件)、顔面紅潮 (1 件) については、同一被験者において、より高用量の投与で認められなかったことから、本薬に起因した症状ではないと考えられた。内分泌系検査では、図トー1に示すように、5mg 投与以上で TSH、10mg 投与以上で T₃、T₄ が有意に上昇し、TSH は 20mg 投与の投与後 8 時間、40mg 投与の投与後 4、8 時間で平均値が正常上限を上回った。T₃ は 40mg 投与の投与後 4~24 時間に平均値が正常上限を超えた。一方、T₄ は本試験の投与量範囲では、平均値は正常範囲内の変動であった。理学的所見では脈拍数には用量依存的な変化はなかったが、10mg 投与以上で血圧が有意に上昇し、40mg 投与では投与後 1~8 時間にかけて有意な上昇が持続した。心電図、血液学的・血液生化学的検査および尿検査では、本薬に起因すると考えられる異常所見は認められなかった (図トー2)。

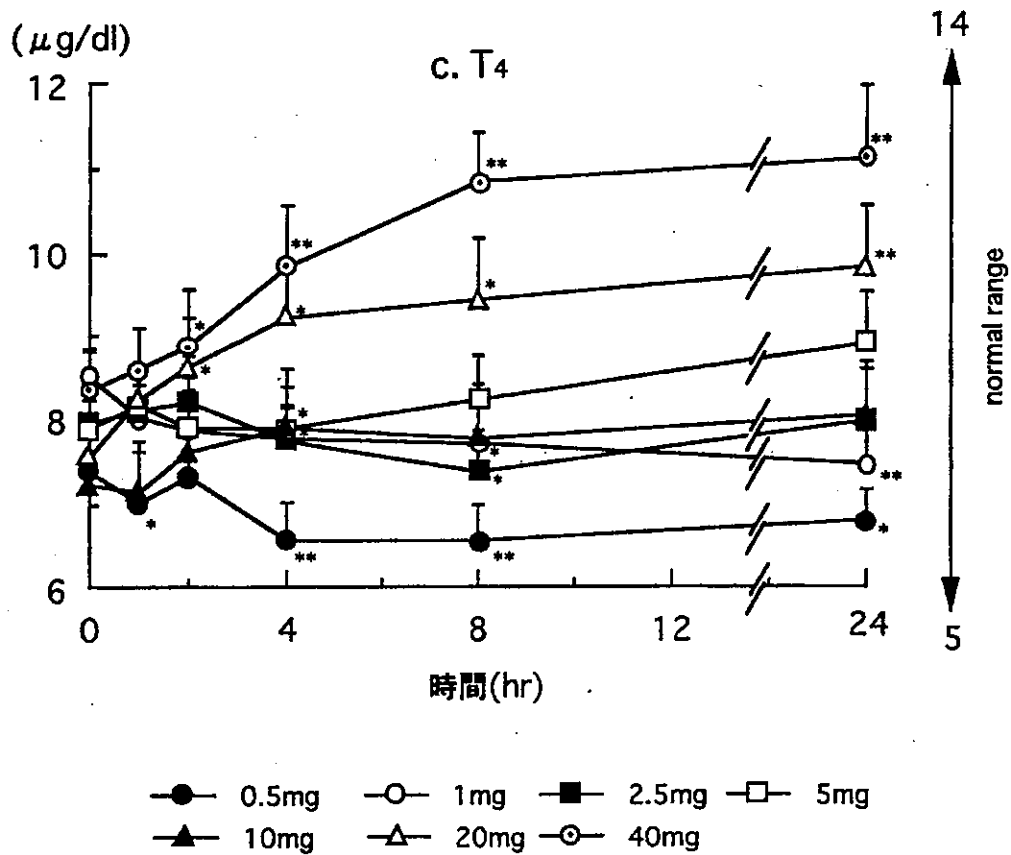
タルチレリン水和物の血漿中濃度は、投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達した後、消失半減期 (t_{1/2}) 約 2 時間で血漿から消失した。Cmax および AUC についてはいずれも投与量比例性が認められた。また、Tmax については 40mg 投与において有意差がみられたが、40mg を除く 6 用量間に有意差はなく、t_{1/2} では投与量間で有意差が見られ、投与量の増加に伴い、わずかながら延長する傾向が見られたが、その差は 2 時間と小さかった。したがって、Cmax および AUC は投与量にほぼ比例して増加し、また、Tmax と t_{1/2} は各投与量間で、その差は約 2 時間と小さいことから、本薬はこの投与量範囲では線形の体内動態を示すと考えられた (詳細は資料 208, 209 頁, 図ヘー16, 17, 表ヘー16)。また、タルチレリン水和物の尿中排泄量は共に投与量にほぼ比例し、尿中排泄率はいずれの投与量においても有意差はなく、約 1~2% であった (詳細は資料 213 頁, 表ヘー21)。

以上の結果より、タルチレリン水和物の投与量は 1 回 5mg が適当であると推定された。



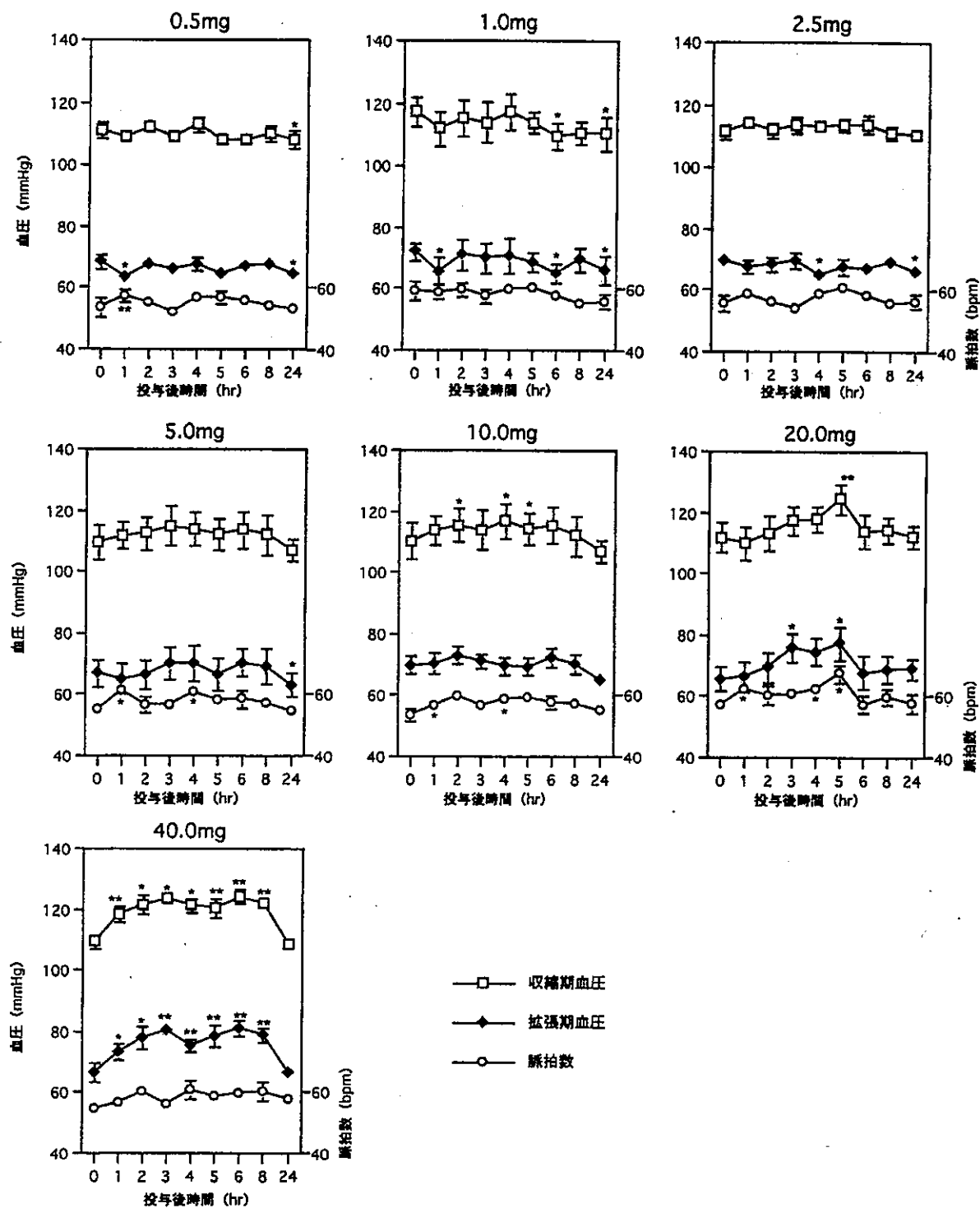
図トー1 単回投与時の血清ホルモン値の推移 (その1) (Mean $\pm$ S.E., n=6)

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ paired t-test



図トー1 単回投与時の血清ホルモン値の推移 (その2) (Mean $\pm$ S.E., n=6)

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ paired t-test



図ト-2 単回投与時の血圧、脈拍数の推移 (Mean ± S.E., n=6)

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 paired t-test

(2) 連続投与試験

健常成人男子志願者を対象に 1988 年（昭和 63 年）11 から 12 月にかけて連続経口投与試験を実施した。試験方法の概略を表ト-5 に示す。

連続投与試験の用法・用量の設定に際しては、単回投与試験の成績を考慮し、甲状腺ホルモン、血圧および脈拍数に影響をおよぼさない用量として、1 日量 5mg を選択した。

表ト-5 第 I 相試験（連続投与試験）の方法

項 目	内 容
治験の目的	健常成人男子志願者を対象にタルチレリン水和物連続経口投与時の安全性および薬物動態に関する検討を行う。
試験の種類	オープン試験
対象	健常成人男子志願者（33 歳～49 歳，平均 42.0 歳）
使用薬剤	タルチレリン水和物 2.5mg 錠，5mg 錠
投与量	2.5mg×2 回／日あるいは 5mg×1 回／日
投与方法	2.5mg 錠を 1 日 2 回朝食後および夕食後または 5mg 錠を 1 日 1 回朝食後 14 日間連続経口投与
症例数	12 例（2.5mg×2 回：6 例，5mg×1 回：6 例）
検査・観察項目	自覚症状，他覚所見，理学的検査（血圧，脈拍数，体温），心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌系検査），薬物動態（血漿中薬物濃度，尿中薬物濃度）
検査・観察時期	表ト-6 のとおり
治験責任医師	
実施施設	
治験期間	1988 年 11 月～12 月

自覚症状・他覚所見では，5mg×1 回投与群の 1 例で軽度の頭痛および頭重感，他の 1 例で軽度の胃のむかつきがみられた。理学的所見，心電図，臨床検査（血液学的・血液生化学的検査，尿検査）において，本薬に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

図ト-3 に示すように，内分泌系検査では，5mg×1 回／日投与群で 1 日目には TSH の有意な上昇が認められたが，2 日目以降は両投与群で TSH の基礎値は低下し，投与前と比較して有意に低いレベルで推移した。T₄ は投与 2 日目以降両群とも僅かであるが有意な上昇が認められた。一方，prolactin は試験期間中低下傾向を示し，T₃ の変動には一定の傾向はみられなかった。投与 2 日目以降の TSH の低下には，T₃，T₄ による negative feedback が関与していると思われる。また，個々の測定値では試験期間中に正常範囲を逸脱したものは少なく，また，その程度も僅かであり，平均値では正常範囲内の変動であった。

血漿中動態では，5mg×1 回／日投与の 7 日目において血漿中濃度が低い傾向がみられたが，2.5mg×2 回／日投与では投与期間中大差なかった。また，いずれの用法においても試験期間を通じて T_{max} は 3～4 時間，t_{1/2} は 2～3 時間であり，反復投与による影響は認められなかった（詳細は資料 211 頁，図ヘ-19，表ヘ-18）。また，24 時間尿中排泄量は，2.5mg×2 回／日

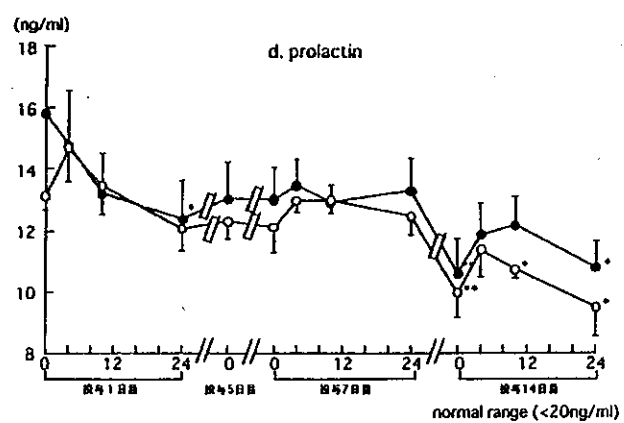
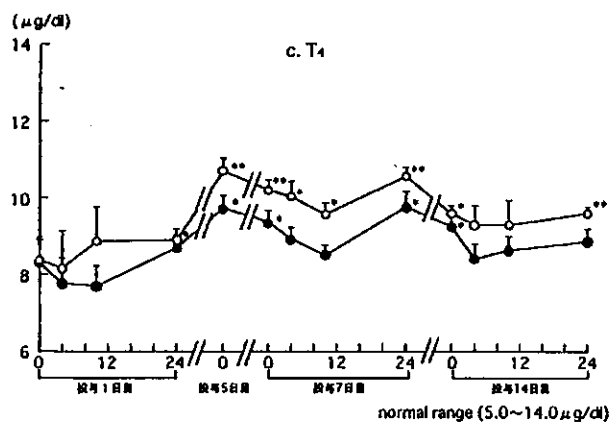
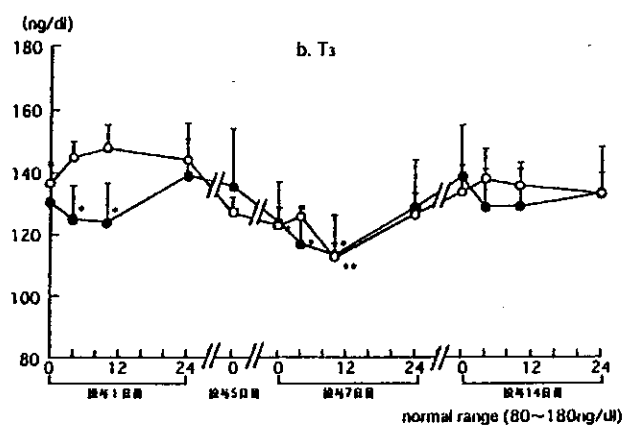
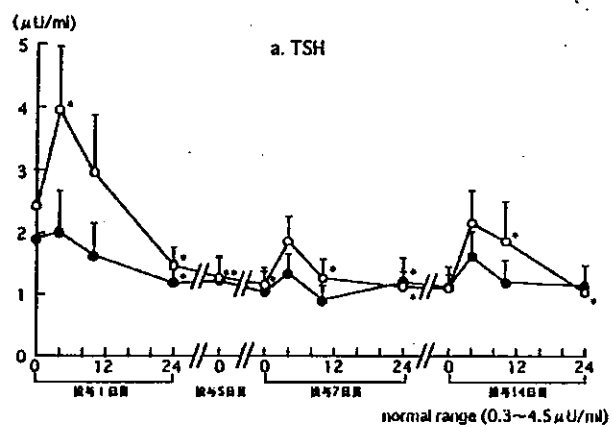
投与においては投与 1, 3, 7, 14 日目ではほぼ一定であった。5mg×1 回/日投与では投与 3, 7 日目にやや低下したが、大差はなかった（詳細は資料 213 頁、表へー22）。

表ト-6 検査・観察時期

	投与後（時間，朝食後投与時刻を基準とした）										
	1, 7, 14 日目										
	前日	0	1	2	3	4	6	8	10	12	
医師の診察	○	← 随時 →									
自覚症状		← 随時 →									
血圧・脈拍数		○ ^{*1}	○	○		○	○	○	○	○	
体温		○ ^{*1}	○	○		○	○	○	○	○	
他覚所見		○ ^{*1}	○	○		○	○	○	○	○	
問診		○ ^{*1}		○			○				
心電図		○ ^{*2}									
臨床検査		○ ^{*1}									
内分泌系検査		○ ^{*1}				○			○		
血漿中薬物濃度	○	○ ^{*1}	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿中薬物濃度		○ ^{*7}									

	投与後（時間，朝食後投与時刻を基準とした）										
	2, 3, 4 日目				5, 8, 10, 12 日目			6, 9, 11, 13 日目		15 日目	
	0	2	6	10	0	1	10	0	10	24	168
医師の診察	←	随時		→	←	随時	→	←	随時	→	
自覚症状	←	随時		→	←	随時	→	←	随時	→	
血圧・脈拍数	○			○	○				○	○	○
体温	○			○	○				○	○	○
他覚所見	○			○	○				○	○	○
問診	○	○	○			○			○	○	○
心電図					○ ^{*5}					○	○
臨床検査	○ ^{*9}				○ ^{*5}					○	○
内分泌系検査	○ ^{*3}				○ ^{*4}					○	○
血漿中薬物濃度	○ ^{*6}				○ ^{*4}					○	
尿中薬物濃度											
蓄尿スケジュール	1, 14 日目：投与0～2時間，2～4時間，4～7時間，7～10時間，10～24時間 3, 7 日目：投与0～4時間，4～10時間，10～24時間										
*1：1 日目は朝食前に実施					*5：8, 12 日目のみ朝食前に実施						
*2：1 日目のみ朝食前に実施					*6：4 日目は実施しない						
*3：2 日目のみ実施					*7：コントロール尿を採尿						
*4：5, 8 日目のみ実施					*8：8 日目のみ実施						
					*9：4 日目のみ朝食前に実施						

以上の結果より、タルチレリン水和物は 1 日量 5mg の 14 日間連続投与では、体内蓄積性は認められず、体内動態は単回投与時と変化なく、また、連続投与試験の成績より、1 日量 5mg の投与では、臨床使用上特に問題となる所見は認められなかった。



図トー3 試験期間中の血清ホルモン値の推移 (Mean±S.E., n=6)

● ; 2.5mg×2回/日 ○ ; 5mg×1回/日

* : p<0.05, **p<0.01 paired t-test

(3) 摂食による薬物動態の検討

薬物動態におよぼす摂食の影響を検討する試験は、第Ⅲ相試験実施中の1995年（平成7年）10月に実施した。試験方法の概略を表ト-7に示す。

表ト-7 第Ⅰ相試験（摂食による薬物動態の検討）の方法

項 目	内 容
治験の目的	健康成人男子志願者を対象にセレジスト錠5を空腹時あるいは食後に単回経口投与し、摂食の有無による薬物動態および安全性について検討する。また、あわせて空腹時投与におけるin vivoでの血漿蛋白結合率について検討する。
試験の種類	オープン試験（クロスオーバー法）
対象	健康成人男子（24歳～44歳，平均30.0歳）
使用薬剤	セレジスト錠5
投与量	5mg
投与方法	空腹時あるいは朝食後単回経口投与（休薬期：1週間）
症例数	8例（ラテン方格法により1群4例の2群に割り付けた）
検査・観察項目	自覚症状，他覚症状，理学的検査（血圧，脈拍数，体温），心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌系検査），薬物動態（血漿中薬物濃度），血漿蛋白結合率
検査・観察時期	表ト-8のとおり
治験責任医師	
実施施設	
治験期間	1995年10月

第Ⅲ相試験での用法用量が5mg×2回／日であることから，本試験の用量は5mgに設定した。

自覚症状・他覚所見，理学的所見，心電図，臨床検査において本薬に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。また，内分泌系検査においても，投与前および投与24時間後に測定したTSH，free T₃，free T₄に変化はなかった。

表ト-9に示すように，薬物動態では，空腹時および食後投与のいずれの条件下においても，血漿中濃度は比較的速やかに上昇し，Tmaxは約3時間であった。また，空腹時投与と比較して食後投与で血漿中薬物濃度はやや低下し，食後投与によりCmaxおよびAUC_∞は空腹時投与の約75%となった（詳細は資料214頁，図ヘ-21，表ヘ-23）。

なお，本薬の血漿蛋白結合率を測定した結果，投与3，6時間後で血漿蛋白への結合は認められなかった（詳細は資料200頁）。

表ト-8 検査・観察時期

	投与後時間 (時間)												
	午前9:00	0	0.5	1	2	3	4	5	6	8	12	24	168
医師の診察	←				随				時				→
自覚症状	←				随				時				→
問診・視診・聴打診	○	○			○			○		○		○	○
血圧・脈拍数	○	○			○			○		○		○	○
体温	○	○			○			○		○		○	○
心電図	○	○										○	○
臨床検査		○										○	○
内分泌系検査		○										○	○
血漿中薬物濃度		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
薬物血漿蛋白結合		○				○			○				

表ト-9 健康成人男子にセレジスト錠5を空腹時および食後単回投与した際の
血漿中タルチレリン水和物の薬物速度論的パラメータ

投与方法	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/ml)	t _{1/2} (hr)	MRT _{0-∞} (hr)
空腹時投与	2.02±0.17	3.4±0.3	11.45±1.13	1.89±0.08	4.86±0.12
食後投与	1.56±0.22*	2.9±0.5	8.63±0.94**	2.28±0.11*	5.05±0.20

MRT：平均滞留時間

(Mean±S. E., n=8)

空腹時投与と食後投与間の有意差検定 (分散分析) : * p<0.05,

** p<0.01

2. 第Ⅱ相試験

(1) オープン試験

脊髄小脳変性症を対象とした臨床試験は、1989年（平成元年10月）より4施設の神経変性疾患の専門医師により実施された。その後、厚生省新薬開発研究「神経ペプチドによる精神神経障害治療薬の開発研究班」平成元年度報告（平成2年3月）において、奈良県立医科大学から本薬の臨床効果に関する中間報告がなされた。当時の脊髄小脳変性症の治療にはTRH注射薬しかなく、経口投与可能な本薬に対するサンプル提供要請が多数の医療機関より寄せられた。本薬は臨床試験段階であることから「治験」実施としての提供を余儀なくされ、時系列的要因により多施設共同試験を組むことが困難な状況となった。可能な限り試験方法、評価方法および判定方法が煩雑とならないように留意し、最終的に大きく4種に分類される試験計画書が作成されることとなった。表ト-10に試験方法および試験開始時期について示す。

表ト-10 第Ⅱ相試験の方法

方法	評価項目および評価方法				資料番号および試験開始時期		症例数
	神経症候	その他の神経症候	日常生活動作	自律神経症状			
1	5段階評価 (0~4)	評価せず	5段階評価 (0~4)	評価せず		平成元年11月	5
2	アナログ スケール (0~100)	評価せず	アナログ スケール (0~100)	評価せず		平成2年12月	54
						平成4年6月	
						平成2年7月	
						平成2年8月	
						平成2年6月	
						平成3年8月	
3	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)		平成元年12月	41
						平成2年7月	
						平成元年10月	
						平成2年6月	
4	アナログ スケール (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)		平成2年5月	47
						平成3年10月	
						平成3年12月	
						平成2年8月	
						平成3年8月	

評価項目は、起立時障害、歩行障害、書字障害、打点障害、手掌膝たたき障害、かかと膝打ち障害、嚥下障害、構音障害等を用いた（表ト-11）。評価方法については、試験開始初期に実施し5段階評価を用いた試験においては明確な評価マニュアルは用いなかった。

表トー11 5段階評価時の評価項目

評価項目
当該症例に特有の運動失調症候を評価するため、検査項目は特定しない
起立時障害、歩行障害、書字障害、嚙下障害、構音障害
起立時障害、歩行障害、書字障害、打点試験、手掌膝たたき障害、かかと膝打ち障害、構音障害

その後、本疾患の病態は緩徐進行性であり、その動きを捉えるためには5段階評価では大まか過ぎるため、小さな症状の動きも反映させることのできるアナログスケールを用いることとした。評価項目および評価基準については、厚生省運動失調症研究班において使用されている評価基準を参考に評価マニュアルを作成し、これに準じて評価することにより評価者間の判定のバラツキを少なくするよう工夫がなされた。

評価マニュアルは、運動失調症候の障害の程度について、テスト内容を一定回数こなす時間の面より評価するもの（表トー15 神経症候評価マニュアルその1）と、時間より巧緻性の面を重視して評価するもの（表トー15 神経症候評価マニュアルその2）の2種類を作成した。前者の評価項目は研究班基準の中より起立時障害、歩行障害、構音障害、書字障害、手掌膝たたき障害、かかと膝打ち障害を採用し、後者は前者の項目に上肢失調を評価する指鼻試験を追加した（表トー12）。

表トー12 アナログスケール評価項目

評価マニュアル	評価項目
その1	起立時障害、歩行障害、構音障害、書字障害、手掌膝たたき障害、かかと膝打ち障害
その2	起立時障害、歩行障害、構音障害、書字障害、指鼻試験、手掌膝たたき障害、かかと膝障害

なお、結果として表トー17に試験方法別の有効性の成績について示したが、試験方法の違いのみならず、統一した試験方法を用いた試験においても「中等度改善」以上または「軽度改善」以上の有効率にバラツキが認められた。

これらの成績を合算集計することには問題があると考えられたが、本薬の対象疾患である脊髄小脳変性症の患者数が少ないことに加え、本薬の有効性の判断をするに当たってはやむを得ないものと考えられた。

第Ⅱ相オープン試験は実施時期、投与量および投与期間などに多少の差異はあったが、表トー13に示す試験方法に準じて実施された。なお、各試験の試験方法の詳細については別冊とした。

表ト-13 第Ⅱ相オープン試験の方法

項 目	内 容
治験の目的	脊髄小脳変性症の患者を対象として、タルチレリン水和物経口投与時の有効性および安全性について検討する。
試験の種類	オープン試験
対象疾患	(1)対象疾患 脊髄小脳変性症（OPCA, Menzel型, LCCA, Holmes型など） (2)選択基準 ①発症後 15 年前後までの軽・中等症のもの ②年齢：小児および 80 歳以上の高齢者を除く（ は 25～75 歳） ③性別および入院・外来：不問 (3)対象除外 ①重症脊髄小脳変性症 ②血管性あるいは薬物性等の二次性小脳障害による失調症状を有するもの ③症状の固定していないもの ④痴呆症状を有するもの ⑤視床下部障害を有するもの ⑥その他パーキンソン病等の神経変性疾患を合併しているもの ⑦重篤な甲状腺疾患、心疾患、肝疾患、腎疾患などの合併症を有するもの ⑧情緒不安定なもの ⑨薬剤過敏症の既往のあるもの ⑩妊婦、授乳婦、または妊娠している可能性のあるもの ⑪その他、治験成績に影響をおよぼす可能性のある要因を有するもの
使用薬剤	タルチレリン水和物 2.5, 5, 10, 20mg 錠
用法・用量	原則としてタルチレリン水和物 2.5mg～20mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 1 ないし 2 回朝・夕食後経口投与する。症状の推移に応じ適宜増減する。 なお、10mg 錠、20mg 錠の投与は安全性に十分注意した上で実施する。
併用治療	(1)併用禁止薬剤：下垂体-甲状腺系へ影響をおよぼすと考えられる薬剤を投与している患者は調査対象としない。ただし、調査対象に加える場合は試験開始前少なくとも 2 週間前に投与を中止する。 (2)併用可能薬剤：試験期間を通じ試験薬の効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤は原則として併用しない。ただし、試験開始 4 週間前から投与しており、やむを得ず継続投与する場合は試験期間中その種類および用法・用量を変更せず使用する。 ①末梢および脳血管拡張薬、脳代謝賦活薬、血小板凝集抑制薬 ②その他の薬剤：降圧薬、抗うつ薬、精神安定薬、抗パーキンソン薬など (3)リハビリテーション：試験開始前から実施していたリハビリテーションはそのまま継続し、試験期間中はプログラムを変更しない。
投与期間	表ト-14 のとおり
検査・観察項目	患者背景、臨床症状重症度および改善度、血圧・脈拍数、脳波、心電図、CT 検査、臨床検査、内分泌系検査、薬物血中濃度、副作用、全般重症度、全般改善度、概括安全度、総合有用度
検査・観察時期	表ト-14 のとおり
評価方法（項目） および評価基準	表ト-14 に示す間隔で以下の評価を行う。 (1)臨床症状の重症度 神経症状（構語障害、起立障害、歩行障害、書字障害、指鼻試験、踵膝試験など）および日常生活動作の重症度を評価する。 なお、神経症状の評価マニュアルについては表ト-15 に示した。 (2)臨床症状の改善度 臨床症状の重症度の推移から改善度を下記の 6 段階で評価する。 1：著明改善、2：改善、3：軽度改善、4：不変、5：悪化、 ×：試験期間を通じて症状なし

項 目	内 容
評価方法（項目） および評価基準	(3)全般重症度 全般的な重症度を下記の5段階で評価する。 0：症状なし，1：僅かに症状あり，2：軽度，3：中等度，4：高度 (4)全般改善度 全般的な改善度を下記の5段階で評価する。 1：著明改善 2：改善 3：軽度改善 4：不変 5：悪化 (5)概括安全度 副作用，臨床検査成績などを考慮し，概括安全度を下記の4段階で評価する。 1：全く安全 2：少し副作用がみられたが継続投与可能 3：少し副作用がみられたが治療により継続投与可能 4：副作用により投薬中止 (6)総合有用度 全般改善度と概括安全度とを総合し，下記の5段階で評価する。 1：極めて有用，2：有用，3：やや有用，4：どちらともいえない 5：好ましくない
目標症例数	表ト-14 のとおり
治験総括医師	表ト-14 のとおり
実施施設	表ト-14 のとおり
実施期間	表ト-14 のとおり

1) 試験別背景因子

総投与症例数は 154 例であったが，対象外疾患である脳炎後の運動失調，脳血管障害，wernicke korsakoff syndrome（ ），小脑梗塞，薬剤の副作用による中毒性失調症（ ），慢性小脳炎，Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病（ ）の計 7 例は集計対象から除外し，147 例で集計した．各試験別の背景因子について表ト-16 に示す．各試験に組み入れられた患者の背景に大きな差異はみられなかった．

表ト-14 各試験の検査・観察項目と評価時期、方法等のまとめ

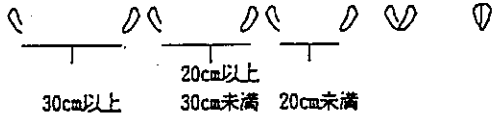
資料番号	投与期間	主要検査・観察項目および検査間隔				臨床症状の評価方法				目録 症例数	実施施設	治験総括医師	実施期間
		臨床症状	血圧・ 脈拍数	臨床検査 終了時	内分泌系検査 薬物血中濃度	総合判定	神経症候	その他の 神経症候	日常生活 動作				
	原則 8 週間	2週間隔	2週間隔	投与前と 終了時	4週間隔	2週間隔	analog scale (0~100)	評価せず	analog scale (0~100)	評価せず	3例		1990.12~ 1991.9
	原則 8 週間	4週間隔	4週間隔	投与前と 終了時	4週間隔	4週間隔	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5例		1990.7~ 1991.4
	原則16週間	4週間隔	4週間隔	投与前と 終了時	投与前と 終了時	4週間隔	analog scale (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	20例		1991.12~ 1993.11
	4 週間	1週間隔	1週間隔	投与前と 終了時	投与前と 終了時	1週間隔	analog scale (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	10例		1991.10~ 1992.11
	原則 8 週間	4週間隔	4週間隔	投与前と 終了時	4週間隔	4週間隔	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	10例		1989.10~ 1990.10
	原則 8 週間	4週間隔	4週間隔	投与前と 終了時	4週間隔	4週間隔	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5例		1990.6~ 1992.3
	原則 8 週間	4週間隔	4週間隔	投与前と 終了時	4週間隔	4週間隔	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	10例		1990.5~ 1992.1
	原則 8 週間	4週間隔	4週間隔	投与前と 終了時	4週間隔	4週間隔	analog scale (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	10例		1990.8~ 1990.10
	原則16週間	4週間隔	4週間隔	投与前と 終了時	投与前と 終了時	4週間隔	analog scale (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	5段階評価 (0~4)	7例		1991.8~ 1993.3
	原則16週間	4週間隔	4週間隔	投与前と 終了時	投与前と 終了時	4週間隔	analog scale (0~100)	評価せず	analog scale (0~100)	評価せず	3例		1992.6~ 1992.12
	4~8週間	2週間隔	2週間隔	投与前と 終了時	4週間隔	2週間隔	analog scale (0~100)	評価せず	analog scale (0~100)	評価せず	5例		1990.7~ 1992.3
	入院:2週間 外来:12週間	2週間隔	2週間隔	投与前と 終了時	4週間隔	2週間隔	5段階評価 (0~4)	評価せず	5段階評価 (0~4)	評価せず	6例		1989.11~ 1990.10
	4~8週間	2週間隔	2週間隔	投与前と 終了時	4週間隔	2週間隔	analog scale (0~100)	評価せず	analog scale (0~100)	評価せず	10例		1990.8~ 1991.10
	4~8週間	4週間隔	4週間隔	投与前と 終了時	4週間隔	4週間隔	analog scale (0~100)	評価せず	analog scale (0~100)	評価せず	10例		1990.6~ 1991.1
	8週間	2週間隔	2週間隔	投与前と 終了時	投与前と 終了時	2週間隔	analog scale (0~100)	評価せず	analog scale (0~100)	評価せず	5例		1991.8~ 1991.12
	原則4週間	2週間隔	2週間隔	投与前と 終了時	2週間隔	2週間隔	analog scale (0~100)	評価せず	analog scale (0~100)	評価せず	3例		1989.12~ 1991.4

治験総括医師のうち、()はGCP施行以前のため治験責任医師を記載した。

表ト-15 神経症候評価マニュアル (その1: ト-6, 7, 11, 12)

〔TA-0910-神経症候マニュアル〕

- (1)テストはすべて開眼で実施する。
 (2)使い馴れている手を“利き手”とし、重症側が不明瞭ならば、非利き手側とする。
 (3)椅子は正座した時に大腿がほぼ水平になる高さとし、机は書きに通した高さとする。
 (4)いずれのテストも“正確さ”を重視し、“速さ”などは参考とする。
 (5)重症度の判定はアナログスケールの任意の位置に印をつけ、線で結ぶ。
 (6)改善度の判定は1 (著明改善)、2 (改善)、3 (軽度改善)、4 (不変)、5 (悪化)、× (症状なし)で行う。

	患者への指示	テストの内容	710gスケール4”の例示
(1) 起立時障害	「立ちやすい足の位置を取って下さい」 足形番号 5 4 3 2 1 	できるだけ1の足形番号に近い足形番号を定める。	30cm以上の開脚の位置(足形番号5)でも、揺れがひどく、どうにか立っている。 左右を問わない
(2) 歩行障害 歩行テストに限り一本杖を使用してよいが、使用の場合は全期間にわたり使用し、これを記録する	「できるだけ直線に沿って歩いて下さい」	直線5mに沿って2往復(20m)の時間(sec)	リズムが乱れ、ふらつき、ぶれ、ジグザグが大きく、ターンがまづい。
(3) 構音障害	「つぎの言葉をできるだけはっきりと、3回繰り返して言って下さい」	テスト用紙に記した「るりもはりも照らせば光る」「波が真南で鳴る」を3回反復する時間(sec)	とぎれたり、ぬかしたり、はなはだ聞き取りにくい。
(4) 書字障害 (利き手)	「書きやすい方法で、できるだけ上手になぞって下さい」	利き手で、うず巻きをフェルトペンでなぞる時間(sec) 手首、ヒジの位置は指定せず、書きやすい姿勢で実施	動作が滑らかでなく、曲線もジグザグでほとんどはずれている。
(5) 手掌膝たたき障害 (重症側)	「10cmくらい離れたところから、掌1回目、裏2回目と、できるだけ正確に交替して、数えながら膝の上を30回打って下さい」	掌で1回(表)、2回(裏)、3回(表)、4回(裏)、と数えて、30回たたくに要する時間(sec)	30回たたくのがやっとで、リズムも乱れ、表裏の交替がでたらめに近い。
(6) かかと膝打ち障害 (重症側) 枕を使用しない、ズボンが動作をさまたげない様に注意する	「おおむねに寝て、天井を見たままま両足を伸ばし、できるだけ正確にかかとで膝を軽く打っては、両足を伸ばし、10回繰り返して下さい。」	重症側のかかとで、他側の膝を軽く打っては伸ばす動作の10回反復に要する時間(sec)	リズムが乱れ、正確に膝を打つこともほとんどできない。

表ト-15 神経症候評価マニュアル (その2: ト-4, 13, 14, 16, 17, 18, 19)

[T A - 0 9 1 0 - 神経症候マニュアル]

- (1) テストはすべて開眼で実施する。
 (2) 使い馴れている手を“利き手”とし、重症側が不明瞭ならば、非利き手側とする。
 (3) 椅子は正座した時に大腿がほぼ水平になる高さとし、机は書きに適した高さとする。
 (4) いずれのテストも“正確さ”を重視し、“速さ”などは参考とする。
 (5) 重症度の判定はアナログスケール(0~100)の任意の位置に↓印で行う。
 (6) 改善度の判定は1(著明改善)、2(改善)、3(軽度改善)、4(不変)、5(悪化)、×(症状なし)で行う。

	患者への指示	テストの内容	7+07スケール“100”の例示
(1) 構語障害	「タタタタ………となるべく速く繰り返して書いて下さい」	5秒間のク音の数を測定する。速すぎて測定不可能ならば、○印を記入する。	とぎれたり、ぬかしたり、はなはだ聞き取りにくい。
(2) 起立時障害	「立ちやすい足の位置を取って下さい」 足形番号 5 4 3 2 1  10cm以上 10cm以下		10cm以上の開脚の位置(足形番号5)でも、揺れがひどく、どうにか立っている。
(3) 歩行障害 歩行テストに限り一本杖を使用してよいが、使用の場合は全期間にわたり使用し、これを記録する	①「できるだけ直線に沿って歩いて下さい」 ②「つぎ足歩行をして歩いて下さい」	①直線2~3mに沿って往復させる ②直線2~3mに沿ってつぎ足歩行で往復させる <u>つぎ足歩行の巧拙の評価基準</u> 1: うまくできる 2: できるが不完全 3: 多少はできる 4: 全くできない	①リズムが乱れ、ふらつき、ぶれ、ジグザグが大きく、ターンがまづい。
(4) 書き障害(利き手)	「書きやすい方法で、はっきりと書いて下さい」	①住所・氏名を書かせる。 ②横線を引かせる。 ③渦巻きをなぞらせて、時間を測定する。	動作が滑らかでなく、曲線もジグザグではほとんどはずれている。
(5) 指鼻試験(重症側)	坐位で開眼させ、示指を外方水平位より鼻尖につけさせ、10回繰り返す。	<u>指鼻試験の巧拙の評価基準</u> 1: うまくできる 2: 指の動き真直が鼻尖にたつ 3: 指の動き速いが、鼻尖に近くとどまり、鼻尖からのずれがある。 4: 指の動きジグザグして、鼻尖からのずれがある。 5: 指の動き速く、ジグザグ大きく、鼻尖からのずれ大きい。	リズムが乱れ、正確に鼻尖をつくこともほとんどできない。
(5) 踵膝試験(重症側)	「仰向けに寝て、天井を見たままま両足を伸ばし、できるだけ正確に踵で膝を軽く打って、両足を伸ばし、5回繰り返して下さい。」	<u>踵膝試験の巧拙の評価基準</u> 1: うまくできる 2: 踵の動き真直が膝にたつ 3: 踵の動き速いが、膝に近くとどまり、膝からのずれがある。 4: 踵の動きジグザグして、膝からのずれがある。 5: 踵の動き速く、ジグザグ大きく、膝からのずれ大きい。	リズムが乱れ、正確に膝を打つこともほとんどできない。
(6) 手掌擦たたき試験(左・右)	「10cmくらい離れたところから、掌1回目、裏2回目と、できるだけ正確に交替して、数えながら膝の上を30回打って下さい」	掌で1回(表)、2回(裏)、3回(表)、4回(裏)、と数えて、30回たたき時間を測定する。	30回たたきのがやっとなで、リズムも乱れ、表裏の交替がでたらめに近い。

表ト-16 試験別背景因子

資料番号									
試験の区分		オープン試験							
代表施設及び施設数									
有効性評価対象例数		4	9	13	14	14	9	9	10
項目	分類								
性別	男	2	6	7	8	7	3	8	6
	女	2	3	6	6	7	6	1	4
年齢	10～19					1			
	20～29				2			1	1
	30～39	1		2	1	2			1
	40～49		1	4	4	4		3	4
	50～59	2	3	3	2	4	6	1	3
	60～69	1	2	4	3		3	3	1
	70～79		2		2	3		1	
	80～89		1						
診断	脊髄小脳変性症	4	9	13	14	14	9	9	10
	オリブ橋小脳萎縮症		8	7	4	8	3	6	1
	Menzel型遺伝性運動失調	1		3	2	3	1	3	1
	Holmes型遺伝性運動失調	1		1			2		4
	晩発性小脳皮質萎縮症		1		2		3		
	Joseph病				2	1			1
	Shy-Drager症候群	1		1	1				
	Friedreich病				1	1			
	その他			1	2	1			1
	病型不詳	1							2
	前治療薬の有無								
	無	3	5	10	7	14	7	3	10
	有	1	4	3	7		2	6	
	有効		2		2		1		
	やや有効		1	1			1		
	無効	1	1	2	4			4	
	不明				1			2	
重症度	微度								4
	軽度	1	1	2	5	2	1	3	3
	中等度	3	6	11	5	8	8	3	
	重度		2		3	4		3	3
	極度				1				
罹病期間	1年未満				1		1		
	3年未満		5	3	2	3	4	1	1
	5年未満	3	3	5	1	2	1	2	3
	10年未満		1	3	4	2	2	4	3
	10年以上	1		2	6	7	1	2	3
合併症の有無	有	2	5	5	8	5	5	3	2
	無	2	4	8	6	9	4	6	8
併用薬の有無	有	3	5	10	11	3	5	4	8
	無	1	4	3	3	11	4	5	2

【合併症の内訳（のべ例数）】高血圧症（24例）、糖尿病・耐糖能障害（12例）、高脂血症（10例）、肝疾患（8例）、貧血（5例）、胃潰瘍、気管支喘息、虚血性心疾患、不整脈、慢性関節リウマチ、胃炎、膝関節症（以上各2例）、パーキンソン病、前立腺肥大、気管支狭窄、起立性低血圧、結腸憩室、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、腰椎すべり症、骨粗鬆症、消化管出血、

								合 計
オープン試験								
								17施設
10	3	9	5	9	8	5	16	147
6	1	6	3	5	4	3	5	80
4	2	3	2	4	4	2	11	67
								1
					1		1	6
				3			1	11
3	1		2				2	28
5	1	1	1	2	6		2	42
2	1	4	2	3	1	4	8	42
		4		1		1	2	16
								1
10	3	9	5	9	8	5	16	147
4		8	5		3	5	8	70
2	1				1		7	25
4	1							13
	1	1			2		1	11
				1				5
					1			4
								2
				8				13
					1			4
10	1	9	5	1	1	4	16	106
	2			8	7	1		41
					1			6
				5	3	1		12
	2			2	3			19
				1				4
1								5
5		3	3	4	2		1	36
2	3	4	2	3	6	4	9	77
2		2		2		1	6	28
								1
		2					2	6
1		2	2	1	2	1	5	33
3		3	1	2	2	1	1	33
4	1	2	1	5	2	2	4	40
2	2		1	1	2	1	4	35
		5	1	1	3	3	10	58
10	3	4	4	8	5	2	6	89
7	1	7	3	5	8	5	12	97
3	2	2	2	4			4	50

右足関節滑膜炎、胆石症、陈旧性肺結核、洞不全症候群、尿路感染症、慢性膀胱炎、無症候性脳梗塞、老人性白内障、鬱血性心不全、痙攣性斜頸（以上各1例）

2) 有効性

(a) 試験別全般改善度

試験別の全般改善度について、表ト-17に示す。全体の成績として「中等度改善」以上と判定されたものは8.2%(12/147)、「軽度改善」以上と判定されたものは49.7%(73/147)であった。なお、試験別の成績に差異が認められたが、この原因として、評価マニュアルを使用しても評価者間のバラツキがあること、その他神経症候、日常生活動作、自律神経症状等の評価マニュアルや評価基準および全般改善度への反映方法（全般改善度の評価基準）が明確でなかったことが考えられた。個々の試験では少数例での検討であるため以下の集計は第Ⅱ相オープン試験全体としての成績で示す。

表ト-17 各試験方法における全般改善度の成績

		著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不 変	悪 化	計	有効率(%)	
								中等度改善 以上	軽度改善 以上
1		1		1	3		5	20.0(1/ 5)	40.0(2/ 5)
2		1	1	1	1		4	50.0(2/ 4)	75.0(3/ 4)
				2	1		3	0.0(0/ 3)	66.7(2/ 3)
					9		9	0.0(0/ 9)	0.0(0/ 9)
			2	5	2		9	22.2(2/ 9)	77.8(7/ 9)
				7		1	8	0.0(0/ 8)	87.5(7/ 8)
				5			5	0.0(0/ 5)	100(5/ 5)
			4	7	5		16	25.0(4/16)	68.8(11/16)
	計	1	7	27	18	1	54	14.8(8/54)	64.8(35/54)
3			1	5	2	1	9	11.1(1/ 9)	66.7(6/ 9)
			1	2	11		14	7.1(1/14)	21.4(3/14)
				4	5		9	0.0(0/ 9)	44.4(4/ 9)
				2	5	2	9	0.0(0/ 9)	22.2(2/ 9)
	計		2	13	23	3	41	4.9(2/41)	36.6(15/41)
4				1	10	2	13	0.0(0/13)	7.7(1/13)
			1	6	7		14	7.1(1/14)	50.0(7/14)
				6	3	1	10	0.0(0/10)	60.0(6/10)
				7	3		10	0.0(0/10)	70.0(7/10)
	計		1	20	23	3	47	2.1(1/47)	44.7(21/47)
総計		2	10	61	67	7	147	8.2(12/147)	49.7(73/147)

(b) 神経症候検査および日常生活動作の改善度

神経症候検査の改善度について表ト-18に示す。神経症候概括改善度において「軽度改善」

以上と判定されたものは 48.3%(71/147)であった。個々の症状では起立時障害が 26.7%(32/120)，歩行障害が 30.3%(40/132)，構音障害が 34.6%(44/127)，書字障害が 30.2%(38/126)と高い有効率を示した。

表ト-18 神経症候改善度

検査項目	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	有効率(%)	
							中等度改善以上	軽度改善以上
起立時障害	3	8	21	85	3	120	9.2(11/120)	26.7(32/120)
歩行障害	1	6	33	84	8	132	5.3(7/132)	30.3(40/132)
構音障害	0	3	41	79	4	127	2.4(3/127)	34.6(44/127)
書字障害	0	2	36	86	2	126	1.6(2/126)	30.2(38/126)
指鼻試験	0	0	11	39	1	51	0(0/ 51)	21.6(11/ 51)
手掌膝叩き試験	0	2	34	89	0	125	1.6(2/125)	28.8(36/125)
踵膝試験	2	1	10	41	0	54	5.6(3/ 54)	24.1(13/ 54)
踵膝打ち試験	0	0	15	51	3	69	0(0/ 69)	21.7(15/ 69)
打点試験	0	0	4	21	1	26	0(0/ 26)	15.4(4/ 26)
概括	2	8	61	70	6	147	6.8(10/147)	48.3(71/147)

また，日常生活動作改善度について表ト-19 に示す。日常生活動作概括改善度において「軽度改善」以上と判定されたものは 24.1%(34/141)であった。個別項目では，歩行が 29.2%(21/72)，起立が 25.4%(17/67)と下肢機能に関しての有効率が高かった。

表ト-19 日常生活動作改善度

検査項目	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	有効率(%)	
							中等度改善以上	軽度改善以上
歩行	1	5	15	49	2	72	8.3(6/ 72)	29.2(21/ 72)
起立	0	6	11	48	2	67	9.0(6/ 67)	25.4(17/ 67)
言葉・会話	0	0	10	87	2	99	0(0/ 99)	10.1(10/ 99)
入浴	0	0	4	108	1	113	0(0/113)	3.5(4/113)
洗面・整容動作	0	2	5	102	1	110	1.8(2/110)	6.4(7/110)
更衣動作	0	1	8	103	1	113	0.9(1/113)	8.0(9/113)
食事	0	2	8	97	0	107	1.9(2/107)	9.3(10/107)
用便	0	0	3	97	1	101	0(0/101)	3.0(3/100)
寝返り/寝起き	0	0	9	94	2	105	0(0/105)	8.6(9/105)
意欲	0	2	5	26	0	33	6.1(2/ 33)	21.2(7/ 33)
概括	0	6	28	105	2	141	4.3(6/141)	24.1(34/141)

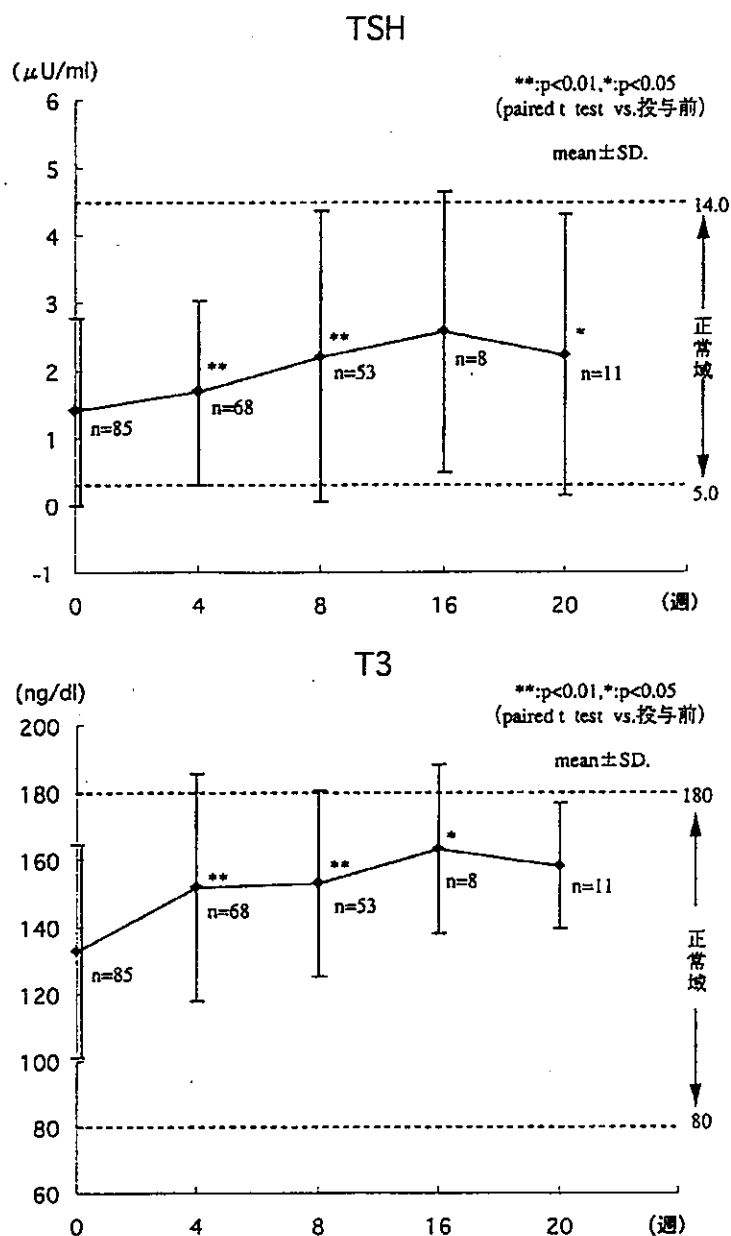
注：試験期間中，日常生活動作に障害のない症例は5例であった。

において，1例評価を実施していない。

3) 安全性

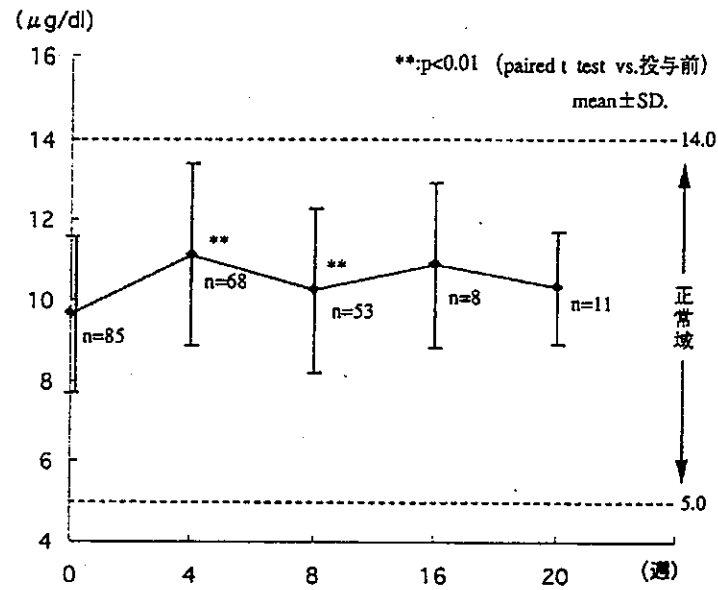
(a) 内分泌系への影響

投与期間中の TSH, T_3 , T_4 の推移について図ト-4 に示す。TSH は投与期間中に有意に上昇したが、正常範囲内での変動であった。 T_3 は投与期間中上昇を続け、正常上限を逸脱する症例も散見された。 T_4 は投与初期に有意に上昇したが、その後は低下し以後一定の値を維持した。投与量別の集計について表ト-20 に示す。TSH は投与量に関係なく、正常範囲内で 160~230%程度の変動を認めた。 T_3 および T_4 については 20mg/日以上



図ト-4 内分泌系の成績 (その1)

T4



図ト-4 内分泌系の成績 (その2)

表ト-20 内分泌への影響

1日投与量	n	時期	TSH(μU/ml)		T ₃ (ng/dl)		T ₄ (μg/dl)	
			測定値	変化率	測定値	変化率	測定値	変化率
5mg	43	投与前	1.54	214.2**	144.2	107.0	9.97	103.4
		投与後	2.44		149.5		10.18	
10mg	13	投与前	1.24	229.6	130.3	109.8*	8.77	116.0*
		投与後	2.26		143.7		10.12	
20mg	4	投与前	0.91	163.6	120.0	117.9	11.10	103.92
		投与後	1.24		136.5		11.58	
30mg	6	投与前	1.27	171.3	131.8	120.5	8.75	128.30
		投与後	2.05		156.5		11.02	
40mg	13	投与前	1.04	176.5**	128.9	114.1**	10.38	125.4**
		投与後	1.76		146.8		12.98	

注：投与終了時のデータを採用した。変化率は、各症例についての（後値/前値*100）を総和してNで割って算出した（%）

*：p<0.05, **：p<0.01

(b) 血圧および脈拍数への影響

血圧および脈拍数におよぼす影響について投与量別の成績を表ト-21 に示す。収縮期血圧の 30mg/日において有意な上昇がみられたが、他の所見に大きな変動は認めなかった。

表ト-21 血圧・脈拍数への影響

1日投与量	時期	収縮期血圧			拡張期血圧			脈拍数		
		n	測定値	変化率	n	測定値	変化率	n	測定値	変化率
5mg	投与前	47	127.0	97.5	47	75.7	98.6	39	75.6	103.7
	投与後		123.3			74.5			77.7	
10mg	投与前	27	124.0	98.9	27	75.2	100.6	20	73.0	106.3
	投与後		121.7			74.9			77.3	
20mg	投与前	8	130.5	102.8	8	81.9	95.6	8	82.5	100.1
	投与後		134.1			78.5			82.0	
30mg	投与前	13	121.1	114.5*	13	75.5	103.9	10	77.2	102.0
	投与後		135.8			76.0			78.1	
40mg	投与前	27	121.3	100.5	27	72.1	101.0	24	77.0	99.6
	投与後		121.5			71.9			76.1	

注：投与終了時のデータを採用した。変化率は、各症例についての（後値/前値*100）を総和してNで割って算出した（%）
測定体位は坐位→臥位→立位→（体位不明）の優先順位にて採用。*：p<0.05

(c) 有害事象

試験期間中に発現した有害事象について表ト-22 に示す。薬剤との関連性を否定されなかった症状は、安全性評価対象例 147 例中 13 例（14 件）であった。副作用発現率は 8.8%(13/147)で、食欲不振、嘔気、胸やけ、むかつき、悪心などの消化器症状が 11 例と多かった。また、これらの副作用発現時の投与量について表ト-23 に示すが、副作用発現時の用量については一定の傾向は認められなかった。

表ト-22 有害事象の内容

安全性評価対象例数		147例			
因果関係		1~3	5	計	4
副作用発現例数		10	3	13	3
発現率(%)		6.8	2.0	8.8	2.0
副作用発現件数		11	3	14	3
消化器系	食欲不振	1(0.7)		1(0.7)	
	嘔気	1(0.7)	1(0.7)	2(1.4)	
	胸やけ		1(0.7)	1(0.7)	
	むかつき	1(0.7)		1(0.7)	
	悪心	1(0.7)		1(0.7)	
	食欲不振・胸やけ	2(1.4)		2(1.4)	
	腹部不快	1(0.7)		1(0.7)	
	下痢		1(0.7)	1(0.7)	
	上腹部痛	1(0.7)		1(0.7)	
神経系	頭痛	1(0.7)		1(0.7)	1(0.7)
循環器系	後頸部・後頭部の拍動感	1(0.7)		1(0.7)	
その他	眼のかゆみ				2(1.4)
	浮遊感	1(0.7)		1(0.7)	

【因果関係】 1:関連あり, 2:関連あるらしい, 3:関連ないともいえない, 4:関連ないらしい, 5:関連不明

表ト-23 副作用発現時の用法・用量

投与パターン (1日用量)		件数	症状名	備考
固定 用量	2.5mg×2	1	後頸部・後頭部の拍動感	
	5mg×1	5	食欲不振・胸やけ(2件), 腹部不快, 上腹部痛, 下痢	投与中止
	5mg×2	1	浮遊感	投与中止
	10mg×1	1	胸やけ	5mg×1回へ減量
	10mg×2	1	悪心	5mg×2回へ減量
可 変 用 量	5mg×2→ 10mg×2→ 15mg×2→ 20mg×2	1	嘔気	
	5mg×2→ 10mg×2	1	食欲不振	投与中止
	10mg×1→ 10mg×2→ 15mg×2→ 20mg×2	2	むかつき, 嘔気	嘔気は15mg×2へ減量
	5mg×2→ 10mg×2→ 20mg×1+ 10mg×1	1	頭痛	10mg×2へ減量

(d) 臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動について表ト-24 に示す。薬剤との関連性が否定されなかった異常変動が 6.8%(9/133)に認められ、GOT, GPT, γ -GTP の上昇などが多かった。

表ト-24 臨床検査値の異常変動

安全性評価対象例数		133例			
因果関係		1~3	5	計	4
異常変動発現例数		3	6	9	
異常変動発現率(%)		2.3	4.5	6.8	
異常変動発現件数		4	11	15	38
血液学的検査	白血球数		1(0.7)	1(0.7)	1(0.7)
	赤血球数				1(0.7)
	ヘマトクリット				4(2.7)
	血色素量				1(0.7)
血液生化学的検査	GOT	1(0.7)	1(0.7)	2(1.4)	1(0.7)
	GPT	1(1.1)	3(2.0)	4(2.7)	1(0.7)
	γ -GTP	1(0.7)	1(0.7)	2(1.4)	
	LDH	1(0.7)		1(0.7)	1(0.7)
	総蛋白		1(0.7)	1(0.7)	3(2.0)
	総コレステロール				1(0.7)
	HDL-コレステロール		2(1.4)	2(1.4)	4(2.7)
	中性脂肪		1(0.7)	1(0.7)	3(2.0)
	BUN				2(1.4)
	CK				6(4.1)
	Cl		1(0.7)	1(0.7)	3(2.0)
	Na				1(0.7)
	血糖				3(2.0)
尿検査	尿蛋白				1(0.7)
	尿沈渣				1(0.7)

【因果関係】 1:関連あり, 2:関連あるらしい, 3:関連ないともいえない, 4:関連ないらしい, 5:関連不明
投与前のみ実施 9 例, 投与後のみ実施 2 例(有意な異常変動のないもの), 投与前後も未実施 3 例を集計から除外し, 投与前後も実施した 133 例で集計した。

(e) 概括安全度

概括安全度について表ト-25 に示す。概括安全度判定が各週または各用量ごとにあるものについては、その中から最も安全性に問題のある判定を集計した。その結果、「全く安全」と判定された安全率は 89.1%(131/147)であった。

表ト-25 概括安全度

全く安全	少し副作用が みられたが継続 投与可能	少し副作用が みられたが治療 により継続 投与可能	副作用により 投薬中止	計	安全率 (%)
131	13	1	2	147	89.1(131/147)

4) 第Ⅱ相オープン試験における有効性のまとめ

第Ⅱ相試験における背景因子別全般改善度について表ト-26に示す。「軽度改善」以上と判定された症例は、性別では男性 43.8%、女性 56.7%とやや女性の方が高かったものの、「中等度改善」以上と判定された症例は男性の方が高く、有効率の差についてははっきりした傾向はみられなかった。年齢別では 30 歳代および 70 歳以上の高齢者での有効率（「軽度改善」以上）がやや劣る結果であったが、「中等度改善」以上と判定されたものは他の年齢層と変わらなかった。脊髄小脳変性症の病型別有効率では、Holmes 型遺伝性運動失調症での有効率（「軽度改善」以上）がやや高い傾向にあったが、他のオリブ橋小脳萎縮症、Menzel 型遺伝性運動失調症、晩発性小脳皮質萎縮症など主たる病型のいずれにおいても有効率（「軽度改善」以上）に大きな差はなかった。また、試験前にヒルトニン注射薬の治療を経験したことのある患者のうち、その効果が「無効」とされた 19 例のうち 11 例（57.9%）に本薬投与による有効性が認められた。重症度別、罹病期間別では、病状の進行とともに有効率（「軽度改善」以上）がやや劣る結果であったが、「中等度改善」以上と判定されたものは他の層と変わらなかった。

投与期間別の有効率について表ト-27に示す。12 週未満の投与期間における有効率（「軽度改善」以上）は高かったが、12 週間以上の長期投与における有効率はやや劣る結果であった。これは、本薬が短期投与においては改善効果を有するが、長期投与時においては、患者の病状が進行するため改善効果がマスクされてしまうためと推定された。

表ト-27 投与期間別全般改善度

検査項目	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	有効率(%)	
							中等度改善以上	軽度改善以上
2 週未満				1	1	2	0(0/ 2)	0(0/ 2)
2 週以上 4 週未満	1		2	2		5	20.0(1/ 5)	60.0(3/ 5)
4 週以上 8 週未満		3	16	18		37	8.1(3/37)	51.4(19/37)
8 週以上 12 週未満	1	4	26	14	2	47	10.6(5/47)	66.0(31/47)
12 週以上		3	17	32	4	56	5.4(3/56)	35.7(20/56)

また、各症例の増量経過を踏まえた上での全般改善度を表ト-28に示す。各症例の増量経過は多種にわたっていたが、増量により有効率の増加がうかがわれた。また、最終用量別の全般改善度を表ト-29に示す。用量を変更した症例の最終用法・用量が主治医の選択した最善のものと考えられ、1 日用量 5mg では有効率はやや低く、10mg/日で 66.7%(16/24)の有効率（「軽度改善」以上）を示したが、明確な用量相関は認められなかった。

表ト-26 背景因子別全般改善度

資料番号													
項目	分類	評価 対象 例数	中等度 改善 以上 (%)	軽度 改善 以上 (%)	評価 対象 例数	中等度 改善 以上 (%)	軽度 改善 以上 (%)	評価 対象 例数	中等度 改善 以上 (%)	軽度 改善 以上 (%)	評価 対象 例数	中等度 改善 以上 (%)	軽度 改善 以上 (%)
性別	男	2	100.0	100.0	6	16.7	83.3	7	0.0	0.0	8	12.5	62.5
	女	2	0.0	50.0	3	0.0	33.3	6	0.0	16.7	6	0.0	33.3
年齢	10～19												
	20～29										2	50.0	100.0
	30～39	1	0.0	0.0				2	0.0	0.0	1	0.0	0.0
	40～49				1	0.0	100.0	4	0.0	25.0	4	0.0	50.0
	50～59	2	50.0	100.0	3	33.3	100.0	3	0.0	0.0	2	0.0	50.0
	60～69	1	100.0	100.0	2	0.0	100.0	4	0.0	0.0	3	0.0	66.7
	70～79				2	0.0	0.0				2	0.0	0.0
	80～89				1	0.0	0.0						
診断 病型	脊髄小脳変性症	4	50.0	75.0	9	11.1	66.7	13	0.0	7.7	14	7.1	50.0
	オリブ橋 小脳萎縮症				8	12.5	75.0	7	0.0	14.3	4	0.0	75.0
	Menzel型 遺伝性運動失調	1	0.0	100.0				3	0.0	0.0	2	0.0	100.0
	Holmes型 遺伝性運動失調	1	100.0	100.0				1	0.0	0.0			
	晩発性 小脳皮質萎縮症				1	0.0	0.0				2	0.0	50.0
	Joseph病										2	50.0	50.0
	Shy-Drager症候群	1	100.0	100.0				1	0.0	0.0	1	0.0	0.0
	Friedreich病										1	0.0	0.0
	その他							1	0.0	0.0	2	0.0	0.0
	病型不詳	1	0.0	0.0									
前 治 療 薬 有 無	無	3	66.7	100.0	5	0.0	40.0	10	0.0	10.0	7	0.0	28.6
	有	1	0.0	0.0	4	25.0	100.0	3	0.0	0.0	7	14.3	71.4
	有効				2	50.0	100.0				2	0.0	50.0
	やや有効				1	0.0	100.0	1	0.0	0.0			
	無効	1	0.0	0.0	1	0.0	100.0	2	0.0	0.0	4	0.0	75.0
	不明										1	100.0	100.0
重 症 度	微度												
	軽度	1	100.0	100.0	1	0.0	100.0	2	0.0	0.0	5	20.0	100.0
	中等度	3	33.3	66.7	6	16.7	66.7	11	0.0	9.1	5	0.0	40.0
	重度				2	0.0	50.0				3	0.0	0.0
	極度										1	0.0	0.0
罹 病 期 間	1年未満										1	0.0	100.0
	3年未満				5	20.0	100.0	3	0.0	0.0	2	0.0	100.0
	5年未満	3	66.7	66.7	3	0.0	33.3	5	0.0	20.0	1	0.0	0.0
	10年未満				1	0.0	0.0	3	0.0	0.0	4	0.0	50.0
	10年以上	1	0.0	100.0				2	0.0	0.0	6	16.7	33.3
合併症 の有無	有	2	100.0	100.0	5	20.0	60.0	5	0.0	0.0	8	12.5	50.0
	無	2	0.0	50.0	4	0.0	75.0	8	0.0	12.5	6	0.0	50.0
併用薬 の有無	有	3	66.7	100.0	5	20.0	60.0	10	0.0	10.0	11	9.1	36.4
	無	1	0.0	0.0	4	0.0	75.0	3	0.0	0.0	3	0.0	100.0

表ト-26 背景因子別全般改善度

評価対象数	中等度改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)	評価対象数	中等度改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)	評価対象数	中等度改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)	評価対象数	中等度改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)	評価対象数	中等度改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)	評価対象数	中等度改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)	評価対象数	中等度改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)
7	14.3	14.3	3	0.0	0.0	8	0.0	12.5	6	0.0	83.3	6	0.0	50.0	1	0.0	0.0	6	0.0	0.0
7	0.0	28.6	6	0.0	66.7	1	0.0	100.0	4	0.0	25.0	4	0.0	100.0	2	0.0	100.0	3	0.0	0.0
1	100.0	100.0																		
						1	0.0	0.0	1	0.0	0.0									
2	0.0	0.0							1	0.0	100.0									
4	0.0	25.0				3	0.0	33.3	4	0.0	75.0	3	0.0	66.7	1	0.0	100.0			
4	0.0	25.0	6	0.0	33.3	1	0.0	0.0	3	0.0	33.3	5	0.0	60.0	1	0.0	0.0	1	0.0	0.0
			3	0.0	66.7	3	0.0	33.3	1	0.0	100.0	2	0.0	100.0	1	0.0	100.0	4	0.0	0.0
3	0.0	0.0				1	0.0	0.0										4	0.0	0.0
14	7.1	21.4	9	0.0	44.4	9	0.0	22.2	10	0.0	60.0	10	0.0	70.0	3	0.0	66.7	9	0.0	0.0
8	0.0	12.5	3	0.0	66.7	6	0.0	33.3	1	0.0	100.0	4	0.0	50.0				8	0.0	0.0
3	33.3	66.7	1	0.0	0.0	3	0.0	0.0	1	0.0	100.0	2	0.0	50.0	1	0.0	0.0			
			2	0.0	50.0				4	0.0	50.0	4	0.0	100.0	1	0.0	100.0			
			3	0.0	33.3										1	0.0	100.0	1	0.0	0.0
1	0.0	0.0							1	0.0	0.0									
1	0.0	0.0																		
1	0.0	0.0							1	0.0	100.0									
									2	0.0	50.0									
14	7.1	21.4	7	0.0	42.9	3	0.0	33.3	10	0.0	60.0	10	0.0	70.0	1	0.0	100.0	9	0.0	0.0
			2	0.0	50.0	6	0.0	16.7							2	0.0	50.0			
			1	0.0	0.0															
			1	0.0	100.0															
						4	0.0	25.0							2	0.0	50.0			
						2	0.0	0.0												
									4	0.0	50.0	1	0.0	100.0						
2	50.0	50.0	1	0	100.0	3	0.0	33.3	3	0	100.0	5	0.0	60.0				3	0.0	0.0
8	0.0	25.0	8	0.0	37.5	3	0.0	33.3				2	0.0	50.0	3	0.0	66.7	4	0.0	0.0
4	0.0	0.0				3	0.0	0.0	3	0.0	33.3	2	0.0	100.0				2	0.0	0.0
			1	0.0	100.0													2	0.0	0.0
3	33.3	66.7	4	0.0	25.0	1	0.0	0.0	1	0.0	100.0	1	0.0	0.0				2	0.0	0.0
2	0.0	0.0	1	0.0	0.0	2	0.0	50.0	3	0.0	66.7	3	0.0	66.7				3	0.0	0.0
2	0.0	50.0	2	0.0	50.0	4	0.0	25.0	3	0.0	33.3	4	0.0	75.0	1	0.0	100.0	2	0.0	0.0
7	0.0	0.0	1	0.0	100.0	2	0.0	0.0	3	0.0	66.7	2	0.0	100.0	2	0.0	50.0			
5	0.0	20.0	5	0.0	60.0	3	0.0	33.3	2	0.0	100.0							5	0.0	0.0
9	11.1	22.2	4	0.0	25.0	6	0.0	16.7	8	0.0	50.0	10	0.0	70.0	3	0.0	66.7	4	0.0	0.0
3	0.0	33.3	5	0.0	20.0	4	0.0	50.0	8	0.0	50.0	7	0.0	71.4	1	0.0	0.0	7	0.0	0.0
11	9.1	18.2	4	0.0	75.0	5	0.0	0.0	2	0.0	100.0	3	0.0	66.7	2	0.0	100.0	2	0.0	0.0

															合計		
評 価 対 象 例 数	中 等 度 改 善 以 上 (%)	軽 度 改 善 以 上 (%)	評 価 対 象 例 数	中 等 度 改 善 以 上 (%)	軽 度 改 善 以 上 (%)	評 価 対 象 例 数	中 等 度 改 善 以 上 (%)	軽 度 改 善 以 上 (%)	評 価 対 象 例 数	中 等 度 改 善 以 上 (%)	軽 度 改 善 以 上 (%)	評 価 対 象 例 数	中 等 度 改 善 以 上 (%)	軽 度 改 善 以 上 (%)	評 価 対 象 例 数	中 等 度 改 善 以 上 (%)	軽 度 改 善 以 上 (%)
3	33.3	33.3	5	0.0	60.0	4	0.0	75.0	3	0.0	100.0	5	40.0	60.0	80	10.0	43.8
2	0.0	50.0	4	50.0	100.0	4	0.0	100.0	2	0.0	100.0	11	18.2	72.7	67	6.0	56.7
															1	100.0	100.0
						1	0.0	100.0				1	0.0	0.0	6	16.7	50.0
			3	33.3	100.0							1	0.0	0.0	11	9.1	36.4
2	0.0	0.0										2	50.0	50.0	28	3.6	46.4
1	0.0	0.0	2	0.0	50.0	6	0.0	83.3				2	0.0	100.0	42	4.8	50.0
2	50.0	100.0	3	33.3	100.0	1	0.0	100.0	4	0.0	100.0	8	25.0	75.0	42	11.9	66.7
			1	0.0	0.0				1	0.0	100.0	2	50.0	100.0	16	6.3	18.8
															1	0.0	0.0
5	20.0	40.0	9	22.2	77.8	8	0.0	87.5	5	0.0	100.0	16	25.0	68.8	147	8.2	49.7
5	20.0	40.0				3	0.0	66.7	5	0.0	100.0	8	50.0	75.0	70	8.6	47.1
						1	0.0	100.0				7	0.0	57.1	25	4.0	48.0
															13	7.7	69.2
						2	0.0	100.0				1	0.0	100.0	11	0.0	54.6
			1	0.0	100.0										5	20.0	40.0
						1	0.0	100.0							4	25.0	50.0
															2	0.0	0.0
			8	25.0	75.0										13	15.4	53.9
						1	0.0	100.0							4	0.0	50.0
5	20.0	40.0	1	0.0	100.0	1	0.0	100.0	4	0.0	100.0	16	25.0	68.8	106	7.6	45.3
			8	25.0	75.0	7	0.0	85.7	1	0.0	100.0				41	9.8	61.0
						1	0.0	100.0							6	16.7	66.7
			5	40.0	80.0	3	0.0	66.7	1	0.0	100.0				12	16.7	75.0
			2	0.0	100.0	3	0.0	100.0							19	0.0	57.9
			1	0.0	0.0										4	25.0	25.0
															5	0.0	60.0
3	33.3	33.3	4	0.0	100.0	2	0.0	100.0				1	0.0	100.0	36	11.11	66.7
2	0.0	50.0	3	33.3	33.3	6	0.0	83.3	4	0.0	100.0	9	22.2	55.6	77	6.5	44.2
			2	50.0	100.0				1	0.0	100.0	6	33.3	83.3	28	10.7	42.9
															1	0.0	0.0
												2	0.0	50.0	6	0.0	50.0
2	0.0	0.0	1	0.0	100.0	2	0.0	50.0	1	0.0	100.0	5	20.0	40.0	33	9.1	48.5
1	100.0	100.0	2	50.0	100.0	2	0.0	100.0	1	0.0	100.0	1	0.0	100.0	33	12.1	48.5
1	0.0	100.0	5	0.0	60.0	2	0.0	100.0	2	0.0	100.0	4	50.0	100.0	40	5.0	55.0
1	0.0	0.0	1	100.0	100.0	2	0.0	100.0	1	0.0	100.0	4	25.0	75.0	35	8.6	45.7
1	0.0	100.0	1	0.0	100.0	3	0.0	100.0	3	0.0	100.0	10	30.0	80.0	58	12.1	55.2
4	25.0	25.0	8	25.0	75.0	5	0.0	80.0	2	0.0	100.0	6	16.7	50.0	89	5.6	46.1
3	0.0	33.3	5	0.0	80.0	8	0.0	87.5	5	0.0	100.0	12	25.0	66.7	97	7.2	50.5
2	50.0	50.0	4	50.0	75.0							4	25.0	75.0	50	10.0	48.0

表ト-28 全般改善度のまとめ（投与パターン別：その1）

投与パターン (1日用量)		投与期間（週）				著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	有効率（%）	
		最小値	最大値	中央値	平均値							中等度改善以上	軽度改善以上
固定 用量	2.5mg×2	2	16	9	9	1		1	5		7	14.3(1/ 7)	28.6(2/ 7)
	5mg×1	2	37	9	12		2	15	16	1	34	5.9(2/34)	50.0(17/34)
	5mg×2	8	51	13	19	1	1		4	1	7	28.6(2/ 7)	28.6(2/ 7)
	10mg×1	12	24	14	16			2	3		5	0.0(0/ 5)	40.0(2/ 5)
	20mg×2	16	16	16	16			1			1	0.0(0/ 1)	100(1/ 1)
可 変 用 量	2.5mg×1→ 5mg×1	4 9	4 32	4 24	4 23			1	6 5		6 6	0(0/ 6) 0(0/ 6)	0(0/ 6) 16.7(1/ 6)
	2.5mg×1→ 2.5mg×2	5 23	5 23	5 23	5 23			1	1		1 1	0(0/ 1) 0(0/ 1)	0(0/ 1) 100(0/ 1)
	2.5mg×1→ 2.5mg×2→ 2.5mg×3→ 5mg×1+								1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	2.5mg×2→ 5mg×2+	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	2.5mg×1→ 5mg×3→ 10mg×1+	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	5mg×2→ 10mg×2+												
	5mg×1	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	2.5mg×1→ 2.5mg×2→ 2.5mg×3→ 5mg×1+	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	2.5mg×2→ 5mg×2+	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	2.5mg×1→ 5mg×3→ 10mg×1+	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	5mg×2→ 10mg×2+												
	5mg×1→ 10mg×3	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	2.5mg×1→ 2.5mg×2→ 2.5mg×3→ 5mg×3→ 10mg×1+								1		1	0(0/ 1) 0(0/ 1)	0(0/ 1) 0(0/ 1)
	5mg×2→ 10mg×2+												
	5mg×1→ 10mg×3	2	2	2	2				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)

表ト-28 全般改善度のまとめ（投与パターン別：その2）

投与パターン (1日用量)		投与期間（週）				著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	悪 化	計	有効率(%)	
		最 小 値	最 大 値	中 央 値	平 均 値							中 等 度 改 善 以 上	軽 度 改 善 以 上
可 変 用 量	2.5mg×2→ 5mg×2	4 4	8 73	4 7	5 23			2 3	1 1		3 4	0(0/ 3) 0(0/ 4)	66.7(2/ 3) 75.0(3/ 4)
	2.5mg×2→ 5mg×2→	2 2	2 2	2 2	2 2				1 1		1 1	0(0/ 1) 0(0/ 1)	0(0/ 1) 0(0/ 1)
	10mg×2→ 15mg×2	2 2	2 2	2 2	2 2				1 1		1 1	0(0/ 1) 0(0/ 1)	0(0/ 1) 0(0/ 1)
	2.5mg×2→ 5mg×1	4 32	4 32	4 32	4 32				1 1		1 1	0(0/ 1) 0(0/ 1)	0(0/ 1) 0(0/ 1)
	2.5mg×2→ 2.5mg×3→ 5mg×1+	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	2.5mg×2→ 5mg×2+												
	2.5mg×1→ 5mg×3→ 10mg×1+	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	5mg×2	2	2	2	2				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	2.5mg×2→ 2.5mg×3→ 5mg×1+												
	2.5mg×2→ 5mg×3	0 3	0 3	0 3	0 3				1 1		1 1	0(0/ 1) 0(0/ 1)	0(0/ 1) 0(0/ 1)
	2.5mg×3→ 2.5mg×2	7	7	7	7				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	5mg×1→ 10mg×1	2 0	4 31	4 5	3 7		1	4 5	2 1	1 2	7 9	0(0/ 7) 11.1(0/ 9)	57.1(4/ 7) 66.7(7/ 9)
	5mg×1→ 10mg×1→ 15mg×1	2 2	2 2	2 2	2 2			1	1		1 1	0(0/ 1) 0(0/ 1)	0(0/ 1) 100(1/ 1)
	5mg×1→ 5mg×2	2 2	4 11	2 4	3 5		1 1	3 4	4 4		8 9	12.5(1/ 8) 11.1(1/ 9)	50.0(4/ 8) 55.6(5/ 9)
	5mg×1→ 5mg×2→ 10mg×1→ 10mg×2	2 2 2 2	2 2 2 2	2 2 2 2	2 2 2 2				1 1 1 1		1 1 1 1	0(0/ 1) 0(0/ 1) 100(1/ 1) 100(1/ 1)	0(0/ 1) 0(0/ 1) 100(1/ 1) 100(1/ 1)
	5mg×1→ 5mg×2→ 5mg×3	2 3	2 11	2 4	2 6		1 1		1 1		1 3	0(0/ 1) 33.3(1/ 3)	0(0/ 1) 66.7(2/ 3)
	5mg×1→ 5mg×2→ 5mg×3→ 5mg×2→ 5mg×1	1 2 2 2	1 6 4 2	1 4 4 2	1 4 4 2				2 1 1		2 2 1	0(0/ 2) 0(0/ 2) 0(0/ 1)	0(0/ 2) 50.0(1/ 2) 100(1/ 1)
	5mg×1→ 5mg×2→ 10mg×2	2 2 4	2 2 7	2 2 5	2 2 5				3 3 3		3 3 3	0(0/ 3) 0(0/ 3) 0(0/ 3)	0(0/ 3) 0(0/ 3) 0(0/ 3)

表ト-28 全般改善度のまとめ（投与パターン別：その3）

投与パターン (1日用量)		投与期間（週）				著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	有効率（%）	
		最小値	最大値	中央値	平均値							中等度改善以上	軽度改善以上
可	5mg×1→ 5mg×2→	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	10mg×1+ 5mg×2→	1	1	1	1				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	10mg×3	4	4	4	4				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	5mg×1→ 10mg×2→	2	2	2	2			1			1	0(1/ 1)	100(1/ 1)
	5mg×2	2	2	2	2			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	5mg×2→ 10mg×2	1	15	8	8				2		2	0(0/ 2)	0(0/ 2)
		4	4	4	4				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	5mg×2→ 10mg×2→	1	4	2	2				5		5	0(0/ 5)	0(0/ 5)
		1	4	2	2			3	1		4	0(0/ 4)	75.0(3/ 4)
	15mg×2	2	4	3	3		2	2			4	50.0(2/ 4)	100(2/ 4)
	5mg×2→ 10mg×2→	1	2	1	1		1	5	13		19	5.3(1/19)	31.6(6/19)
		1	2	1	1		1	9	9		19	5.3(1/19)	52.6(10/19)
変	15mg×2→	1	2	1	1		1	12	5		18	5.6(1/18)	66.7(12/18)
	20mg×2	1	16	1	2		1	13	5		19	5.3(1/19)	73.7(14/19)
	5mg×2→ 10mg×2→	4	4	4	4				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
		3	3	3	3					1	1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	15mg×2→	1	1	1	1					1	1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	20mg×2→	5	5	5	5					1	1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	15mg×2→ 10mg×3												
	5mg×2→ 10mg×2→	2	2	2	2			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
		2	2	2	2			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	15mg×2→	3	3	3	3				1		1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	20mg×2→	3	3	3	3				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	15mg×2→	2	2	2	2				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
用	20mg×2	10	10	10	10				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	5mg×2→ 10mg×2→	2	2	2	2				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
		2	2	2	2				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	15mg×2→	2	2	2	2			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	15mg×3	2	2	2	2			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	5mg×2→ 10mg×2→	2	2	2	2				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
		12	12	12	12			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	20mg×1+ 10mg×1→												
	10mg×2	8	8	8	8			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	5mg×2→ 20mg×2→	4	4	4	4				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
		4	4	4	4					1	1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	10mg×2	4	4	4	4					1	1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
量	5mg×2→ 5mg×1	8	8	8	8		1				1	100(1/ 1)	100(1/ 1)
		2	2	2	2		1				1	100(1/ 1)	100(1/ 1)
	10mg×2→ 5mg×2	4	4	4	4			1			1	100(1/ 1)	100(1/ 1)
		12	12	12	12			1			1	100(1/ 1)	100(1/ 1)

表ト-28 全般改善度のまとめ（投与パターン別：その4）

投与パターン (1日用量)		投与期間（週）				著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	悪 化	計	有効率（%）	
		最 小 値	最 大 値	中 央 値	平 均 値							中 等 度 改 善 以 上	軽 度 改 善 以 上
可 変 用 量	10mg×2→	4	4	4	4			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	15mg×2→	4	4	4	4			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	20mg×2	8	8	8	8			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	10mg×1→	2	14	8	8				2		2	0(0/ 2)	0(0/ 2)
	10mg×2→	4	6	5	5				1	1	2	0(0/ 2)	0(0/ 2)
	10mg×1→	4	4	4	4			1	2		3	0(0/ 3)	33.3(1/ 3)
	10mg×2→	4	4	4	4			1	1		2	0(0/ 2)	50.0(1/ 2)
	15mg×2→	4	4	4	4			2	1		3	0(0/ 3)	66.7(2/ 3)
	20mg×2	4	4	4	4			2	1		3	0(0/ 3)	66.7(2/ 3)
	10mg×1→	4	16	10	10				2		2	0(0/ 2)	0(0/ 2)
	10mg×2→	4	4	4	4				2		2	0(0/ 2)	0(0/ 2)
	10mg×3	8	59	34	34				2		2	0(0/ 2)	0(0/ 2)
	10mg×1→	4	4	4	4				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	10mg×2→												
	10mg×3→	2	2	2	2				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	20mg×2	7	7	7	7				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	10mg×1→	3	3	3	3			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	5mg×1	0	0	0	0			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)
	15mg×2→	4	4	4	4				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
	20mg×2	4	4	4	4			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)

表ト-29 最終用量別全般改善度のまとめ

	1日 用量 (mg)	用法・用量 (mg×回)	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不 変	悪 化	計	有効率(%)	
									中等度改善 以上	軽度改善 以上
固 定 用 量	5mg	2.5mg×2	1		1	5		7	14.3(1/ 7)	28.6(2/ 7)
		5mg×1		2	15	16	1	34	5.9(2/34)	50.0(17/34)
		5mg 計	1	2	16	21	1	41	7.3(3/41)	46.3(19/41)
	10mg	5mg×2	1	1		4	1	7	28.6(2/ 7)	28.6(2/ 7)
		10mg×1			2	3		5	0.0(0/ 5)	40.0(2/ 5)
		10mg 計	1	1	2	7	1	12	16.7(2/12)	33.3(4/12)
	20mg	20mg×2			1			1	0.0(0/ 1)	100(1/ 1)
可 変 用 量	5mg	2.5mg×2			1	1		2	0(0/ 2)	50.0(1/ 2)
		5mg×1		1	3	6		10	10.0(1/10)	40.0(4/10)
		5mg 計		1	4	7		12	8.3(1/12)	41.7(5/12)
	10mg	5mg×2		1	9	5		15	6.7(1/15)	66.7(10/15)
		10mg×1		1	5	1	2	9	11.1(1/ 9)	66.7(6/ 9)
		10mg 計		2	14	6	2	24	8.3(2/24)	66.7(16/24)
	15mg	5mg×3		1	1	2		4	25.0(1/ 4)	50.0(2/ 4)
	20mg	10mg×2			2	5	2	9	0(0/ 9)	22.2(2/ 9)
		10mg×1+ 5mg×2				1		1	0(0/ 1)	0(0/ 1)
		20mg 計			2	6	2	10	0(0/10)	20.0(2/10)
	25mg	10mg×2+ 5mg×1				1		1	0(0/10)	0(0/10)
	30mg	10mg×3				5		5	0(0/ 5)	0(0/ 5)
		15mg×2		2	2	1		5	40.0(2/ 5)	80.0(4/ 5)
		30mg 計		2	2	6		10	20.0(2/10)	40.0(4/10)
	40mg	20mg×2		1	17	8		26	3.8(1/26)	69.2(18/26)
	45mg	15mg×3			1			1	0(0/ 1)	100(1/ 1)

注：可変用量の症例は、最終用法・用量にて判定されたものを集計した。

(2) オープン試験参考資料

参考資料の および の試験成績について表トー30, 31 に示した.

表トー30 全般改善度

資料番号	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不 変	悪 化	計	有効率(%)	
							中等度改善 以上	軽度改善 以上
	0	2	3	0	0	5	40.0(2/ 5)	100(5/ 5)
	0	8	17	15	5	45	17.8(8/45)	55.6(25/45)

表トー31 概括安全度

分類	全く安全	少し副作用が みられたが継 続投与可能	少し副作用が みられたが治 療により継続 投与可能	副作用により 投薬中止	計	安全率 (%)
	5	0	0	0	5	100(5/ 5)
	40	5	0	5	50	80.0(40/50)

においては、同一患者に休薬期間を設定した上で、複数回の繰り返し投与が実施された。上記成績は初回投与時の成績であるが、全投与期間において発現した副作用（タルチレリン水和物との関連性が否定されなかったもの）は 10 例であった。胸やけ、食欲低下各 2 例、胃痛、嘔気、胃部不快感、倦怠感、発疹・掻痒感、動悸、不眠、目がボーっとする各 1 件の計 12 件であった。

以上の参考資料の成績は、第Ⅱ相試験の評価資料（ ）の成績と大きく異なることはなかった。

(3) 二重盲検試験

第Ⅱ相二重盲検試験は、1992年（平成4年）5月から11月にかけて、他3施設で cross-over 法により実施された。

本剤の脊髄小脳変性症に対する有効性を、少数施設でのプラセボ対照比較試験により検証することを計画したが、対象疾患が希少疾病であることおよび少数施設で実施可能な例数を考慮すると、タルチレリン水和物とプラセボとの二群間比較を行うには、解析に十分な症例数を確保することが困難と考えられた。

そこで、少数例でも比較解析が可能なクロスオーバー試験を計画した。その際、試験Ⅰ期に投与された薬剤が試験Ⅱ期の薬効評価に影響を及ぼすことがないように試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の間に十分な休薬期間を設けることも考えられたが、病態が進展することを危惧して、休薬期間を設けないタルチレリン水和物とプラセボとのクロスオーバー試験とした。なお、薬剤効果の検定では持ち越し効果の影響に配慮した。

また、第Ⅱ相オープン試験にて用いられてきた運動失調評価マニュアルについて、各検査ごとに評価ポイントを設定した新たな評価マニュアル（表ト-34）を作成した。評価項目は第Ⅱ相オープン試験にて評価した歩行障害、指鼻試験、踵膝試験、踵膝叩き試験、構音障害に打点試験と舌振り運動試験を追加した。歩行障害については歩幅、歩隔、膝の伸び、手の振り、歩行速度、指鼻試験では手の動きの規則性、正確性、制御性、打点試験では手の動きの規則性、動かす速度、正確性、踵膝試験では足の動きの規則性、動かす速度、正確性および制御性、踵膝叩き試験では足の動きの時間的および空間的規則性、動かす速度、正確性、構音障害は規則性、音声、単音、速度、音調、持続性、舌振り運動試験では舌振り運動時の規則性、速度、振りの大きさ、挺舌程度、持続性にポイントをおき評価した。

なお、全般改善度については、評価マニュアルに従って判定された全般症状改善度および運動失調改善度に基づいて5段階で判定することとし、Ⅰ期とⅡ期の全般改善度の優劣比較については3つのカテゴリーにて判定を行ったが、その基準は明確でなかった。

また、患者の日常生活動作障害についての詳細な観察を行うために134項目の患者アンケートを実施し、評価の参考とすることとした。なお、投与量はこれまでのオープン試験にて耐薬性が確認されている最大量である20mg×2回/日を用いた。

二重盲検 cross-over 試験の試験方法の概略について表ト-32に示す。

表ト-32 二重盲検試験の方法

項 目	内 容																
治験の目的	タルチレリン水和物の脊髄小脳変性症に対する有効性ならびに安全性について、二重盲検 cross-over 法により検討する。																
試験の種類	二重盲検試験（プラセボを対照薬とした cross-over 法）																
対象疾患	(1)対象疾患：下記病型の脊髄小脳変性症患者 ①晩発性小脳皮質萎縮症(孤発型) ②遺伝性小脳皮質萎縮症(Holmes 型) ③オリブ橋小脳萎縮症(孤発型) ④遺伝性オリブ橋小脳萎縮症(Menzel 型) ⑤その他 (2)選択基準 ①重症度：自力で起立・歩行が可能な軽症～中等症 ②症状：試験期間中の重症度が大きく変化しないことが想定され、かつ、2 週間の観察期間中、症状の変動が少なく安定しているもの ③年齢：25 歳～75 歳 ④性別および入院・外来：不問 (3)除外対象 ①重症脊髄小脳変性症患者 ②急速進行性の脊髄小脳変性症患者 ③血管性、アルコール性あるいは薬物性等の二次性小脳障害による失調症状を有するもの ④運動麻痺および筋関節疾患による運動障害を有するもの ⑤薬剤評価に影響をおよぼす可能性がある痴呆症状を有するもの ⑥高度の自律神経障害を有するもの ⑦視床下部障害、下垂体障害を有するもの ⑧甲状腺障害を有するもの(甲状腺機能亢進、甲状腺機能低下等) ⑨パーキンソン病等のその他神経変性疾患を合併しているもの ⑩重篤な高血圧症・心疾患・糖尿病・肝障害・腎障害を有するもの ⑪薬剤過敏症の既往を有するもの ⑫妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のあるもの ⑬その他、治験成績に影響をおよぼす可能性のある要因を有するもの																
目標症例数および設定の根拠	40 例（1 施設 10 例程度） 【設定の根拠】対象が脊髄小脳変性症と全国で 1 万人程度（推定）の患者数であるため、各施設の実施可能性を考慮して決定した。																
使用薬剤	タルチレリン水和物 20mg 錠および識別不能なプラセボ錠																
用法・用量	試験方法は、観察期において試験薬剤の投与を行わずに患者の症状観察を行い、試験Ⅰ期および試験Ⅱ期では、試験薬剤を 1 回 1 錠、1 日 2 回投与する。すなわち、タルチレリン水和物先行群（以下 TA 先行群と略す）では試験Ⅰ期にタルチレリン水和物 20mg 錠を、試験Ⅱ期にはプラセボ錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回、朝食後および夕食後に投与する。一方、プラセボ先行群（以下 P 先行群と略す）では試験Ⅰ期にプラセボ錠を、試験Ⅱ期にタルチレリン水和物 20mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回、朝食後および夕食後に投与する。ただし、副作用等のため減量することが適当と判断した場合は試験薬剤を 1 回 1 錠、1 日 1 回朝食後に投与する。 <table><tr><th>試験期</th><th>観察期</th><th>試験Ⅰ期</th><th>試験Ⅱ期</th></tr><tr><td>期間</td><td>2 週</td><td>2 週</td><td>2 週</td></tr><tr><td>TA 先行群</td><td>試験薬の投与せず</td><td>タルチレリン水和物×2 回/日</td><td>プラセボ×2 回/日</td></tr><tr><td>P 先行群</td><td>試験薬の投与せず</td><td>プラセボ×2 回/日</td><td>タルチレリン水和物×2 回/日</td></tr></table>	試験期	観察期	試験Ⅰ期	試験Ⅱ期	期間	2 週	2 週	2 週	TA 先行群	試験薬の投与せず	タルチレリン水和物×2 回/日	プラセボ×2 回/日	P 先行群	試験薬の投与せず	プラセボ×2 回/日	タルチレリン水和物×2 回/日
試験期	観察期	試験Ⅰ期	試験Ⅱ期														
期間	2 週	2 週	2 週														
TA 先行群	試験薬の投与せず	タルチレリン水和物×2 回/日	プラセボ×2 回/日														
P 先行群	試験薬の投与せず	プラセボ×2 回/日	タルチレリン水和物×2 回/日														
併用治療	(1)併用禁止薬：試験薬と同様の作用を示すと考えられる TRH 製剤、抗甲状腺剤、甲状腺ホルモン剤を投与している患者は調査対象としない。ただし、調査対象に加える場合は、試験開始前少なくとも 4 週間前に投与を中止する。																

項 目	内 容
併用治療	(2)併用注意薬：6週間の試験期間を通じ試験薬の効果に影響をおよぼすと考えられる脳代謝賦活薬および脳代謝改善薬，抗パーキンソン薬，抗痙縮薬，抗不安薬，抗うつ薬，抗てんかん薬，抗精神病薬，排尿障害治療薬，睡眠導入薬は原則として併用しない。ただし，試験開始4週前から投与しており，やむを得ず継続投与する場合は試験期間中その種類および用法・用量を変更せず使用する。 (3)リハビリテーション：観察期開始4週前から実施していたリハビリテーションはそのまま継続し，試験期間中にはプログラムを変更しない。
投与期間	試験Ⅰ期：2週間，試験Ⅱ期：2週間
検査・観察項目	患者の背景，症状別重症度，改善度および優劣比較，症状別概括重症度，概括改善度および優劣比較，神経症候の項目別重症度，項目群別重症度，項目群別改善度および優劣比較，血圧・脈拍数，MRI 検査，心電図検査，脳波検査，臨床検査，副作用，症状アンケート，全般症状改善度および優劣比較，運動失調重症度，運動失調改善度および優劣比較，全般改善度および優劣比較，概括安全度，総合有用度および優劣比較
検査・観察時期	表ト-33のとおり
評価方法(項目) および評価基準	(1)症状アンケート 患者に対して観察期に「貴方の症状の程度記録用紙(服用前)①」を手渡し，観察期中に症状程度を記録させる。また，試験Ⅰ期では，「貴方の症状の推移記録用紙(服用後1～2週用)②」を手渡し，観察期と比較した症状の改善程度の印象について記載させる。また，試験Ⅱ期では「貴方の症状の推移記録用紙(服用後3～4週用)③」を手渡し，試験Ⅰ期と同様に観察期と比較した症状の改善程度の印象について記載させ，さらに試験Ⅰ期とⅡ期の優劣比較についても記載させる。 (2)症状別（神経症状，自律神経症状，自覚症状，精神症状）重症度 観察期にアンケート（貴方の症状の程度記録用紙）の症状程度，神経学的症候，神経徴候等を勘案し，各評価項目毎の重症度を下記の7段階で評価する。 1：症状なし，2：1と3の中間，3：軽度，4：3と5の中間 5：中等度，6：5と7の中間，7：高度 (3)症状別改善度 試験Ⅰ期および試験Ⅱ期に症状アンケート（貴方の症状の推移記録用紙）に基づき各評価項目毎の改善度を観察期と比較して下記の6段階で評価する。 +3：著明改善，+2：中等度改善，+1：軽度改善，0：不変，-1：悪化， X：試験期間を通じて症状なし (4)症状別改善度優劣比較 各評価項目毎の改善度および患者印象に基づき試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の有効性について優劣比較を下記の3段階で評価する。 1：試験Ⅰ期>試験Ⅱ期，2：試験Ⅰ期=試験Ⅱ期，3：試験Ⅰ期<試験Ⅱ期 (5)症状群別（神経症状，自律神経症状，自覚症状，精神症状）概括重症度 観察期に各評価項目毎の概括重症度を下記の7段階で評価する。 1：症状なし，2：1と3の中間，3：軽度，4：3と5の中間 5：中等度，6：5と7の中間，7：高度 (6)症状群別概括改善度 試験Ⅰ期および試験Ⅱ期に各評価項目毎の概括改善度を観察期と比較して下記の6段階で評価する。 +3：著明改善，+2：中等度改善，+1：軽度改善，0：不変，-1：悪化， X：試験期間を通じて症状なし (7)症状群別概括改善度優劣比較 各評価項目の概括改善度および患者印象に基づき試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の有効性について優劣比較を下記の3段階で評価する。 1：試験Ⅰ期>試験Ⅱ期，2：試験Ⅰ期=試験Ⅱ期，3：試験Ⅰ期<試験Ⅱ期

項 目	内 容
評価方法(項目) および評価基準	(8) 神経徴候 観察期、試験Ⅰ期および試験Ⅱ期に神経徴候評価マニュアル(表ト-34)に従い各評価項目毎に重症度を評価する。評価結果はアナログスケール上に矢印で記載する。また、各評価項目毎の重症度に基づき改善度の評価を行う。 さらに試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の有効性の優劣比較について評価する。なおこれらの検査は服薬3時間前後に実施し、また、試験期間中はできる限り同一時刻に実施する。 改善度は下記の6段階で評価する。 +3: 著明改善, +2: 中等度改善, +1: 軽度改善, 0: 不変, -1: 悪化, X: 試験期間を通じて症状なし 有効性の優劣比較は下記の3段階で評価する。 1: 試験Ⅰ期>試験Ⅱ期, 2: 試験Ⅰ期=試験Ⅱ期, 3: 試験Ⅰ期<試験Ⅱ期 (9) 全般症状改善度 症状別改善度ならびに症状群別概括改善度判定に基づいて下記の6段階で評価する。 +3: 著明改善, +2: 中等度改善, +1: 軽度改善, 0: 不変, -1: 悪化, 不: 判定不能 (10) 全般症状改善度優劣比較 全般症状改善度および症状群別概括改善度優劣比較に基づき試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の有効性について優劣比較を下記の3段階で評価する。 1: 試験Ⅰ期>試験Ⅱ期, 2: 試験Ⅰ期=試験Ⅱ期, 3: 試験Ⅰ期<試験Ⅱ期 (11) 運動失調重症度 神経徴候の結果に基づき下記の7段階で評価する。 1: 正常, 2: 1と3の間, 3: 軽度異常, 4: 3と5の間, 5: 中等度異常, 6: 5と7の間, 7: 高度異常 (12) 運動失調改善度 運動失調重症度に基づき下記の6段階で評価する。 +3: 著明改善, +2: 中等度改善, +1: 軽度改善, 0: 不変, -1: 悪化, 不: 判定不能 (13) 運動失調改善度優劣比較 運動失調重症度および運動失調改善度に基づき試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の有効性について優劣比較を下記の3段階で評価する。 1: 試験Ⅰ期>試験Ⅱ期, 2: 試験Ⅰ期=試験Ⅱ期, 3: 試験Ⅰ期<試験Ⅱ期 (14) 全般改善度 全般症状改善度および運動失調改善度に基づいて総合判定を下記の6段階で評価する。 +3: 著明改善, +2: 中等度改善, +1: 軽度改善, 0: 不変, -1: 悪化, 不: 判定不能 (15) 全般改善度優劣比較 全般改善度に基づき試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の有効性について優劣比較を下記の3段階で評価する。 1: 試験Ⅰ期>試験Ⅱ期, 2: 試験Ⅰ期=試験Ⅱ期, 3: 試験Ⅰ期<試験Ⅱ期 (16) 概括安全度 副作用、臨床検査成績等を勘案し、概括安全度を下記の5段階で評価する。 1: 全く安全 2: 副作用がみられたが継続投与可能 3: 副作用がみられたが治療により継続投与可能 4: 副作用により投薬中止 5: 判定不能

項 目	内 容
評価方法(項目) および評価基準	(17)総合有用度 全般改善度と概括安全度に基づいて総合判定を下記の6段階で評価する。 +3:極めて有用, +2:有用, +1:やや有用, 0:どちらとも言えない, -1:好ましくない, 不:判定不能総合有用度優劣比較 (18)総合有用度優劣比較 総合有用度に基づいて試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の有用性について優劣比較を下記の3段階で評価する。 1:試験Ⅰ期>試験Ⅱ期, 2:試験Ⅰ期=試験Ⅱ期, 3:試験Ⅰ期<試験Ⅱ期
検定方法	<試験実施計画書に記載された検定方法> 各評価項目についての群間比較は Mann-Whitney のU検定, χ^2-test, Fisher の直接法等の検定手法を適宜用いて行う。血圧, 脈拍数, 臨床検査値等は t-test, Wilcoxon の順位和検定法等を用いる。有意水準は $p=0.05$ とする。 <開票前に決めた方法に基づいて行った解析> 各評価項目の薬剤効果の検定は, 時期効果を調整して行うため, 優劣比較データを“試験Ⅱ期-試験Ⅰ期”のデータとみなし, 優劣比較データに対する TA 先行群と P 先行群間の比較を Wilcoxon の順位和検定により行う。時期効果については, 薬剤効果を調整して行うため, 薬剤差に対応する優劣比較データに対して, 同様の群間比較を行う。順序効果については, 試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の改善度判定 (便宜的に等間隔スコアを仮定し, 著明改善; +3, 中等度改善; +2, 軽度改善; +1, 不変; 0, 悪化; -1 とした) の和に対して, 同様の群間比較を行う。 <開票後に決めた方法で行った解析> 血圧, 脈拍数は, 観察期と各試験期の変化量をレスポンスとして, 順序効果, 薬剤効果, 時期効果の検定を行う。順序効果の検定は, 試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の和に対する TA 先行群と P 先行群間の比較を 2 標本 t 検定により行う。薬剤効果の検定は, 試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の差に対する TA 先行群と P 先行群間の比較を 2 標本 t 検定により行う。時期効果の検定は, TA 投与期と P 投与期の差に対する TA 先行群と P 先行群間の比較を 2 標本 t 検定により行う。また, 参考として TA 先行群と P 先行群ごとに観察期と各試験期との比較を paired t 検定を用いて行う。 臨床検査値は TA 先行群と P 先行群ごとに投与前と投与後の比較を paired t 検定を用いて行う。
治験総括医師	
代表施設名および 施設数	他 3 施設
コントローラー	
治験期間	1992 年 5 月～11 月
実施症例数	60 例

表ト-33 検査・観察時期

評価項目		観察期	治療Ⅰ期	治療Ⅱ期	備考
患者の背景		○	—	—	
症状(群)別重症度		○	—	—	
症状(群)別改善度		—	○	○	投与前と比較
優劣比較		—	—	○	試験Ⅰ期と試験Ⅱ期を比較
神経徴候	項目別重症度	○	○	○	
	項目群別重症度	○	○	○	
	項目群別改善度	—	○	○	投与前と比較
	優劣比較	—	—	—	試験Ⅰ期と試験Ⅱ期を比較
血圧・脈拍数		○	○	○	臥位および立位
MRI 所見		○	—	—	
脳波・心電図		○	—	—	
臨床検査		○	—	○	異常変動症例は追跡調査を実施
副作用		—		随時	内容, 程度, 発現時期, 処置, 転帰
症状アンケート		○	○	○	
効果判定	全般症状改善度	—	○	○	投与前と比較
	優劣比較	—	—	○	試験Ⅰ期と試験Ⅱ期を比較
	運動失調重症度	○	○	○	
	運動失調改善度	—	○	○	投与前と比較
	優劣比較	—	—	○	試験Ⅰ期と試験Ⅱ期を比較
	全般改善度	—	○	○	投与前と比較
	優劣比較	—	—	○	試験Ⅰ期と試験Ⅱ期を比較
	概括安全度	—	○	○	臨床検査値, 副作用等より評価
	総合有用度	—	○	○	全般改善度, 概括安全度の総合評価
	優劣比較	—	—	○	試験Ⅰ期と試験Ⅱ期を比較

表ト-34 運動失調症候評価マニュアル (その1)

- [1] 検査は当日の服薬3時間前後に実施することとする。
 [2] 各検査について、重症度の判定はアナログスケール上の該当する位置に↓で記入する。
 [3] 全検査を終了した後に全検査を総合的に判断し、効果判定欄に運動失調重症度および運動失調改善度を記入する。
 [4] 各検査の実施要綱および評価内容は下記の通りとする。

検査項目	患者への指示	評価内容	各評価項目の内容
1. 歩行障害	「できるだけ真っ直ぐに普通に歩いて下さい」	歩行の歩幅、歩隔、膝の伸び、手の振り、歩行速度について評価する。また、これらの項目の概括判定も行う。	○歩幅は歩行時の足の前後の幅について、その大小および歩行中のばらつきについて評価する。 ○歩隔は歩行時の左右の足の開きについて、その大小および歩行中のばらつきについて評価する。 ○膝の伸びは歩行時の遊脚期において、前方に振り出された膝の伸び(膝角度の増大)について評価する。 ○手の振りは歩行時の上肢の振り、特に前方に振り出された手首の高さについて評価する。 ○歩行速度は歩行時の速さおよびその変化について評価する。
2. 指鼻試験 (重症側で実施)	「坐位にて目を閉じ、手を水平外方に伸ばし、次いで人さし指で鼻先を触る。この動作を正確に数回繰り返して下さい。」	指鼻試験実施中の手の動きの規則性、正確性、制御性について評価する。また、これらの項目の概括判定も行う。	○規則性は人さし指の動きのスムーズさおよびリズムについて評価する。 ○正確性は人さし指が鼻先へ毎回正確に触れることができるかどうかについて評価する。 ○制御性は人さし指で鼻先に振れる際の振れおよび動作中の肘の振れについて評価する。
3. 打点試験	「利き手の人さし指を使って、10cm位の高さから、指定の点を指先で叩いて、また、元の高さに戻す動作をできるだけ速く、正確に10回繰り返して下さい。」	打点試験実施中の手の動きの規則性、動かす速度、正確性について評価する。また、これらの項目の概括判定も行う。	○規則性は人さし指の動きのスムーズさおよびリズムについて評価する。 ○速度は人さし指の動きの速さとばらつきについて評価する。 ○正確性は指定点を毎回正確に叩くことができるかどうかについて評価する。
4. 踵膝試験 (重症側で実施)	「仰向けに寝て天井を見たままの姿勢で、両下肢を伸展したところから、踵を正確に膝の中央につけ、次いで、踵を正確にすねに沿って滑らせながら膝を伸ばす。この動作を繰り返して下さい。」	踵膝試験実施中の足の動きの規則性、動かす速度、正確性および制御性について評価する。また、これらの項目の概括判定も行う。	○規則性は踵を膝につけ、さらに戻す動作のスムーズさ、リズムならびにそのばらつきについて評価する。 ○速度は踵を膝につける速さ、戻す速さについて評価する。 ○正確性は膝中央を毎回正確に打つことができるかどうかについて評価する。 ○制御性は踵を膝中央につける際の振れおよび下腿前面を滑らせる際の振れについて評価する。

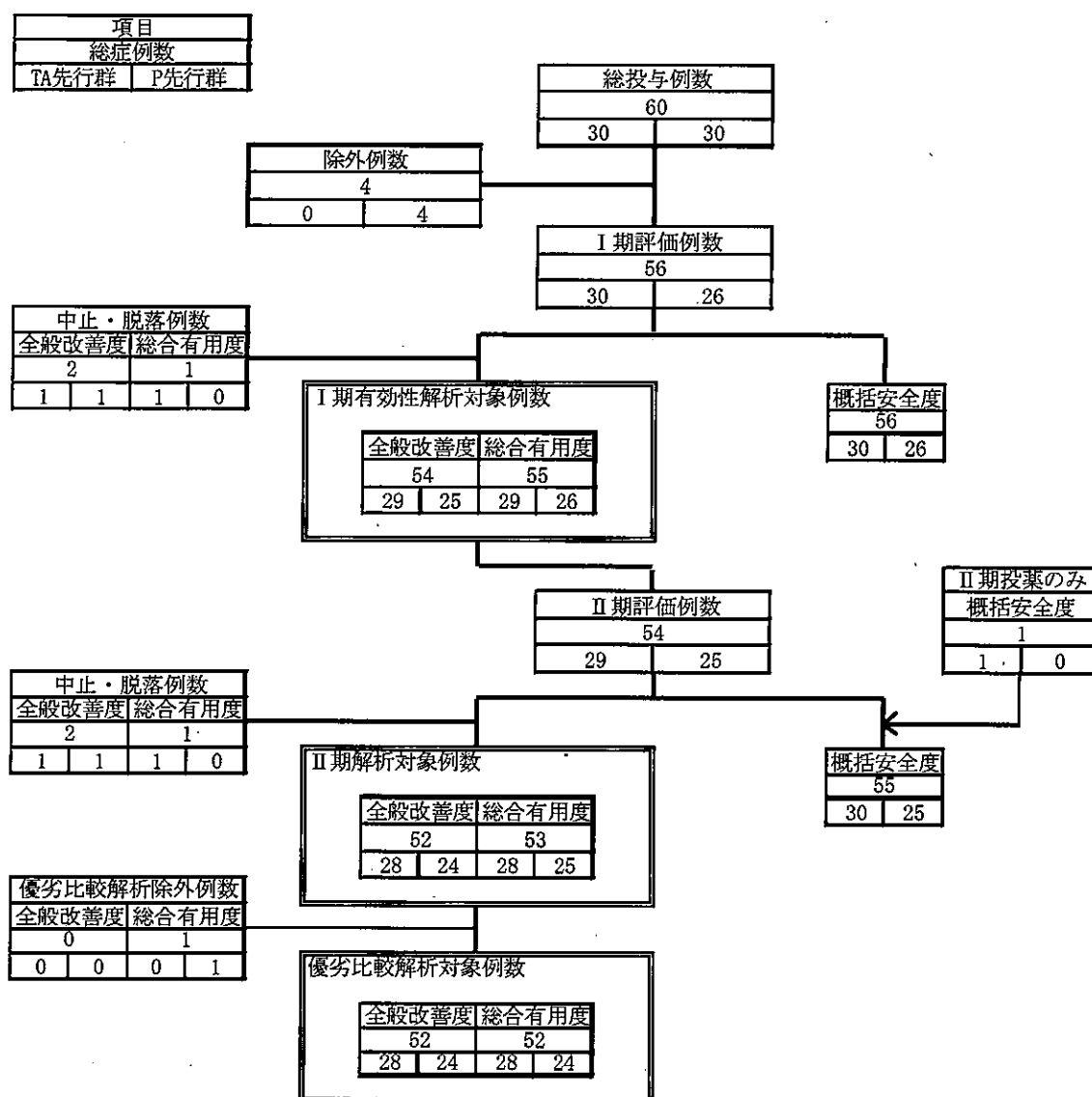
表ト-34 運動失調症候評価マニュアル (その2)

検査項目	患者への指示	評価内容	各評価項目の内容
5. 踵膝叩き試験 (重症側で実施)	「仰向けに寝て天井を見たままの姿勢で、膝を踵で叩く動作を繰り返して下さい。この時、踵は膝から約 10cm 位上げて、その位置から正確に膝を叩き、できるだけ規則的に行って下さい。」	踵膝叩き試験実施中の足の動きの時間的および空間的規則性、動かす速度、正確性について評価する。また、これらの項目の概括判定も行う。	○時間的規則性は踵で膝を叩くリズムのばらつきについて評価する。 ○空間的規則性は踵の膝からの高さのばらつきについて評価する。 ○速度は踵で膝を叩く速さの程度と速さのばらつきについて評価する。 ○正確性は踵が正確に膝の同じ位置を叩くかどうかについて評価する。
6. 構音障害	「“タタタ・・・”となるべく速く繰り返して下さい。」 「“るりもはりも照らせばひかる”とできるだけ速く正確に言って下さい。」	左の指示により、構音障害の度を規則性、音声、単音、速度、音調、持続性について評価する。また、これらの項目の概括判定も行う。	○規則性は発音のスムーズさおよびリズムについて評価する。 ○音声は声の大小およびそのばらつきについて評価する。 ○単音は各音の明瞭さおよびそのばらつきについて評価する。 ○速度は発音の速さおよびばらつきについて評価する。 ○音調は声の音程(高音調・低音調)およびばらつきについて評価する。 ○持続性は上記項目が終始維持できるかどうかについて評価する。
7. 舌振り運動試験	「舌を出して、舌を左右にできるだけ大きく、早く振って下さい。」	舌振り運動時の規則性、速度、振りの大きさ、挺舌速度、持続性について評価する。また、これらの項目の概括判定も行う。	○規則性は舌の左右への振りのスムーズさおよび振りのリズムについて評価する。 ○速度は舌の左右への振りの速さおよびばらつきについて評価する。 ○振りの大きさは舌の左右への振りの大きさおよびばらつきについて評価する。 ○挺舌速度は舌をどれほど大きく出して舌振り運動を行えるかその程度について評価する。 ○持続性は上記項目が終始維持できるかどうかについて評価する。

1) 症例の内訳

本試験における症例数の内訳を図トー5に示す。

総症例数は60例であり、うち表トー35に示すように4例については試験規約違反のため解析完全除外として全評価項目を不採用とした。また、表トー36に示すように合併症などのためⅠ期で2症例、Ⅱ期で2症例が中止・脱落し、優劣比較解析対象例数は52例であった。



図トー5 症例の内訳

表ト-35 除外症例

組-番	除外理由	全般改善度 ^{注)}			安全度 ^{注)}		総合有用度 ^{注)}			薬剤コード	備考
		I期	II期	優劣	I期	II期	I期	II期	優劣		
	併用注意薬規約違反 リハビリテーション規約違反	+1	+1	>	1	1	+1	+1	>	P先行	
		×	×	×	×	×	×	×	×		
	併用禁止薬規約違反	+1	-1	>	1	1	+1	-1	>	P先行	
		×	×	×	×	×	×	×	×		
	併用注意薬規約違反 リハビリテーション規約違反	+2	+1	>	1	1	+2	+1	>	P先行	
		×	×	×	×	×	×	×	×		
	併用注意薬規約違反	+1	+2	<	2	2	+1	+2	<	P先行	副作用および臨床検査値異常化症例
		×	×	×	×	×	×	×	×		

表ト-36 中止・脱落症例

組-番	中止時期	理由	全般改善度 ^{注)}			安全度 ^{注)}		総合有用度 ^{注)}			薬剤コード	備考
			I期	II期	優劣	I期	II期	I期	II期	優劣		
	試験II期 3日目	副作用発現	-1	不	不	1	4	-1	-1	不	P先行	胃部不快感
			○	○	○	○	○	○	○	○		
	試験I期 7日目	転院・転科	不	不		1	1	不	不		TA先行	骨折により試験I期他院入院。
			○	○	△	○	○	○	○	△		
	試験I期 14日目	来院せず	0	不		1	不	0	不		TA先行	
			○	○	△	○	○	○	○	△		
	試験I期 3日目	副作用発現	不	不		4	不	-1	不		P先行	悪心
			○	欠	欠	○	欠	○	欠	欠		

注：表ト-35、36について

【判定】上段：主治医判定，下段：中央委員会取り扱い

【全般改善度】 +3:著明改善 +2:中等度改善 +1:軽度改善 0:不変 -1:悪化 不:判定不能

【安全度】 1:全く安全 2:少し副作用がみられたが継続投与可能

3: 少し副作用がみられたが治療により継続投与可能 4:副作用により投薬中止
不:判定不能【総合有用度】 +3:極めて有用 +2:有用 +1:やや有用 0:どちらともいえない -1:好ましくない
不:判定不能

【中央委員会取扱い】 ○:採用 △:判定不能 ×:判定除外 欠:欠測値

【薬剤コード】 TA先行:タルチレリン水和物先行群, P先行:プラセボ先行群

2) 患者背景

解析対象例 56 例 (TA 先行群 30 例, P 先行群 26 例) の患者背景を表ト-37 に示す。性別, 年齢, 重症度, 罹病期間, 合併症, リハビリテーション, TRH 製剤の使用経験, 併用薬の有無などの主要な項目において両群間に統計的有意差は認めなかった。

表ト-37 患者背景

項 目		TA先行群	P先行群	検定結果
性別	男	16	14	N. S. ¹⁾ (p=1.000)
	女	14	12	
年齢 (歳)	～ 29	1	0	N. S. ³⁾ (p=0.7865)
	30 ～ 39	2	2	
	40 ～ 49	7	4	
	50 ～ 59	7	10	
	60 ～ 69	9	6	
	70 ～ 79	4	4	
病型	LCCA	3	9	N. S. ²⁾ (p=0.060)
	Holmes型	12	3	
	OPCA	10	7	
	Menzel型	3	4	
	その他	2	3	
入院・外来	入院	3	3	N. S. ¹⁾ (p=1.000)
	外来	27	23	
重症度	軽症	9	12	N. S. ¹⁾ (p=0.273)
	中等症	21	14	
	重症	0	0	
罹病期間	1年以上 3年未満	4	4	N. S. ³⁾ (p=0.5588)
	3年以上 5年未満	6	4	
	5年以上 10年未満	12	8	
	10年以上	8	10	
MRI所見	実施	23	22	N. S. ²⁾ (p=0.395)
	未実施 (CT あり)	5	4	
	未実施 (CT なし)	2	0	
合併症	なし	18	15	N. S. ¹⁾ (p=1.000)
	あり	12	11	
リハビリテーション	なし	28	24	N. S. ¹⁾ (p=1.000)
	あり	2	2	
TRH製剤の使用経験	なし	17	15	N. S. ¹⁾ (p=1.000) 不明を除く
	あり	13	10	
	不明	0	1	
併用薬	なし	12	7	N. S. ¹⁾ (p=0.399)
	あり	18	19	
※薬効群別併用薬	① なし	25	20	N. S. ¹⁾ (p=0.738)
	あり	5	6	
	② なし	19	18	N. S. ¹⁾ (p=0.779)
	あり	11	8	
投与期間	4週間未満	1	2	N. S. ²⁾ (p=0.2858)
	4週間	28	24	
	4週間を超過	1	0	

注) 1) Fisherの直接法 2) χ^2 検定 3) Wilcoxonの順位和検定

※薬効群別併用薬

①抗てんかん剤(113), 抗パーキンソン剤(116), 骨格筋弛緩剤(122), 鎮痙剤(124)等の併用の有無

②その他の中枢神経系用薬(119), その他の循環器用薬(219)等の併用の有無

【合併症の内訳】 高血圧症 (11例), 糖尿病 (6例), 高脂血症 (3例), 肝疾患 (4例), 虚血性心疾患 (2例), 胃潰瘍, 筋・関節疾患, 高コレステロール血症, 腰椎分離すべり症, 腎疾患, 脳卒中 (以上各1例)

3) 有効性

(a) 改善度判定

試験Ⅱ期の改善度判定は試験Ⅰ期の影響を受けている可能性が大きいため参考として記載した。

- a) 全般改善度の結果を表ト-38に示す。「軽度改善」以上と判定されたものはTA先行群が57.1%(16/28)、P先行群が37.5%(9/24)であった。

表ト-38 全般改善度

薬剤	試験期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	有効率	
								中等度改善以上(%)	軽度改善以上(%)
TA 先行群	Ⅰ期		2	14	11	1	28	7.1	57.1
	Ⅱ期		3	13	6	6	28	10.7	57.1
P 先行群	Ⅰ期			9	12	3	24	0.0	37.5
	Ⅱ期		8	7	7	2	24	33.3	62.5

- b) 神経徴候評価マニュアルに従い評価した運動失調改善度の結果を表ト-39に示す。「軽度改善」以上と判定されたものはTA先行群が42.9%(12/28)、P先行群が37.5%(9/24)であった。

表ト-39 運動失調改善度

薬剤	試験期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	有効率	
								中等度改善以上(%)	軽度改善以上(%)
TA 先行群	Ⅰ期		2	10	16		28	7.1	42.9
	Ⅱ期		4	13	8	3	28	14.3	60.7
P 先行群	Ⅰ期			9	14	1	24	0.0	37.5
	Ⅱ期		6	8	9	1	24	25.0	58.3

- c) 運動失調改善度の評価項目別改善度を表ト-40に示す。TA先行群がP先行群より有効率（「軽度改善」以上と判定されたもの）が高かった項目として、指鼻試験ではTA先行群が37.0%(10/27)、P先行群が21.7%(5/23)、打点試験ではTA先行群が46.4%(13/28)、P先行群が18.2%(4/22)、舌振り運動試験ではTA先行群が29.6%(8/27)、P先行群が20.8%(5/24)であった。また、P先行群がTA先行群より有効率が高かった項目として、踵膝叩き試験ではTA先行群が35.7%(10/28)、P先行群が45.8%(11/24)であった。

表ト-40 運動失調改善度の評価項目別改善度

調査項目	薬剤	試験期	改善度判定						有効率	
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上(%)	軽度改善以上(%)
歩行障害	TA先行群	I期	0	2	6	18	2	28	7.1	28.6
		II期	0	2	9	13	4	28	7.1	39.3
	P先行群	I期	0	1	7	14	2	24	4.2	33.3
		II期	0	4	7	9	4	24	16.7	45.8
指鼻試験	TA先行群	I期	0	1	9	17	0	27	3.7	37.0
		II期	0	1	7	16	3	27	3.7	29.6
	P先行群	I期	0	0	5	18	0	23	0.0	21.7
		II期	0	0	12	10	1	23	0.0	52.2
打点試験	TA先行群	I期	0	2	11	12	3	28	7.1	46.4
		II期	0	1	10	14	3	28	3.6	39.3
	P先行群	I期	0	0	4	15	3	22	0.0	18.2
		II期	0	0	12	7	3	22	0.0	54.5
踵膝試験	TA先行群	I期	0	0	11	15	2	28	0.0	39.3
		II期	0	3	15	8	2	28	10.7	64.3
	P先行群	I期	0	0	10	12	2	24	0.0	41.7
		II期	0	5	7	9	3	24	20.8	50.0
踵膝叩き試験	TA先行群	I期	0	2	8	17	1	28	7.1	35.7
		II期	0	2	14	10	2	28	7.1	57.1
	P先行群	I期	0	0	11	9	4	24	0.0	45.8
		II期	0	4	8	7	5	24	16.7	50.0
構音障害	TA先行群	I期	0	1	9	18	0	28	3.6	35.7
		II期	0	1	14	10	3	28	3.6	53.6
	P先行群	I期	0	1	6	13	4	24	4.2	29.2
		II期	0	1	13	7	3	24	4.2	58.3
舌振り運動試験	TA先行群	I期	0	1	7	17	2	27	3.7	29.6
		II期	0	0	9	16	2	27	0.0	33.3
	P先行群	I期	0	0	5	15	4	24	0.0	20.8
		II期	0	1	8	12	3	24	4.2	37.5

注) 優劣比較のなされた症例で集計した。

- d) 患者アンケート（貴方の症状の程度記録用紙）を参考に主治医が判定した全般症状改善度の結果を表ト-41 に示す。「軽度改善」以上と判定されたものは TA 先行群が 50.0%(14/28), P 先行群が 33.3%(8/24)であった。

表ト-41 全般症状改善度

薬剤	試験期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	有効率	
								中等度改善以上(%)	軽度改善以上(%)
TA 先行群	I 期			14	13	1	28	0.0	50.0
	II 期		1	12	9	6	28	3.6	46.4
P 先行群	I 期			8	10	6	24	0.0	33.3
	II 期		2	9	10	3	24	8.3	45.8

- e) 全般症状改善度の症状群別改善度の結果を表ト-42 に示す。TA 先行群が P 先行群より有効率（「軽度改善」以上と判定されたもの）が高かった項目として、自律神経症状概括改善度では TA 先行群が 38.5%(10/26), P 先行群が 8.7%(2/23), 精神症状概括改善度では TA 先行群の I 期が 19.2%(5/26), P 先行群の I 期が 8.7%(2/23)であった。また、P 先行群が TA 先行群より有効率が高かった項目として、上肢機能概括改善度では TA 先行群が 14.8%(4/27), P 先行群が 26.1%(6/23)であった。

表ト-42 全般症状改善度

		薬剤	試験期	改善度判定						有効率	
				著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上(%)	軽度改善以上(%)
神経症状	体幹機能概括	TA先行群	I 期	0	0	8	18	1	27	0.0	29.6
			II 期	0	2	7	14	4	27	7.4	33.3
		P先行群	I 期	0	0	7	12	5	24	0.0	29.2
			II 期	0	1	9	12	2	24	4.2	41.7
	上肢機能概括	TA先行群	I 期	0	0	4	22	1	27	0.0	14.8
			II 期	0	1	6	15	5	27	3.7	25.9
		P先行群	I 期	0	0	6	16	1	23	0.0	26.1
			II 期	0	1	4	16	2	23	4.3	21.7
	下肢機能概括	TA先行群	I 期	0	0	3	22	2	27	0.0	11.1
			II 期	0	0	8	13	6	27	0.0	29.6
		P先行群	I 期	0	1	2	17	4	24	4.2	12.5
			II 期	0	2	6	13	3	24	8.3	33.3
	脳神経系概括	TA先行群	I 期	0	0	10	14	3	27	0.0	37.0
			II 期	0	2	4	16	5	27	7.4	22.2
		P先行群	I 期	0	0	8	11	5	24	0.0	33.3
			II 期	0	2	7	11	4	24	8.3	37.5
神経症状概括		TA先行群	I 期	0	0	10	17	1	28	0.0	35.7
			II 期	0	2	8	12	6	28	7.1	35.7
		P先行群	I 期	0	0	8	10	6	24	0.0	33.3
			II 期	0	2	9	10	3	24	8.3	45.8
自律神経症状概括		TA先行群	I 期	0	0	10	15	1	26	0.0	38.5
			II 期	0	1	8	12	5	26	3.8	34.6
		P先行群	I 期	0	0	2	18	3	23	0.0	8.7
			II 期	0	0	4	16	3	23	0.0	17.4
自覚症状概括		TA先行群	I 期	0	0	8	18	2	28	0.0	28.6
			II 期	0	1	6	16	5	28	3.6	25.0
		P先行群	I 期	0	0	6	13	5	24	0.0	25.0
			II 期	0	0	4	16	4	24	0.0	16.7
精神症状概括		TA先行群	I 期	0	1	4	21	0	26	3.8	19.2
			II 期	0	0	4	17	5	26	0.0	15.4
		P先行群	I 期	0	0	2	21	0	23	0.0	8.7
			II 期	0	1	4	17	1	23	4.3	21.7

注)優劣比較のなされた症例で集計した。

(b) 全般症状改善度、運動失調改善度および全般改善度の優劣比較

試験実施計画書では、比較試験のための一般的な解析方法の記載がなく、cross-over 試験に対する解析方法を記載していなかったため、開票前に cross-over 試験に対して適切と考えられる解析手法定め、それに基づき解析を行った。

すなわち、各評価項目の薬剤効果の検定は、時期効果を調整して行うため、優劣比較データを“Ⅱ期－Ⅰ期”のデータとみなし、優劣比較データに対する TA 先行群と P 先行群間の比較を Wilcoxon の順位和検定により行った。

上記に基づく優劣比較の判定結果について表ト－43 に示す。全般改善度の優劣比較において、タルチレリン水和物投与期（以下 TA 投与期）の方が良いとされたものが 52 例中 27 例、プラセボ投与期（以下 P 投与期）の方が良いとされたものが 52 例中 14 例であり、タルチレリン水和物はプラセボに比し有意($p=0.0394$)に優れていた。項目別では、精神症状概括改善度の優劣比較において TA 投与期が P 投与期に比して有意 ($p=0.0296$) に優れていた。その他の項目では、神経徴候の指鼻試験 ($p=0.0936$)、打点試験 ($p=0.0926$) でタルチレリン水和物の有効性がうかがわれた。

表ト－43 全般症状改善度、運動失調改善度および全般改善度の優劣比較

調査項目		薬剤群	I 期 > II 期	I 期 = II 期	I 期 < II 期	計	統計解析 (Wilcoxon の順位和検定)
症 状 別	神経症状概括	TA 先行群	10	10	8	28	N. S. ($p=0.1482$)
		P 先行群	4	10	10	24	
	自律神経症状概括	TA 先行群	6	16	4	26	N. S. ($p=0.5041$)
		P 先行群	4	14	5	23	
	自覚症状概括	TA 先行群	9	12	7	28	N. S. ($p=0.9662$)
		P 先行群	3	20	1	24	
神 經 徴 候	精神症状概括	TA 先行群	9	14	3	26	* ($p=0.0296$)
		P 先行群	1	18	4	23	
	全般症状改善度	TA 先行群	9	12	7	28	N. S. ($p=0.1838$)
		P 先行群	4	11	9	24	
	歩行障害	TA 先行群	8	11	9	28	N. S. ($p=0.3228$)
		P 先行群	5	8	11	24	
	指鼻試験	TA 先行群	9	11	7	27	+ ($p=0.0936$)
		P 先行群	5	6	12	23	
	打点試験	TA 先行群	8	11	9	28	+ ($p=0.0926$)
		P 先行群	2	9	11	22	
	踵膝試験	TA 先行群	7	11	10	28	N. S. ($p=0.5156$)
		P 先行群	4	10	10	24	
	踵膝叩き試験	TA 先行群	5	14	9	28	N. S. ($p=0.8737$)
		P 先行群	5	10	9	24	
	構音障害	TA 先行群	7	11	10	28	N. S. ($p=0.6765$)
		P 先行群	3	13	8	24	
	舌振り運動試験	TA 先行群	5	17	5	27	N. S. ($p=0.3267$)
		P 先行群	2	16	6	24	
	運動失調改善度	TA 先行群	12	4	12	28	+ ($p=0.0783$)
		P 先行群	3	7	14	24	
	全般改善度	TA 先行群	13	4	11	28	* ($p=0.0394$)
		P 先行群	3	7	14	24	

*: $p<0.05$, +: $p<0.10$

(c) 順序効果と時期効果

順序効果については、Koch*の方法に従い、試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の改善度判定（便宜的に等間隔スコアを仮定し、著明改善；+3，中等度改善；+2，軽度改善；+1，不変；0，悪化；-1とした）の和に対して Wilcoxon の順位和検定を行った。結果は表トー44 のとおりであり、全般症状改善度，運動失調改善度，全般改善度は，それぞれ $p=0.587$ ， $p=0.770$ ， $p=0.865$ といずれも有意な持ち越し効果は認められなかった。一方，時期効果については，薬剤効果を調整して行うために，薬剤差に対応する優劣比較データを“試験Ⅱ期－試験Ⅰ期”のデータとみなし，優劣比較データに対する TA 先行群と P 先行群間の比較を Wilcoxon の順位和検定により行った。その結果，打点試験において試験Ⅰ期＜試験Ⅱ期という成績 ($p=0.045$) であったが，他の項目においては有意な時期効果は認められなかった。

表トー44 全般症状改善度，運動失調改善度，全般改善度の持ち越し効果の検討

		Ⅰ期とⅡ期のスコアの和						計	検定
		+3	+2	+1	0	-1	-2		
全般症状改善度	TA 先行群	0	9	6	10	3	0	28	$p=0.587$
	P 先行群	1	4	8	7	1	3	24	
運動失調改善度	TA 先行群	2	7	14	3	2	0	28	$p=0.770$
	P 先行群	5	2	10	6	0	1	24	
全般改善度	TA 先行群	2	10	8	4	4	0	28	$p=0.865$
	P 先行群	5	4	8	5	0	2	24	

*； Koch, G.G. (1972). The Use of Non-Parametric Methods in the Statistical Analysis of the Two-Period Change-Over Design. Biometrics vol.28 no.2, 577-584.

4) 安全性

(a) 有害事象

試験期間中に発現した有害事象について表トー45 に示す。薬剤との関連性が否定されなかった症状は 8 例，9 症状であり，タルチレリン水和物投与期に 7 例（12.7%）8 症状，プラセボ投与期に 1 例（1.8%）1 症状認められた。その内容は，むかつき，吐き気，胃部不快感，嘔気などの消化器症状を中心に，その他頭痛，掻痒感，発疹であった。なお，安全度判定除外となった症例で，タルチレリン水和物投与期に皮膚掻痒感，プラセボ投与期に両足のホテリ感が発現した症例があった。

表ト-45 副作用症例

		タルチレリン水和物投与期				プラセボ投与期			
安全性評価対象例数		55				56			
因果関係		1~3	5	計	4	1~3	5	計	4
発現例数		6	1	7		1		1	
発現率 (%)		10.9	1.8	12.7		1.8		1.8	
発現件数		7	1	8		1		1	
消化器系	吐き気	2		2					
	胃部不快感	1		1					
	嘔気	1		1					
	むかつき	1		1					
	悪心	1		1	1	1		1	
その他	顔面の掻痒感・発疹		1	1					
	頭痛	1		1					

【因果関係】 1: 関連あり, 2: 関連あるらしい, 3: 関連ないともいえない, 4: 関連ないらしい, 5: 関連不明

(b) 臨床検査値異常

臨床検査の異常化症例一覧を表ト-46 に示す。薬剤との関連を否定し得なかった検査値異常化症例は 2 例あった。GPT 上昇, CK 上昇が各 1 例であった。なお, 安全度判定除外となった症例のうち, 1 例に GPT 上昇例を認めた。

表ト-46 臨床検査値異常化症例

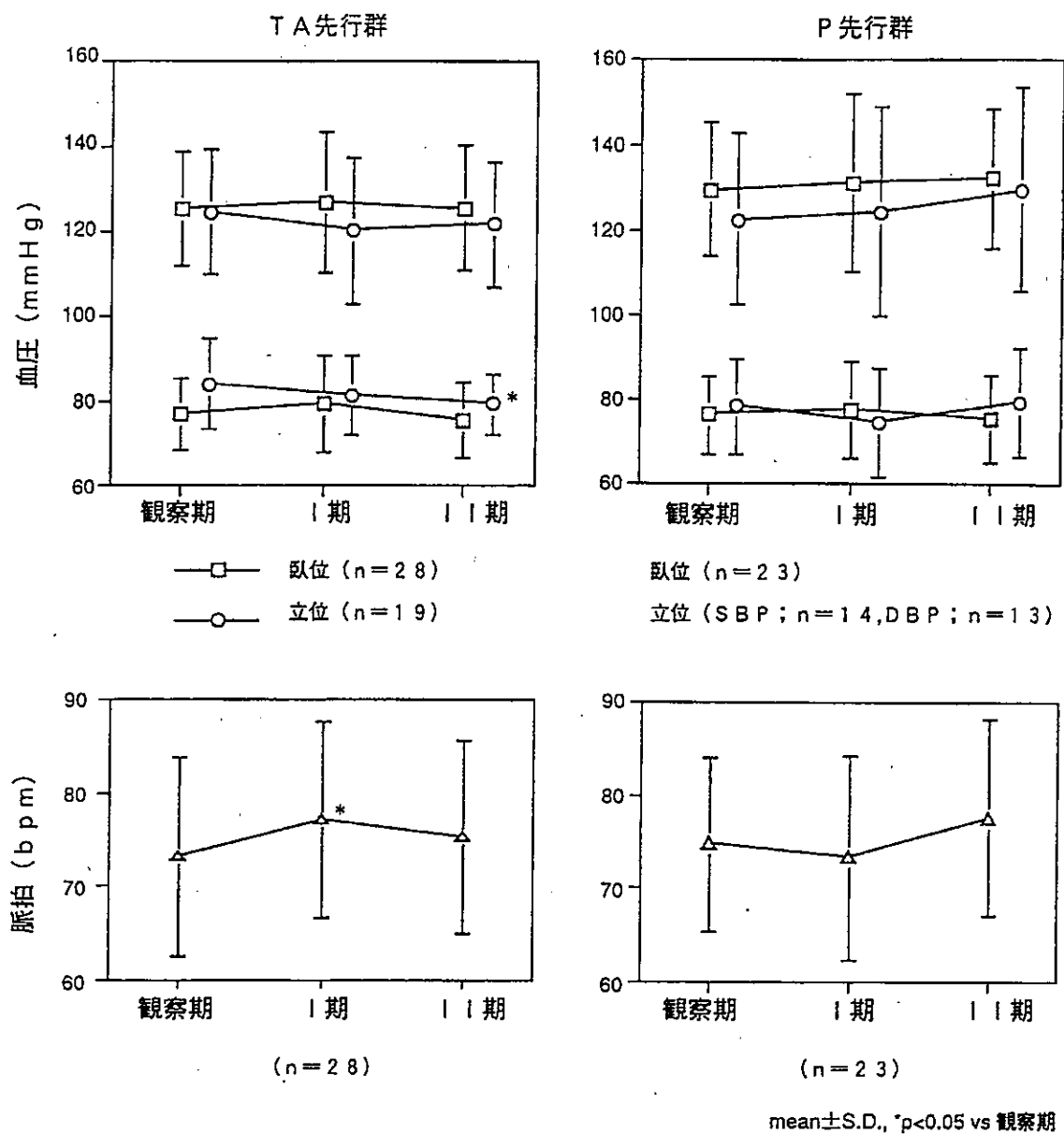
安全性評価対象例数	47			
因果関係	1~3	5	計	4
異常変動発現例数	2	0	2	10
異常変動発現率	4.3	0.0	4.3	21.3
異常変動発現件数	2	0	2	15
白血球数↑				2
血小板数↑				1
GOT↑				1
GPT↑	1		1	1
γ-GTP↑				1
CK↑	1		1	
中性脂肪↑				4
総コレステロール↓				1
総コレステロール↑				1
Al-P↑				1
Cl↓				1
尿糖陽性化				1

【因果関係】 1: 関連あり, 2: 関連あるらしい, 3: 関連ないともいえない, 4: 関連ないらしい, 5: 関連不明
投与前後とも実施した 47 例で集計した

(c) 血圧・脈拍数

血圧・脈拍数の解析は、開票後に決めた方法で行った。観察期と各試験期の変化量をレスポンスとして、順序効果、薬剤効果、時期効果の検定を行った。順序効果の検定は、I期とII期の和に対するTA先行群とP先行群間の比較を2標本t検定により行った。薬剤効果の検定は、I期とII期の差に対するTA先行群とP先行群間の比較を2標本t検定により行った。時期効果の検定は、TA投与期とP投与期の差に対するTA先行群とP先行群間の比較を2標本t検定により行った。また、参考としてTA先行群とP先行群ごとに観察期と各試験期との比較をpaired t検定で行った。

血圧・脈拍数の推移を図ト-6に示す。プラセボ投与期において、立位の拡張期血圧が試験II期で $84.2 \pm 10.6 \text{ mmHg}$ から $79.3 \pm 7.4 \text{ mmHg}$ へ有意に低下した ($p=0.0463$)。また、タルチレリン水和物投与期では、試験I期の脈拍数が 72.8 ± 10.7 拍/分から 77.1 ± 10.5 拍/分へと有意に増加した ($p=0.0239$)。



図ト-6 血圧・脈拍数の推移

(d) 概括安全度

概括安全度について表ト-47 に示す。「全く安全」と判断された症例は、TA 投与期で 87.3%(48/55)、P 投与期で 96.4%(54/56)であった。「副作用により投薬中止」は TA 投与期と P 投与期に各々1 例ずつあった。

表ト-47 概括安全度

薬剤	試験期	全く安全	少し副作用が みられたが 継続投与可能	少し副作用がみ られたが 治療により継続 投与可能	副作用により 投薬中止	判定不能	計	安全率 (%)
TA 投与期	I 期	28	2	0	0		30	93.3
	II 期	20	4	0	1		25	80.0
	計	48	6	0	1		55	87.3
P 投与期	I 期	25	0	0	1		26	96.2
	II 期	29	0	0	0	1	30	96.7 ¹⁾
	計	54	0	0	1	1	56	96.4 ¹⁾

TA投与期：タルチレリン水和物投与期，P投与期：プラセボ投与期

1) 判定不能を含む

5) 背景因子別全般改善度の優劣比較

試験成績のまとめとして、背景因子別全般改善度の優劣比較を表ト-48 に示す。各病型に対する有効性に偏りはなく、また他の因子での交互作用は認められなかった。

以上の結果から、タルチレリン水和物は 20mg×2 回/日の用法・用量において、プラセボに比して有意に優れることが確認された。また、運動失調症候評価マニュアルは臨床応用可能と判断された。しかしながら、患者アンケートに基づく評価では、プラセボに対する有用性が主要項目で確認できなかった。これは、アンケート項目数が 134 と多かったためと考えられ、記入に際しての容易性についての改良が必要であると思われる。安全性に関しては、副作用発現率がプラセボに比して高かった。また、脈拍数が有意に上昇したことなどから、本用量においては甲状腺ホルモンに対する影響もうかがわれた。

表ト-48 背景因子別全般改善度（第II相二重盲検試験：その1）

項 目		薬剤群	優劣比較			計	検定結果 (Wilcoxonの順位和検定)
			I > II	I = II	I < II		
性別	男	TA先行群	7	1	7	15	+ (p=0.0968)
		P先行群	1	3	9	13	
	女	TA先行群	6	3	4	13	N.S. (p=0.2303)
		P先行群	2	4	5	11	
年齢 (歳)	～ 29	TA先行群	1	0	0	1	—
		P先行群					
	30 ～ 39	TA先行群	0	0	1	1	—
		P先行群	2	0	0	2	
	40 ～ 49	TA先行群	4	2	1	7	* (p=0.0355)
		P先行群	0	1	3	4	
	50 ～ 59	TA先行群	3	1	3	7	N.S. (p=0.3575)
		P先行群	1	3	5	9	
	60 ～ 69	TA先行群	3	0	6	9	N.S. (p=0.6718)
		P先行群	0	2	4	6	
	70 ～ 79	TA先行群	2	1	0	3	+ (p=0.0679)
		P先行群	0	1	2	3	
病型	LCCA	TA先行群	2	0	1	3	+ (p=0.0671)
		P先行群	0	1	6	7	
	Holmes型	TA先行群	4	2	5	11	N.S. (p=0.4577)
		P先行群	1	2	0	3	
	OPCA	TA先行群	5	1	3	9	+ (p=0.0894)
		P先行群	0	3	4	7	
	Menzel型	TA先行群	1	1	1	3	+ (p=0.0778)
		P先行群	0	0	4	4	
	その他	TA先行群	1	0	1	2	N.S. (p=0.5186)
		P先行群	2	1	0	3	
入院・外来	入院	TA先行群	2	1	0	3	+ (p=0.0990)
		P先行群	0	2	1	3	
	外来	TA先行群	11	3	11	25	+ (p=0.0892)
		P先行群	3	5	13	21	
重症度	軽症	TA先行群	4	0	3	7	N.S. (p=0.2983)
		P先行群	2	3	6	11	
	中等症	TA先行群	9	4	8	21	+ (p=0.0663)
		P先行群	1	4	8	13	

*: p<0.05, +: p<0.10

表ト-48 背景因子別全般改善度 (第II相二重盲検試験: その2)

項 目		薬剤群	優劣比較			計	検定結果
			I > II	I = II	I < II		(Wilcoxonの順位和検定)
罹病期間	1年以上3年未満	TA先行群	1	1	1	3	N.S.
		P先行群	0	3	1	4	(p=0.6933)
	3年以上5年未満	TA先行群	2	0	4	6	N.S.
		P先行群	0	2	2	4	(p=0.9999)
	5年以上10年未満	TA先行群	5	2	4	11	N.S.
		P先行群	2	0	5	7	(p=0.2493)
	10年以上	TA先行群	5	1	2	8	*
		P先行群	1	2	6	9	(p=0.0417)
MRI所見	実施	TA先行群	11	2	8	21	*
		P先行群	2	5	13	20	(p=0.0188)
	未実施(CTあり)	TA先行群	2	0	3	5	N.S.
		P先行群	1	2	1	4	(p=0.6945)
	未実施(CTなし)	TA先行群	0	2	0	2	—
		P先行群					
合併症	なし	TA先行群	8	1	7	16	N.S.
		P先行群	2	3	9	14	(p=0.1163)
	あり	TA先行群	5	3	4	12	N.S.
		P先行群	1	4	5	10	(p=0.1937)
リハビリテーション	なし	TA先行群	11	4	11	26	+
		P先行群	3	5	14	22	
	あり	TA先行群	2	0	0	2	—
		P先行群	0	2	0	2	
ヒルトニンの前投与	なし	TA先行群	8	2	7	17	N.S.
		P先行群	1	5	8	14	(p=0.1022)
	あり	TA先行群	5	2	4	11	N.S.
		P先行群	2	2	5	9	(p=0.3059)
	不明	TA先行群					—
		P先行群	0	0	1	1	
併用薬	なし	TA先行群	4	2	5	11	N.S.
		P先行群	0	2	4	6	(p=0.2245)
	あり	TA先行群	9	2	6	17	+
		P先行群	3	5	10	18	
投与期間	4週間	TA先行群	13	3	11	27	*
		P先行群	3	7	14	24	(p=0.0441)
	4週間以上	TA先行群	0	1	0	1	—
		P先行群					

*: p<0.05, +: p<0.10

(4) 二重盲検試験参考資料

は投与期を 3 期（各投与期 4 週）に分割し、そのうちの 1 期にプラセボを使用する二重盲検試験が 18 例の脊髄小脳変性症患者を対象に 1990 年（平成 2 年）4 月から 1991 年（平成 3 年）8 月にかけて実施された。はプラセボを対照としたクロスオーバー試験で、11 例の脊髄小脳変性症患者を対象に 1991 年（平成 3 年）10 月から 1992 年（平成 4 年）11 月にかけて実施された。その成績について以下に記載した。

1) 効果判定

全般改善度の判定結果に基づき判定された優劣比較の成績について表トー49, 50 に示した。

表トー49 全般改善度の判定結果に基づく優劣比較

TA > P	TA = P	TA < P
8	2	7

注) TA: タルチレリン水和物, P: プラセボ

表トー50 総合印象

	試験 I 期 > 試験 II 期	試験 I 期 = 試験 II 期	試験 I 期 < 試験 II 期
TA 先行群	5	0	1
P 先行群	2	1	1

注) TA: タルチレリン水和物, P: プラセボ

2) 安全性

副作用は、のタルチレリン水和物投与時に 1 例にふらふら感と吐き気が認められたのみであった。

以上の成績は、第Ⅱ相二重盲検試験の成績とほぼ同様の成績であった。

3. 第Ⅲ相試験

1994年（平成6年）7月から1996年（平成8年）5月にかけて、脊髄小脳変性症を対象に第Ⅲ相試験が実施された。なお、脊髄小脳変性症のうちパーキンソン症状で発病し、これを主症候として経過する線条体黒質変性症（SND）、および自律神経症状が初発・早期症状として現れる Shy-Drager 症候群の2病型については、運動失調症候を主体とした本試験の評価に影響を及ぼすと判断し、評価対象から除外した。

試験計画の立案に際し、対象疾患とした脊髄小脳変性症は運動失調を主とした症状が緩徐に進行していく慢性疾患であること、および本薬が経口投与可能な薬剤であることも踏まえ、これまでの第Ⅱ相オープン試験、第Ⅱ相試験における二重盲検 cross-over 試験で実施してきた有効率の評価に加え、長期的に病状の進行をいかに遅らせるか否かを中心に評価することとした。評価に際しては、第Ⅱ相試験における二重盲検 cross-over 試験において用いた運動失調症候評価マニュアルを薬効検出のよい項目にて評価するなどの改訂を行った。さらに、同試験にて使用した患者に記入してもらうアンケートについても記入簡便性を考慮の上、代表的な設問のみとするなどの改訂を行った。

また、脊髄小脳変性症の臨床症状は、失調症状の種類、病状の進展具合が病型によって異なり、日常動作の悪化により発症後5～7年で日常生活が不可能となり臥床状態になるものや、10数年の経過を経る緩徐進行性のものなど様々であることが知られている。このような複数の病型からなる症候群を対象とした場合、患者ごとに各症状の有症率、症状の進行程度は様々であり、個別症状に対する改善効果を主要評価項目と設定することは適当でないと思われた。そこで、検査により客観的な指標の推移に基づいて評価される運動失調症候に対する効果を主体とし、患者さんの日常生活上にみるべき変化があると考えられる場合も考慮し、運動失調症候に対する効果に加え、日常動作に対する効果も反映させた全般改善度を主要評価項目とした。なお、本試験は長期的に数多くの評価ポイントがあり、多施設共同試験でもあることから、表トー54、表トー55に示すように運動失調症候、日常動作の判定基準を設定し、施設間の評価のずれを少なくするようにした。しかしながら、日常動作の判定結果を全般改善度へどのように反映するかという明確な判定基準は設定されておらず、加味の方法は主治医の判断によるものとされた。

投与期間は28週以上の長期投与試験とし、これに満たない症例でも悪化が認められた症例は評価完了例とすることとした。

対照薬としては、長期投与試験実施可能な同種、同効薬がないことからプラセボを選択した。

用法・用量については、第Ⅱ相オープン試験の成績では、最終用量別の全般改善度から10mg/日以上以上の投与量でほぼ安定した有効率（「軽度改善」以上と判定されたもの）が得られており、第Ⅰ相試験の単回投与試験の成績から、用量依存的な甲状腺刺激作用、悪心などの消化器症状の発現、血圧、脈拍数の有意な上昇を認めたこと、第Ⅱ相オープン試験の成績から、内分泌に対しては、 T_3 および T_4 は20mg/日以上以上の投与量において上昇を認めたこと、第Ⅱ相試験

における二重盲検 cross-over 試験においては 20mg×2 回/日投与における副作用発現率は 12.7%(7/55)と高く、甲状腺ホルモンへの影響を示唆する脈拍数の有意な増加を認めたことから 1 日量は 10mg とした。なお、臨床薬理試験において、5mg×2 回/日まで内分泌系に対する影響に問題がないこと、10mg 投与により TSH の反応性低下がみられたこと、および甲状腺に対する長期刺激は可能な限り少なくするべきであることから 5mg×2 回/日の用法・用量を選択した。

以上の経過を踏まえた上で作成された第Ⅲ相比較試験の実施計画について、平成 6 年 1 月 17 日開催の新医薬品第二調査会に相談を行なった結果を表ト-51 に示す。

表ト-51 第Ⅲ相試験計画書に対する調査会のコメントおよび申請者の対応

第Ⅲ相試験の治験実施計画書に関する相談を行い、新医薬品第二調査会より以下に示す相談事項およびその他のコメントがあった。コメントに対する申請者の対応を矢印(→)として記載する。

【相談事項に関するコメントおよび申請者の対応】

- 1) 用量については 1 回 5mg, 1 日 2 回投与で差し支えない。
→当初の計画通り、用法・用量を 1 回 5mg, 1 日 2 回投与とした。
- 2) 悪化率を中心とした長期投与時の予後の評価で差し支えない。ただし、神経徴候検査及び ADL は意味がありかつ客観的な指標により行われるべきであり、誰がどのように行うか明確に示しておくこと。（「歩行障害」と「歩行」、「構音障害」と「会話」等）
→運動失調症候として主治医が行う検査の評価マニュアルを作成し、評価方法の統一化を計ることとした。また、対象患者の日常場面での詳細な訴えを評価の参考とするために、患者さんが記載したアンケートに変化があった場合には主治医が日常動作の判定に反映することとした。
- 3) 対照薬としてプラセボを用いることについては、対照薬として承認されたものがない場合にあっては、客観的評価を行うため、やむを得ない。
→当初の計画通り、対照薬としてプラセボを用いることとした。
- 4) 症例数については、1 群 200 例で差し支えない。
→当初の計画通り、症例数の設定根拠に基づき目標症例数を 1 群 200 例とした。

【その他のコメントおよび申請者の対応】

- 5) 歩行可能な症例をエントリーしているので、歩行不能な者がエントリーされないよう注意すること。これに関連し、調査表上、誤記入の恐れのあるところは網掛け等すること。
→対象選択基準に「自力で歩行・起立が可能な微度～中等度」と記載し、罹病期間が 5 ないし 10 年であることを治験担当医師に十分に説明することとした。また、調査表では重症度と改善度の記入欄の配色を変え、投与前の改善度等記入不要箇所については斜線を施すこととした。
- 6) 調査表で自律神経症状の欄では全ての症状が混在している。ここは客観的評価が行えるようにすること。
→自律神経症状の評価はあくまでも患者背景情報としての調査であり、病型診断等の参考情報として記載することを意図していたため、客観的な検査情報の記載は不要と考えた。
- 7) 悪化率をエンドポイントとすることは、改善度判定の分割表の切断面を悪化とそれ以外にし、悪化率の差の検定又は悪化時間の分布の比較を統計的に行うとするのではないか。プロトコルの検出力の考察では、解析上 Wilcoxon の順位和検定を用いると記載されている以上、改善度をエンドポイントにしている従来の方と差が不明確に思われる。
→全般改善度は、もともと著明改善から著明悪化までの 7 段階評価であるため、そのまま順序カテゴリーとしての情報を用いて、Wilcoxon の順位和検定を用いることとした（主要な解析）。また、途中中止例も考慮して悪化までの期間を生存期間とするログランク検定を行い、悪化率については Kaplan-Meier 推定値の差の信頼区間を用いて比較を行うこととした（副次的な解析）。
- 8) 例数設定に関しては、長期投与試験における脱落率をどのように推定しているのか。また、Wilcoxon の順位和検定を用いると生存曲線の比較に比べて、なぜ、検出力が向上すると考えているのか根拠

を示すこと。

→脱落率の推定においては、かなり長期にわたる試験であるために、多くの中止症例が予想されたが、悪化による中止症例は試験完了とみなせることより、それ以外の中止脱落を約20%と予想した。なお、Wilcoxonの順位和検定を用いることにより検出力が向上するとしたのは、ログランク検定を用いて生存曲線の比較を行う場合に比べて検出力が向上するということではなく、28週時における悪化率について、 χ^2 検定を用いた群間比較を行うよりも、Wilcoxonの順位和検定では順序カテゴリーの情報を用いることにより検出力が向上する、という意味で記載したものである。

9) 本試験のような長期プラセボ使用では、1年間の試験が世界的には一般的であるので、6ヵ月で大きな差がでないときにはどのように考えるのか。

→例数設定が6ヵ月投与での推定値で行われていること、対象疾患が緩徐進行性であり脱落症例が増えることが想定されることから、試験の質を落とさないためにも主要評価時期は6ヵ月とし、1年間のデータも参考として収集するために試験期間を「最低28週から最高52週間」とした。

以上のコメントおよび指摘を踏まえて、第Ⅲ相試験はプラセボを対照としてセレジスト錠 5 の 1 日 10mg (分 2 投与) との二重盲検群間比較試験が 28 週間から 52 週間の長期投与試験として実施された。主要評価項目は 28 週時の全般改善度とし、全般改善度は主治医による運動失調症候検査の判定を主として、患者アンケートによる日常動作の判定も加味することとした。本試験はセレジスト錠 5 の「悪化」抑制を中心に検証する試験であるため、短期投与時に「悪化」が検出されないまま同意撤回や転院・転科、副作用などの理由により中止となった症例は長期投与時の評価から除外することとし、Kaplan-Meier 法による logrank 検定においては中止時までの非悪化例として集計することとした。

なお、本剤の製造承認申請後に開催された面接審査会における指摘事項を踏まえ、当初は計画していなかったものの試験終了後に実施した遺伝子診断の調査結果を含め、本剤の有用性を示す種々の成績についても記載した。

他 88 施設で実施された第Ⅲ相二重盲検試験の試験方法の概略について表トー52 に示す。

表ト-52 第Ⅲ相試験の方法

項 目	内 容
治験の目的	脊髄小脳変性症に対するセレジスト錠5の長期投与(6ヶ月～12ヶ月)時の病状の進行に対する抑制効果の有無を中心に有効性ならびに安全性について、プラセボを対照とした二重盲検群間比較により検討する。
試験の種類	二重盲検群間比較試験
対象疾患	(1)下記病型の脊髄小脳変性症患者 ①晩発性小脳皮質萎縮症(LCCA) ②Holmes型遺伝性運動失調症(Holmes型) ③オリブ橋小脳萎縮症(OPCA) ④Menzel型遺伝性運動失調症(Menzel型) ⑤Joseph病 ⑥齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA) ⑦その他(SND, Shy-Drager症候群を除く) (2)選択基準 ①重症度:自力で歩行・起立が可能な軽度～中等度 ②罹病期間:原則として①および②では10年以内,③および④では5年以内。 ③症状:4週間の観察期中,症状の変動が少なく安定しているもの。 ④年齢:20歳以上。 ⑤性別および入院,外来:不問。 (3)除外基準 ①重症脊髄小脳変性症患者。 ②血管性,アルコール性あるいは薬物性等の二次性小脳障害による失調症状を有する患者。 ③運動麻痺および筋関節疾患による運動障害を有する患者。 ④痴呆症状を有する患者。 ⑤甲状腺機能障害を有する患者(甲状腺機能亢進症,甲状腺機能低下症)。 ⑥視床下部障害を有する患者。 ⑦下垂体腫瘍を有する患者。 ⑧パーキンソン病等その他の神経変性疾患を合併している患者。 ⑨重篤な心疾患,糖尿病,肝障害,腎障害を有する患者。 ⑩薬剤過敏症の既往のある患者。 ⑪妊婦,授乳婦および妊娠している可能性のある患者。 ⑫その他,この試験を実施するにあたり,主治医が不適当と判断した患者。
目標症例数	400例(1群200例) 目標症例数の設計は,脊髄小脳変性症の特徴として病状が緩徐に進行していくことに注目し,セレジスト錠5投与6ヵ月後の悪化率が,プラセボに比し低いとの仮定を検証することにより計算した。セレジスト錠5のこれまでのオープン試験で実施されたのべ218例の試験成績より,Kaplan-Meier法にて6ヵ月後の累積悪化率は12%と推定された。一方,プラセボ投与6ヵ月後の悪化率には正確な報告はないが,過去にTRH-T経口剤投与の評価において,長期投与時の6ヵ月時点での悪化率は,18%(9/50)と23%(5/22)の2件報告されている。そこで,セレジスト錠5の悪化率を12%,プラセボの悪化率を25%と仮定し,αを0.05,βを0.2として必要例数を計算すると,1群154例必要となるが,除外,脱落等を考慮して1群200例とした。
使用薬剤	実薬群:セレジスト錠5 プラセボ群:実薬と識別不能なプラセボ錠
用法・用量	配布された薬剤は,患者選択の後,割り付け番号の若い順に使用する。なお,同一組番の薬剤は同一患者にのみ投与する。 観察期:試験薬は投与しない。 治療期:指定された薬剤を1日2回(朝食後および夕食後),1回1錠を経口投与する。

用法・用量	なお、副作用等により主治医が試験薬剤の減量を必要と考えた場合は、1日1回（朝食後）投与としてもよいが、症状の推移をみながら、原則として規定の投与方法に戻す
併用治療	(1)併用禁止薬：試験薬と同様の作用を示すと考えられる TRH 製剤を投与している患者は調査対象としない。ただし、調査対象に加える場合は、試験開始前少なくとも4週間前に投与を中止する。 (2)併用注意薬：試験期間を通じ試験薬の効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤（抗パーキンソン病薬、抗痙攣薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗精神病薬、排尿障害治療薬、睡眠導入薬、β遮断薬）は原則として併用しない。ただし、試験開始4週前から投与しており、継続投与する場合は試験期間中その種類および用法・用量を変更せず使用する。 (3)リハビリテーション：試験開始4週前から実施していたリハビリテーションはそのまま継続し、試験期間中にはプログラムを変更しない。
投与期間	最低28週間から最高52週間
検査・観察項目	患者背景、運動失調症候重症度および改善度（歩行障害、書字障害、打点試験、指鼻試験、踵膝叩き試験、構音障害、概括）、日常動作重症度および改善度（起立動作、歩行、食事、整容動作、会話、嚥下、眼球、概括）、患者アンケート、ビデオ撮影所見、血圧、脈拍数、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、血清ホルモン濃度検査（TSH, free T ₃ , free T ₄ ）、副作用、合併症・偶発症、服薬状況、全般改善度、概括安全度、有用度
検査・観察時期	表ト-53のとおり
評価方法（項目）および評価基準	(1)症状別（運動失調症候、日常動作）重症度および症状概括（運動失調症候、日常動作）重症度 0：症状なし、1：わずかに症状あり、2：軽度、3：2と4の中間、4：中等度、5：4と6の中間、6：高度 (2)症状別（運動失調症候、日常動作）改善度および症状概括（運動失調症候、日常動作）改善度：運動失調症候は表ト-54、日常動作は表ト-55に準じて判定する。 1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変（病状の進行なし） 5：軽度悪化、6：中等度悪化、7：著明悪化、×：試験期間を通じて症状がなかった、運動失調症候は各症候および症候概括について、「軽度悪化」以下の病状の進行がみられた時期を特定する。 (3)血清ホルモン濃度検査 ①採血は朝の服薬3～4時間後に該当する時刻に行い、室温にて20～30分放置後3,000rpm、10分間遠心分離を行い、血清を凍結保存する。検体の回収および測定はにて行う。 ②盲検性を確保するため、第三者機関に検査成績の管理事務局を設置し、事務局はキーオープン終了まで検査成績を保管する。事務局は、投与開始4週前の検査成績に基づき、下垂体および甲状腺機能の異常の有無を検討し、対象基準の適合性に疑義があると考えられた場合は治験担当医師に検査成績を連絡する。治験担当医師は対象症例とするか否かを判断する。また、治験薬投与中の測定値に異常が認められた場合、事務局は検査成績全般の変動から異常の程度を客観的に評価し、治験担当医師に検査成績を連絡するか否かの判断を行う。治験担当医師が検査成績の連絡を受けた場合は試験継続の可否について検討し、中止が必要であると判断した場合、試験を中止し適切な処置をとることとする。 (4)全般改善度：運動失調症候概括改善度を中心として、日常動作概括改善度を加味して判定する。 1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変（病状の進行なし） 5：軽度悪化、6：中等度悪化、7：著明悪化、8：判定不能 また、病状の進行がみられた時期を特定し、悪化と判断した症候項目およびその内容を記録する。 (5)概括安全度：副作用、臨床試験成績等を勘案し判定する。 1：全く安全、2：副作用がみられたが継続投与可能 3：副作用がみられたが治療により継続投与可能

評価方法（項目） および評価基準	4：副作用により投薬中止 (6)有用度：全般改善度と概括安全度を総合して判定する。 1：極めて有用，2：有用，3：やや有用，4：どちらとも言えない 5：やや好ましくない，6：好ましくない，7：極めて好ましくない 8：判定不能 なお，運動失調症候の評価には「運動失調症候評価マニュアル」（表ト-56）を用いる。
解析方法	開票前に作成した解析計画書を表ト-57に示した。解析計画の変更の経緯は以下のとおりである。 ＜試験実施計画書に記載された解析方法＞ 背景因子の比較にはデータの特性に応じて Fisher の直接法（2×2 分割表），χ^2 検定，Wilcoxon の順位和検定を用いる。主要評価項目は投与 28 週目の全般改善度判定とし，Wilcoxon の順位和検定を用い，悪化率（「軽度悪化」以下の割合）についても Fisher の直接法を用いて比較する。その他の副次的項目として主要症状の 28 週目の改善度について Wilcoxon の順位和検定を行い，全般改善度に「軽度悪化」がみられるまでの期間について log-rank 検定を用いる。臨床検査値の投与前後の比較には各群ごとに Wilcoxon の符号付順位検定を用いる。なお，検定の有意水準は両側 5%とする。 ＜解析計画書に記載された解析方法＞ 統計解析は，コントローラーの指導のもとに開票前に試験実施計画書に従って作成した解析計画書に沿って，田辺製薬(株)情報通信センター情報企画部にて行う。検定方法は，データの特性に応じ Fisher の直接法（2×2 分割表），χ^2 検定，Wilcoxon の符号付順位検定，paired-t 検定あるいは Wilcoxon の順位和検定を用いる。 (1)本試験の主要評価項目は投与 28 週後の全般改善度とし，解析には Wilcoxon の順位和検定を用いる。 (2)副次評価項目として，28 週後における運動失調症候概括改善度，日常動作概括改善度および症状別（運動失調症候）改善度についても同様の解析を行う。また，全般改善度，運動失調症候における症状別および概括改善度において，投与開始日から症状進行（「軽度悪化」以下）が確認された日までの期間より，Kaplan-Meier 法で累積悪化率曲線を作成し，log-rank 検定を用いて 2 群間比較を行う。さらに，Greenwood の公式による標準誤差を用いて，投与 28 週後における累積悪化率の群間差の 95%信頼区間を求める。 (3)安全性の解析は概括安全度について，Wilcoxon の順位和検定および安全率（「全く安全」の割合）では Fisher の直接法を用いて行う。 なお，検定の有意水準は両側 5%（背景因子の解析では 15%）未満とする。 ＜解析計画作成時の変更点＞ 全般改善度の悪化率において 28 週の判定ではなく，「軽度悪化」までの期間に対して，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 28 週での累積悪化率を用いることとした。また，それに伴って悪化率の群間比較では，Fisher の直接法ではなく，Greenwood の公式による標準誤差を用いて推定した群間差の 95%信頼区間に基づいて推論を行うこととした。
治験総括医師	
コントローラー	
代表施設名 および施設数	，他 88 施設
治験期間	1994 年 7 月から 1996 年 5 月

表ト-53 検査・観察時期

	投与 前	投与直 前	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	20 週後	24 週後	28 週後	32 週後	36 週後	40 週後	44 週後	48 週後	52週後 および 中止時	終了 4週後
患者背景	—	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
運動失調症候重症度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—
運動失調症候改善度	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—
日常動作重症度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—
日常動作改善度	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—
患者アンケート	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—
ビデオ撮影所見	—	○	—	—	○	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—	○	—
血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—
脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—
心電図	—	○	—	—	○	—	○	—	—	○	—	—	○	—	—	○	—
臨床検査	—	○	—	—	○	—	○	—	—	○	—	—	○	—	—	○	—
血清ホルモン濃度検査	○	—	—	—	○	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—	○	○
副作用	—	—	← 随 時 →														
合併症・偶発症	—	—															
服薬状況	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—
全般改善度	—	—	○	○	○	—	○	—	—	○	—	—	○	—	—	○	—
概括安全度	—	—	○	○	○	—	○	—	—	○	—	—	○	—	—	○	—
有用度	—	—	○	○	○	—	○	—	—	○	—	—	○	—	—	○	—

表ト-54 運動失調症候の症状別改善度判定基準

改善度判定	概括重症度ランクの変化	小項目重症度ランクの変化
著明改善	2~3段階以上の改善	少なくとも小項目の1つ以上に3段階以上の改善があるもの
中等度改善	1~2段階の改善	少なくとも小項目の1つ以上に2段階以上の改善があるもの
軽度改善	0~1段階の改善	少なくとも小項目の1つ以上に1段階以上の改善があるもの
不変 (症状の進行なし)	変化なし	小項目に多少の変化が見られても総合的には不変とすべき程度
軽度悪化	0~1段階の悪化	少なくとも小項目の1つ以上に1段階以上の悪化があるもの
中等度悪化	1~2段階の悪化	少なくとも小項目の1つ以上に2段階以上の悪化があるもの
著明悪化	2~3段階以上の悪化	少なくとも小項目の1つ以上に3段階以上の悪化があるもの

症状概括改善度(運動失調症候, 日常動作)の判定についても, 本基準に準じて行う。

表ト-55 日常動作症状別改善度判定基準

改善度判定	重症度ランクの変化
著明改善	3段階以上の改善
中等度改善	2段階の改善
軽度改善	1段階の改善
不変(病状の進行なし)	なし
軽度悪化	1段階の悪化
中等度悪化	2段階の悪化
著明悪化	3段階以上の悪化

表ト-56 運動失調症候評価マニュアル (その1)

- [1] 検査は当日の服薬3時間前後に実施することとする。
 [2] 全検査を終了した後に全検査を総合的に判断し、効果判定欄に重症度および改善度を記入する。
 [3] 各検査の実施要綱および評価内容は下記の通りとし、試験期間中できるだけ同じ条件で実施する。
 [4] 書字障害と打点試験は所定の検査用紙を使用する。

検査項目	患者への指示	評価内容	重症度評価の概要
1. 歩行障害	「できるだけ真っ直ぐに普通に歩いて下さい」	歩行時の ①歩幅 ②歩隔 ③膝の伸び ④手の振り ⑤歩行速度 について評価する。また、これらの項目の概括判定も行う。	①歩幅は歩行時の足の前後の幅についてその大小及び歩行中のばらつきについて評価する。 ②歩隔は歩行時の左右の足の開きについてその大小及び歩行中のばらつきについて評価する。 ③膝の伸びは歩行時の遊脚期において、前方に振り出された膝の伸び(膝角度の増大)について評価する。 ④手の振りは歩行時の上肢の振り、特に前方に振り出された手首の高さについて評価する。 ⑤歩行速度は歩行時の速さ及びその変化について評価する。
2. 書字障害 (利き手で実施)	フェルトペンを使用し、「渦巻きを内から外へ、できるだけ速く正確になぞって下さい。」 「住所をワク内一杯に大きな字で記入して下さい。」	渦巻きをなぞる ①速度 ②正確性 について評価する。なお、記載した住所の読みやすさも正確性の評価とする。また、これらの項目の概括判定も行う。	①速度は渦巻きをなぞるのに要した時間を評価する。 ②正確性は渦巻きの筆跡と点線のずれ、および住所の読みやすさについて評価する。 なお、手首や肘の位置は指定せず、書きやすい姿勢で実施する。
3. 打点試験 (利き手で実施)	フェルトペンを使用し、「10cmほど上から、できるだけ中心をねらって速く20回打って下さい。」	打点試験実施中の ①速度 ②正確性 について評価する。またこれらの項目の概括判定も行う。	①速度は20回打つのに要した時間を評価する。 ②正確性は20回のうち、中心の円(直径1cm)への命中回数あるいは外れた回数について評価する。 なお、手首や肘の位置は浮かせた姿勢で実施し、フェルトペンの持ち方は途中で変更しない。
4. 指鼻試験 (重症側で実施)	「坐位にて目を閉じ、手を水平外方に伸ばし、次いで人さし指で鼻先を触る。この動作を正確に数回繰り返して下さい。」	指鼻試験実施中の手の動きの ①正確性 ②制御性 について評価する。また、これら項目の概括判定も行う。	①正確性は人さし指が鼻先へ毎回正確に触れることができるかどうかについて評価する。 ②制御性は人さし指で鼻先に振れる際の振れ及び動作中の肘の振れについて評価する。

表ト-56 運動失調症候評価マニュアル (その2)

検査項目	患者への指示	評価内容	重症度評価の概要
5. 踵膝叩き試験 (重症側で実施)	「仰向けに寝て天井を見たまの姿勢で、膝を踵で叩く動作を繰り返して下さい。この時、踵は膝から、約 10cm 位上げて、その位置から正確に膝を叩き、できるだけ規則的に行って下さい。」	踵膝叩き試験実施中の足の動きの ①空間的規則性 ②動かす速度について評価する。また、これらの項目の概括判定も行う。	①空間的規則性は踵の膝からの高さのばらつきについて評価する。 ②速度は踵で膝を叩く速さの程度と速さのばらつきについて評価する。
6. 構音障害	「“タタタ・・・”となるべく速く繰り返して下さい。」 「“るりもはりも照らせはひかる”とできるだけ速く正確に言って下さい。」	左の指示により、構音障害の程度を ①音声 ②単音 ③音調について評価する。また、これらの項目の概括判定も行う。	①音声は声の大小およびそのばらつきについて評価する。 ②単音は各音の明瞭さおよびそのばらつきについて評価する。 ③音調は声の音程(高音調・低音調)およびばらつきについて評価する。

表ト-57 第Ⅲ相試験 解析計画書（その1）

TA-0910の脊髄小脳変性症に対する臨床試験（第Ⅲ相DBT） 解析計画書

1. 解析対象

- 有効性、安全性（及び有用性）の解析項目に対しては、症例検討会における解析対象症例の取り決めに従い、有効性解析対象（有効性解析対象Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）、安全性解析対象とする。
また、それぞれの除外率について、Fisherの直接法を用いて薬剤群間の比較を行う。
- 有効性解析対象Ⅰとは、試験に組み入れられた全ての対象とする。ただし、契約施設外で実施した症例と対象外疾患（SNDとCJDの患者）の症例については除外する（ITT解析対象）。有効性解析対象Ⅱとは、症例検討会で有効性解析対象として規定された対象を示し、有効性解析対象Ⅲとは、有効性解析対象Ⅱの中で、投与28週目の全般改善度が採用になった対象を示す。

2. 背景因子及び投与開始時の重症度

- 薬剤群の比較可能性を検討するため、有効性解析対象Ⅲで、背景因子（表1の項目）及び投与開始時の重症度の偏りを検討する。
- 投与開始時の重症度は、運動失調症候検査（歩行障害、書字障害、打点試験、指鼻試験、踵膝叩き試験、構音障害及び症候概括）と日常動作の概括重症度について偏りを検討する。
- 解析方法は、背景因子については、データの特性に合わせ表1に記載した区分と検定方法を用いて行う。なお、重症度については、重症度判定（0～6）に基づいて、Wilcoxonの順位和検定を用いる。
- 背景因子及び重症度の未測定、不明は各検定の対象から除き、有意水準は15%とする。
- 背景因子及び投与開始時の重症度において、薬剤間に偏りが認められた場合、拡張Mantel検定により層調整の解析を行う（有効性解析対象Ⅲ）。

表1 背景因子

背景因子	区分	検定方法	その他
性別	男 女	Fisherの直接法	
年齢	20歳未満 20～29 30～39 40～49 50～59 60～69 70歳以上	Wilcoxonの順位和検定	平均、標準偏差、最小値、最大値
体重	40kg未満 40kg以上～50kg未満 50～60 60～70 70～80 80kg以上	Wilcoxonの順位和検定	平均、標準偏差、最小値、最大値

表ト-57 第Ⅲ相試験 解析計画書 (その2)

表1 背景因子 (つづき)			
背景因子	区分	検定方法	その他
入院外来	外来 入院 外来→入院 入院→外来	χ^2 検定	
病型	晩発性小脳皮質萎縮症 Holmes型遺伝性運動失調症 オリブ橋小脳萎縮症 Menzel型遺伝性運動失調症 Joseph病 齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 その他	χ^2 検定	
重症度	微度 軽度 中等度 重度 極度	Wilcoxonの順位和検定	
罹病期間	1年未満 1年以上～3年未満 3年以上～5年未満 5年以上～10年未満 10年以上 不明	Wilcoxonの順位和検定 (不明は除く)	平均、標準偏差、最小値、最大値
MRI所見	実施 未実施	Fisherの直接法	
合併症	なし あり	Fisherの直接法	重複を含めた内訳も示す
既往歴	なし あり	Fisherの直接法	
リハビリテーション	なし あり	Fisherの直接法	
投与前薬(TRH)の有無	なし あり	Fisherの直接法	
併用薬の有無	なし あり	Fisherの直接法	

3. 投与期間

安全性解析対象で、投与期間を2週未満、2週以上4週未満、4～8、8～16、16～28、28～40、40～52、52週以上に分類して集計し、薬剤群間の比較をWilcoxonの順位和検定で比較する。

4. 有効性の解析

4. 1 主要評価項目

試験計画書に規定された主要評価項目として、投与28週目の全般改善度判定について、有効性解析対象ⅢでWilcoxonの順位和検定を用いて薬剤間の比較を行う。なお、28週以前に症状

表ト-57 第Ⅲ相試験 解析計画書 (その3)

の悪化により中止された症例については、最終評価時の判定を28週目の判定とみなす。また、有効性解析対象Ⅰについても、同様の解析を行う。この場合、28週以前に中止された症例については最終評価時の判定を28週目の判定とみなす。

4. 2 副次的評価項目

- ・有効性解析対象Ⅱで、投与開始日から症状進行（「軽度悪化」以下）が確認された日までの日数を生存時間とみなし、ログランク検定を用いて薬剤群間の比較を行う。また、各薬剤群毎にKaplan-Meier法を用いて悪化率曲線の推定を行う。さらにGreenwoodの公式による標準誤差を用いて、各群の投与28週目の悪化率の群間差の95%信頼区間を示す。この場合、悪化以外の中止例は、中止時点での中途打ち切り例として扱う。なお、有効性評価対象Ⅰについても同様の解析を行う。
- ・有効性解析対象Ⅲで、運動失調症候検査（歩行障害、書字障害、打点試験、指鼻試験、踵膝叩き試験、構音障害及び症候概括）と日常動作概括の投与28週目の概括改善度について、Wilcoxonの順位検定を用いて薬剤間の比較を行う。また、有効性解析対象Ⅱで、運動失調症候検査で悪化が確認された日までの期間に対して、ログランク検定を用いて薬剤間の比較を行う。

5. 安全性の解析

- ・安全性解析対象での概括安全度（投与期間を通じて最悪の判定を用いる）について、薬剤間の比較をWilcoxon検定で行い、安全率（「全く安全」の率）についてFisherの直接法を行う。また、安全率の各群での95%信頼区間と、群間差の95%信頼区間を示す。
- ・また副次的に、各症例について最初の副作用が起きるまでの期間について、ログランク検定を用いて薬剤間の比較を行う。
- ・有害事象（薬剤との関連性に関わらず、副作用、合併症・偶発症、臨床検査値異常のいずれかが発現した場合に有害事象とする）発生率、副作用（薬剤との関連性が否定できないもの）発生率、臨床検査値異常（薬剤との関連性が否定できないもの）発生率について、Fisherの直接法を用いて薬剤間の比較を行う。
- ・臨床検査は、各薬剤群毎に、経時的な推移を検討する。なお、検定方法は、計量値の項目については、Wilcoxonの符号付順位検定を、計数値の項目については、投与前後のクロス表に基づく符号検定を用いる。

6. 血清ホルモン濃度検査データの解析

血清ホルモン濃度（TSH、free T_3 、free T_4 ）については、キーオープン後にデータを入手し、薬剤群間で、経時的な推移を比較する。

7. 有用性の解析

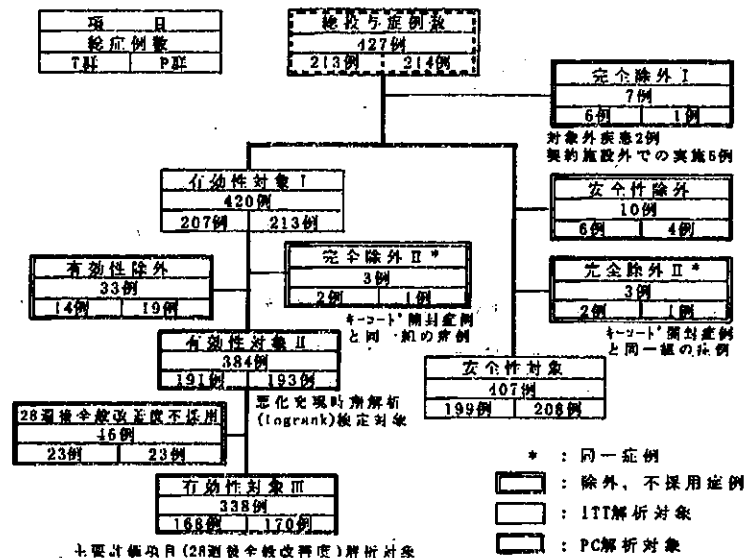
今回は有用度の集計は行わない。

8. 統計的方法

検定は上記に記載がなければ、すべて有意水準5%の両側検定とする。

(1) 症例数の内訳

症例の構成を図ト-7に示した。総投与症例数はセレジスト錠5投与群（以下、T群）213例、プラセボ投与群（以下、P群）214例の合計427例であった。



図ト-7 症例の構成

Key cord の開票に先立ち、治験総括医師、中央委員およびコントローラーの協議により、全症例の取扱い基準について検討した。

表ト-58に示すように、総投与症例数のうち、施設外へ治験薬を持ち出した症例（T群4例、P群1例）、対象外疾患の症例（T群2例）はすべての解析から除外した〔有効性対象I：420例（T群207例、P群213例）〕。なお、治験薬を契約施設外へ持ち出す等、契約施設外で治験行為が行われた5例についての詳細は表ト-59のとおりであり、いずれも観察期開始前に文書または口頭にて同意が取得されていた。

いずれの施設においても試験期間中定期的なモニタリング活動がなされたが、実施状況の聴取に留まることが多く、契約施設外での治験行為を未然に防ぎ得なかったことについては、治験依頼者として相応の責任があるものと考えられる。なお、投与期間中に契約施設外への治験薬の持ち出しあるいは契約施設外での治験行為が確認された事例については、治験中止の申し入れ等適切な処置がなされた。

また、突然死したために緊急コードを開封した症例（P群）と同一組の他の3例（T群2例、P群1例）は、盲検の信頼性に問題があるため、有効性のPC（protocol-compatible）解析および安全性の解析から除外した。更に、選択基準に適合しない症例は試験規約違反例

とし、有効性の解析から除外した。以上の取り扱いにより、PC 解析における有効性の評価対象例（有効性対象Ⅱ）は 384 例（T 群 191 例、P 群 193 例）となった。

表ト-58 症例の取り扱い

理 由		採否		症例数		
		全般 改善度	概括 安全度	T 群	P 群	合計
不適格例	試験施設外への試験薬持ち出し	×	×	4	1	5
	キーコードを開封した症例と同一組の他の症例	×	×	2	1	3
	対象外疾患の患者	×	×	2		2
	歩行、起立不能の患者	×	○	1	2	3
	罹病期間が 30 年以上の患者	×	○		3	3
	観察期の症状に変動がある	×	○	1(0)	1	2(1)
	観察期の検査が 1 回のため症状の変動が確認できない	×	○	4	4(2)	8(6)
	観察期 2 回の検査間隔が 2 週間未満のため症状の変動が確認できない	×	○	7	6	13
	併用禁止薬（ヒルトニン）の wash-out 不足	×	○		1	1
	治療期開始直前 14 日以内にリハビリテーションを開始、終了またはプログラム内容を変更した	×	○	3(2)	4	7(6)
適格例	合併症併発のため改善度不採用	28 週 全般改善度 不採用	○	1		1
	最終評価時期が 24 週未満かつ症状悪化が認められない	○		21	23	44
	28 週以上投薬しているが、28±4 週に改善度判定がない	○		1		1
	投与期間中、臨床検査が 1 回も実施されていなく、副作用も認められない	○	×	6	4	10

○：採用，×：不採用 （ ）内は他の理由との重複を除いた症例数

更に、適格例については次のように取扱った。

- ① 1 例合併症併発のため全般改善度を不採用としたが、悪化時期の解析には母数に組み入れた。
- ② 各運動失調検査週の服薬状況が不良（50%未満）であった場合、該当週の有効性は不採用とした。
- ③ 8 週間以上の休業および服薬不良については、それ以降の有効性を不採用とした。
- ④ スレオニン（厚生省の研究班で失調症に対する効果を検討中）併用例については、併用以降の有効性を不採用とした。
- ⑤ 検査間隔が 16 週間以上あいた症例において、当該期間内に悪化の出現がみられた場合、悪化出現時期の判定は不採用とした。
- ⑥ 最終評価時期が 24 週未満の非悪化例および 28 週±4 週に判定のないものについては、28 週後全般改善度判定がないものとした。
- ⑦ 悪化例については、24 週未満でも採用した。

以上の取扱いの結果、主要評価項目である 28 週後全般改善度評価対象例（有効性対象Ⅲ）は 338 例（T 群 168 例、P 群 170 例）となった。また、投与期間中に臨床検査を一度も実施せず、かつ副作用の認められなかった 10 例については、安全性の解析から除外することとし、安全性対象例は 407 例（T 群 199 例、P 群 208 例）となった。安全性対象例 407 例のうち、試験途中で何らかの理由により試験を中止あるいは脱落した症例は表ト-60 のとおりであり、T 群 199 例中 72 例、P 群 208 例中 74 例であった。

なお、主要評価項目は 28 週後全般改善度であり、安全性の解析は各評価時期に判定された概括安全度の内、最も低ランクのものについて行い、有用度の解析はそれに対応した有用度判定ができないために実施しなかった。

表ト-60 中止・脱落症例数と中止・脱落理由の内訳

TA-0910群	投与前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週
継続患者数	199	197	195	191	184	175	173	171	168	163	156	152	148	144	127
中止・脱落患者数累積	2	4	8	8	15	24	26	28	31	36	43	47	51	55	72
症状の進行, 悪化				2	2	4		2	1	2	1	1	2		
有害事象		2	1	2	2	2	1		2	1	2		1		
同意撤回		1			3	3				1	2	1			
転院転科							1			1				1	
服薬不規則															
患者来院上の都合														3	11
エントリ一週遅延による早期終了											2	2	1		1
サンプル紛失															5

ブラセボ群	投与前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週
継続患者数	208	201	197	194	191	188	183	174	168	165	164	159	156	151	134
中止・脱落患者数累積	7	11	14	14	17	20	25	34	40	43	44	49	52	57	74
症状の進行, 悪化		1	1	1			1	3	1	3		2		2	
有害事象		7	3	2	2	1	3	3					1	1	1
同意撤回					1	2		2	3		1				
転院転科									1						
服薬不規則								1						1	1
患者来院上の都合							1		1						13
エントリ一週遅延による早期終了												3	2		2
サンプル紛失														1	

(2) 患者背景

28 週後全般改善度解析対象（有効性対象Ⅲ）症例の主要な患者背景を表ト-61 に示した。男女比は男性 55.6%，女性 44.4%であり，年齢構成は 40～69 才が 81.4%を占めた。病型は OPCA が最も多く 40.5%，次いで LCCA 18.0%，Holmes 型 16.6%，Joseph 病 10.7%，Menzel 型 10.4%，DRPLA 2.1%，その他 2.1%の順であった。入院・外来は大部分（80.2%）が外来であり，重症度は中等度 54.7%，軽度 36.7%，微度 5.6%，重度 3.0%の順であった。罹病期間は 3～10 年が 75.7%を占めた。合併症を有する患者は 45.6%と高く，そのため，併用薬を用いる患者も 69.3%と高かった。脳の萎縮は 96.7%の患者に認められ，投与前薬（TRH-T，ヒルトニン®）の経験者は 54.7%で，有効ないしやや有効であったものが 29.3%であった。リハビリテーションの実施率は 17.5%と低かった。

なお，両群間において年齢，入院・外来および併用薬の有無に有意な偏りがみられた（ $P<0.15$ ）。P 群のみに若齢者（19～29 才：10 例）が偏り，T 群に併用薬使用者が多かった（T 群 128 例，P 群 106 例）。また，P 群に入院が多く（T 群 1 例，P 群 5 例），T 群にその他（入院→外来，外来→入院，入院→外来→入院等）が多かった（T 群 35 例，P 群 26 例）。

一方，投与開始時における有効性対象Ⅲの運動失調症候の各症状概括重症度，症候概括重症度および日常動作概括重症度には両群間で偏りはみられなかった（表ト-62）。

なお，試験開始当時には頻繁に行われていなかった遺伝子診断について，面接審査会における指摘事項を踏まえて全例の追跡調査を行った結果について表ト-63 に示した。

遺伝子診断を実施した症例は 113 例（29.4%）で，このうち病型変更のあった症例は 24 例（6.3%，遺伝子診断実施例の中では 21.2%）であった。遺伝子診断を実施しなかった 271 例の中では，その後の臨床症状の変化や親族の遺伝子診断の結果をもとに病型を変更した症例が 18 例（4.7%，遺伝子診断未実施例の中では 6.6%）あった。従って，試験実施当時の病型から変更のあった症例は 384 例中 42 例（10.9%）となった。病型が変更されたものとして目立つものは，Holmes 型遺伝性失調症から Joseph 病への 7 例，ついで LCCA から OPCA への 4 例であるが，これらは病状が進行したことによる小脳局所型から多系統が障害される型への変動である。また，残りの変更例の主体は遺伝性運動失調症内の病型変更の 8 例であり，試験実施当時の病型診断の妥当性が示された。なお，本調査は各症例の試験開始日から平均 2.57 年後に実施した。

表ト-61 患者背景

項目	分類	投与群		検定結果
		T 群	P 群	
有効性解析対象 (有効性対象Ⅲ) 例数		168	170	
性別	男	95	93	p=0.744 ²⁾
	女	73	77	
年齢 (歳)	10～19	-	1	p=0.140 ³⁾
	20～29	-	9	
	30～39	10	14	
	40～49	35	35	
	50～59	54	45	
	60～69	53	53	
	70～79	15	13	
	80～89	1	-	
	min～max	30～80	19～77	
病型	Mean±S.D.	56.3±10.8	53.6±12.6	p=0.712 ³⁾
	LCCA	33	28	
	Holmes型	26	30	
	OPCA	72	64	
	Menzel 型	15	20	
	Joseph 病	16	20	
	DRPLA	2	5	
入院・外来	その他	4	3	p=0.125 ¹⁾
	外来	132	139	
	入院	1	5	
	その他	35	26	
重症度	微度	10	9	p=0.831 ³⁾
	軽度	61	63	
	中等度	90	95	
	重度	7	3	
罹病期間	1 年未満	4	6	p=0.335 ^{3)*}
	3 年未満	43	44	
	5 年未満	23	31	
	10 年未満	60	55	
	10 年以上	38	33	
	不明	-	1	
	min～max	0.6～29.0	0.2～20.0	
合併症の有無	Mean±S.D.	6.5±5.4	6.0±4.6	p=0.914 ²⁾
	なし	92	92	
MRI 所見	あり	76	78	p=0.528 ³⁾
	未実施	2	5	
	脳萎縮なし	2	2	
リハビリテーション の有無	脳萎縮あり	164	163	p=0.391 ²⁾
	なし	142	137	
投与前薬 (TRH 製剤)	あり	26	33	p=0.664 ^{3)**}
	なし	71	79	
	有効・やや有効	50	44	
	無効	39	38	
	効果不明	5	9	
併用薬の有無	投与の有無不明	3	-	p=0.007 ²⁾
	なし	40	64	
	あり	128	106	

1): χ^2 検定 2): Fisher の直接法 3): Wilcoxon の順位和検定

*: 不明を除いて検定した。 **: 効果不明、投与の有無不明を除いて検定した。

【病型その他の内訳】

T群: Joseph 病が強く疑われるが確定していない, SCA1 家系の一員・北大にて遺伝子検査済み, 分類不能MSA疑い, Friedreich 運動失調症 (各1例)

P群: 分離困難, MSA, 孤発性脊髄小脳変性症 (各1例)

【合併症の内訳】

T群: 高血圧症 (23例), 高脂血症 (15例), 肝疾患 (8例), 糖尿病・耐糖能異常 (8例), 前立腺肥大 (6例), 骨粗鬆症 (4例), 変形性腰椎症 (3例), 腰痛・腰痛症 (2例), 狭心症・狭心症疑い (2例), 心房細動・発作性心房細動 (2例), 鉄欠乏性貧血・貧血 (2例), ASO, AV-block, HTLV-1 抗体陽性HAMの疑い, SCA1 に伴う呼吸障害はある, 胃癌術後, 胃潰瘍, 起立性低血圧, 後縦靱帯骨化症, 高尿酸血症, 腰椎症, 腰椎椎間板ヘルニア, 心ペースメーカー, 胆石 (無症候), 痛風, 頭部外傷後遺症 (複視), 軟便, 白内障, 頻脈, 不眠症, 変形性脊椎症, 慢性中耳炎, 網膜色素変性症, 頸椎後縦靱帯骨化症 (以上各1例)

P群: 高血圧症 (30例), 高脂血症 (28例), 糖尿病 (15例), 肝疾患 (6例), 虚血性心疾患・虚血性心疾患 (疑い) (4例), 前立腺肥大 (3例), 胃潰瘍 (3例), 高尿酸血症 (3例), 鉄欠乏性貧血・貧血 (3例), 骨粗鬆症 (2例), 変形性腰椎症 (2例), 洞性不整脈・不整脈 (2例), 腎疾患 (2例), 無症候性脳梗塞・無症候性脳梗塞 (多発性) (2例), HTLV-1 関連脊髄症, OPLL (C3), Th11、12、L2 圧迫骨折, albino, ペースメーカー装着, 胃炎, 冠不全 (疑い), 橋本病, 原発性無月経症, 甲状腺腫, 腰痛, 脂肪肝, 心筋梗塞 (陳旧性), 多発性神経炎, 椎間板ヘルニア, 変形性脊椎症, 慢性胃炎, 喘息疑い, 膀胱炎 (以上各1例)

【併用薬の内訳】

T群: その他の循環器官用剤 (42例), ビタミンB剤 (23例), 消化性潰瘍用剤 (22例), 血圧降下剤 (21例), 抗パーキンソン剤 (20例), 血管拡張剤 (18例), その他の中枢神経用剤 (18例), 精神神経用剤 (16例), 鎮けい剤 (15例), 代謝性医薬品 (12例), その他の泌尿生殖器官および肛門用薬 (11例), 高脂血症用剤 (10例), 催眠鎮静剤・抗不安剤 (10例), 解熱鎮痛消炎剤 (8例), 解熱鎮痛消炎剤 (8例), 抗てんかん剤 (7例), 下痢・浣腸剤 (7例), 混合ビタミン剤 (7例), 鎮量剤 (6例), 自律神経剤 (5例), その他のホルモン剤 (5例), 糖尿病用剤 (5例), 不整脈用剤 (4例), 血管収縮剤 (3例), 卵胞ホルモンおよび黄体ホルモン剤 (3例), 痛風治療剤 (3例), 漢方製剤 (3例), 強心剤 (2例), 制酸剤 (2例), ビタミンBおよびD剤 (2例), ビタミンE剤 (2例), 抗ヒスタミン剤 (2例), その他のアレルギー剤 (2例), 眼科用剤, 利尿剤, 去たん剤, 健胃消化剤, その他の消化器官用剤, 甲状腺・副甲状腺ホルモン剤, 血液代用剤, その他の血液・体液用剤, 解毒剤, 合成抗菌剤, 賦形剤 (以上各1例)

P群: その他の循環器官用剤 (46例), 消化性潰瘍用剤 (36例), ビタミンB剤 (28例), 抗パーキンソン剤 (21例), 精神神経用剤 (19例), その他の中枢神経用剤 (18例), 催眠鎮静剤・抗不安剤 (17例), 血圧降下剤 (15例), 鎮けい剤 (13例), 血管収縮剤 (11例), 下痢・浣腸剤 (11例), 混合ビタミン剤 (11例), 血管拡張剤 (10例), 代謝性医薬品 (10例), その他の泌尿生殖器官および肛門用薬 (9例), 抗てんかん剤 (8例), 解熱鎮痛消炎剤 (8例), 鎮量剤 (8例), 高脂血症用剤 (5例), 制酸剤 (5例), その他の消化器官用剤 (5例), ビタミンE剤 (5例), 自律神経剤 (4例), 鎮痛・鎮痒・収斂・消炎剤 (4例), ビタミンBおよびD剤 (4例), その他の血液・体液用剤 (4例), 不整脈用剤 (3例), 止しゃ剤・整腸剤 (3例), 健胃消化剤 (3例), 去たん剤 (2例), 副腎ホルモン剤 (2例), 卵胞ホルモンおよび黄体ホルモン剤 (2例), 漢方製剤 (2例), 総合感冒剤, 骨格筋弛緩剤, 眼科用剤, 利尿剤, 鎮咳剤, 利胆剤, カルシウム剤, 無機質製剤, 痛風治療剤, 糖尿病用剤, その他のアレルギー剤 (以上各1例)

表ト-62 投与開始時の運動失調症候（症状別，症候概括）および日常動作概括重症度

項目	重症度	投与群		検定結果*	
		T 群	P 群		
有効性解析対象（有効性対象Ⅲ）例数		168	170		
歩行障害	わずかに症状あり	15	24	p=0.381	
	軽度	46	43		
	軽度と中等度の中間	42	37		
	中等度	45	54		
	中等度と重度の中間	16	10		
	重度	4	2		
書字障害	症状なし	1	1	p=0.685	
	わずかに症状あり	26	24		
	軽度	36	41		
	軽度と中等度の中間	44	48		
	中等度	46	43		
	中等度と重度の中間	12	12		
打点試験	重度	3	1	p=0.420	
	症状なし	3	-		
	わずかに症状あり	26	23		
	軽度	42	56		
	軽度と中等度の中間	48	56		
	中等度	42	27		
指鼻試験	中等度と重度の中間	6	8	p=0.748	
	重度	1	-		
	症状なし	4	5		
	わずかに症状あり	30	33		
	軽度	55	54		
	軽度と中等度の中間	41	41		
踵膝叩き試験	中等度	34	31	p=0.457	
	中等度と重度の中間	4	6		
	症状なし	8	1		
	わずかに症状あり	13	11		
	軽度	34	49		
	軽度と中等度の中間	52	41		
構音障害	中等度	47	60	p=0.742	
	中等度と重度の中間	16	7		
	重度	3	1		
	症状なし	2	2		
	わずかに症状あり	23	21		
	軽度	51	52		
運動失調症候概括	軽度と中等度の中間	42	53	p=0.344	
	中等度	41	37		
	中等度と重度の中間	9	5		
	わずかに症状あり	6	7		
	軽度	47	49		
	軽度と中等度の中間	44	51		
日常動作概括	中等度	53	52	p=0.418	
	中等度と重度の中間	18	11		
	わずかに症状あり	12	16		
	軽度	51	48		
	軽度と中等度の中間	51	61		
	中等度	43	38		
		中等度と重度の中間	11	7	

* : Wilcoxon の順位和検定

表ト-63 遺伝子診断の調査結果

試験実施時の病型	症例数	遺伝子診断の実施		病型変更数	新病型	該当症例
DRPLA	9	有	9	2	その他	
		無	0	0		
Friedrich	2	有	0	0		
		無	2	0		
Holmes	62	有	25	7	SCA3	
		無	37	1	Menzel* ³	
Joseph	41	有	25	1	Menzel* ⁴	
		無	16	1	LCCA	
LCCA	74	有	14	5	SCA2	
		無	60	7	SCA3	
Menzel	39	有	18	4	SCA6	
		無	21	2	SCA3	
MSA	1	有	0	0	SCA6	
		無	1	0	SCA3	
OPCA	151	有	20	4	SCA2	
		無	131	6	SCA6	
その他	5	有	2	1	SCA3	
		無	3	0	SCA6	

注：Joseph から SCA3 と病型変更された症例は病型変更として集計しなかった。

Holmes から SCA6 と病型変更された症例は病型変更として集計しなかった。

Menzel から SCA1 あるいは SCA2 と病型変更された症例は病型変更として集計しなかった。

*1：分類不能（家族歴あり）

*2：その他病型の脊髄小脳変性症

*3：SCA 3 は否定された

*4：SCA6 は否定された

*5：詳細不明

*6：分類不能

(3) 有効性

1) 全般改善度

脊髄小脳変性症は緩徐進行性の疾患であり、本薬の改善効果の評価に自然経過として改善が見込まれる脳血管障害後遺症などと同様の「中等度改善」以上を採用することは適切でないと考えた。長期試験では症状推移に自然経過としての悪化が含まれ、「軽度改善」であっても本薬の有効性は確認される。一方、悪化に関しては、前述のように緩徐進行性の疾患を対象としていることから、「軽度悪化」症例も含めて評価することが必要と考え、悪化検出感度を上げるため「軽度悪化」以下を悪化として取り扱った。

主要評価項目である投与 28 週後全般改善度の解析対象（有効性対象Ⅲ）となった T 群 168 例、P 群 170 例の内訳を表ト-64 に示した。「軽度改善」以上と評価された割合（以下、改善率）は T 群 22.6%(38/168)、P 群 11.2%(19/170)であった。また、「軽度悪化」以下と評価された割合（以下、悪化率）は、T 群 30.4%(51/168)、P 群 45.9%(78/170)であった。7 段階評価の順序尺度でみた T 群の全般改善度は P 群に対し有意に優れていた ($p<0.001$, Wilcoxon の順位和検定)。

表ト-64 投与 28 週後の全般改善度

評価基準 薬剤群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	合計	検定結果 (Wilcoxon の 順位和検定)
T 群		5 (3.0)	33 (19.6)	79 (47.0)	42 (25.0)	9 (5.4)		168	$p<0.001$
	改善率：22.6%				悪化率：30.4%				
P 群		1 (0.6)	18 (10.6)	73 (42.9)	60 (35.3)	16 (9.4)	2 (1.2)	170	
	改善率：11.2%				悪化率：45.9%				

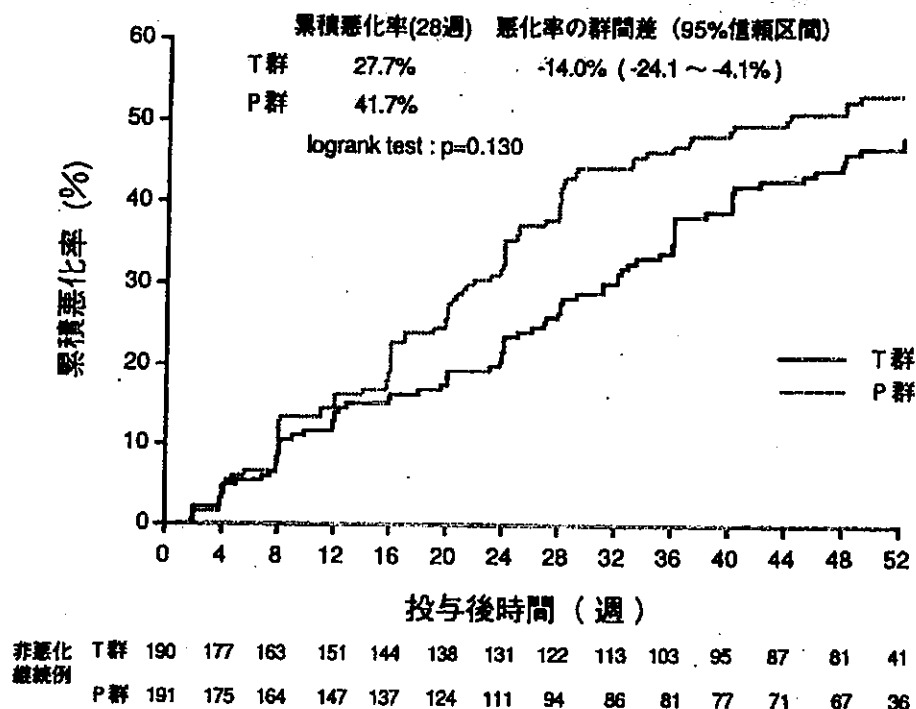
()内は%

なお、背景因子の内、両群間で偏りのみられた「年齢」、「入院・外来」および「併用薬の有無」について拡張 Mantel 検定により偏りを調整して群間比較を行ったところ、いずれも調整前と同様、T 群が P 群に対し有意に優れる ($p<0.001$) という結果に変わらなかった。

一方、試験計画段階では、28 週後の悪化率について Fisher の直接法を用いて比較することとしていたが、28 週以前に悪化による中止や脱落した症例が存在するため、28 週時点での悪化率としては、28 週での全般改善度の判定よりも、症状が悪化するまでの期間に基づく Kaplan-Meier の推定値の方が、より偏りが少ないと考えられた。そこで、悪化率には 28 週後の判定ではなく、「軽度悪化」までの期間に対して、Kaplan-Meier 法を用い

て推定した 28 週後の累積悪化率を用いた。また、それに伴って悪化率の群間比較では、Fisher の直接法ではなく、Greenwood の公式による標準誤差を用いて推定した群間差の 95%信頼区間に基いて推論を行った。なお、悪化率の両群間の比較では、以降もすべて同様の手法で行った。

有効性対象 II (T 群 191 例, P 群 193 例) における Kaplan-Meier 法による全般改善度の累積悪化率曲線を図ト-8 に示した。投与 28 週後の累積悪化率は、T 群 27.7%, P 群 41.7%であった。T 群と P 群の累積悪化率の差は-14.0% (95%信頼区間: -24.1~-4.1%)であり、T 群の 28 週後の累積悪化率は P 群よりも有意 (信頼区間が 0 を含まないとき有意と判定) に低かった。しかしながら、累積悪化率曲線として比較した場合、T 群は P 群より下位に位置するものの、統計学的には有意でなかった ($p=0.130$; log-rank 検定)。



図ト-8 Kaplan-Meier 法による全般改善度の累積悪化率曲線

2) 運動失調症候改善度

投与 28 週後の運動失調症候概括改善度を表ト-65 に示す。改善率は T 群 19.6%(33/168), P 群 11.2%(19/170), 悪化率は T 群 29.2%(49/168), P 群 41.8%(71/170)であり、7 段階評価の順序尺度でみた T 群の全般改善度は、P 群に対し有意に優れていた ($p=0.004$; Wilcoxon

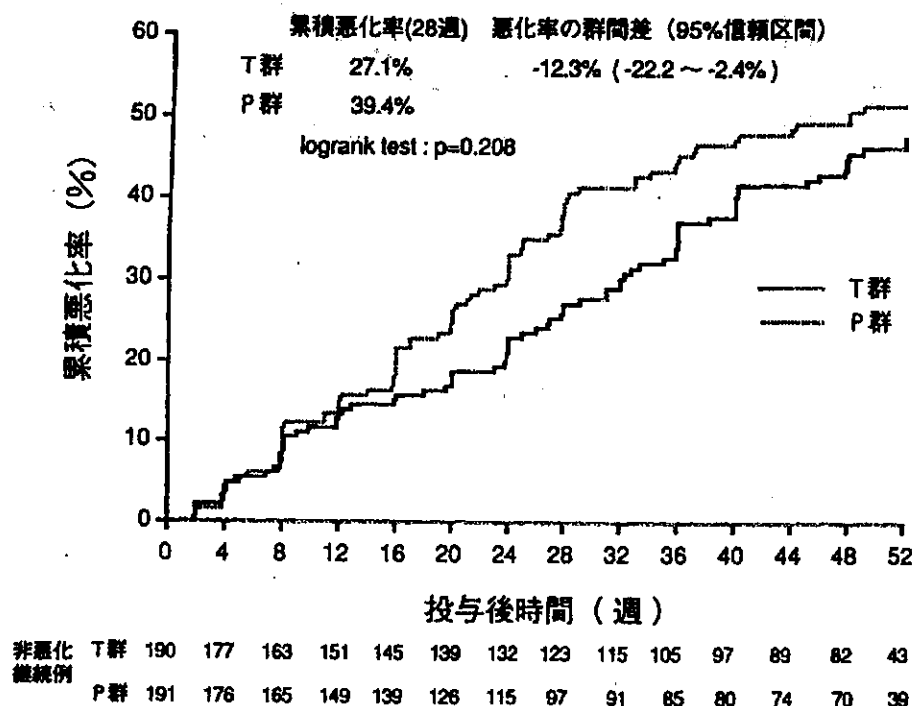
の順位和検定)。

Kaplan-Meier 法による運動失調症候概括改善度の累積悪化率曲線を図ト-9 に示す。28 週後における累積悪化率は、T 群 27.1%、P 群 39.4%であり、T 群と P 群の累積悪化率の差は-12.3% (95%信頼区間: -22.2%~-2.4%) であり、T 群の 28 週後の累積悪化率は P 群より有意に低かった。しかしながら、累積悪化率曲線として比較した場合、統計学的には有意でなかった (p=0.208 ; logrank 検定)。

表ト-65 投与 28 週後の運動失調症候概括改善度

評価基準 薬剤群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	合計	検定結果 (Wilcoxon の 順位和検定)
T 群		5 (3.0)	28 (16.7)	86 (51.2)	41 (24.4)	8 (4.8)		168	p=0.004
	改善率: 19.6%				悪化率: 29.2%				
P 群		1 (0.6)	18 (10.6)	80 (47.1)	56 (32.9)	14 (8.2)	1 (0.6)	170	
	改善率: 11.2%				悪化率: 41.8%				

()内は%



図ト-9 Kaplan-Meier 法による運動失調症候概括改善度の累積悪化率曲線

投与 28 週後における運動失調症候の各症状別概括改善度を表ト-66 に示す。投与 28 週後の T 群の悪化率は、歩行障害 33.3%(55/165)、書字障害 14.6%(24/164)、打点試験 13.7%(22/161)、指鼻試験 19.0%(32/168)、踵膝叩き試験 20.8%(35/168)、構音障害 16.7%(28/168)であり、P 群の悪化率は、歩行障害 37.1%(63/170)、書字障害 18.2%(30/165)、打点試験 21.2%(35/165)、指鼻試験 18.2%(31/170)、踵膝叩き試験 22.4%(38/170)、構音障害 19.4%(33/170)であったが、いずれの症状についても 28 週後の概括改善度に統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.073~0.778 ; Wilcoxon の順位和検定)。

表ト-66 投与 28 週後の運動失調症候症状別概括改善度

検査項目	評価基準 薬剤群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	症状 なし	改善 率 (%)	悪化 率 (%)	合計	検定結果 (Wilcoxon の 順位和検定)
歩行障害	T 群		2	22	86	44	11			14.5	33.3	165	p=0.260
	P 群			17	90	50	11	2		10.0	37.1	170	
書字障害	T 群		1	31	107	21	3		1	19.5	14.6	164	p=0.110 ¹⁾
	P 群		2	19	113	27	2	1	1	12.7	18.2	165	
打点試験	T 群		6	20	111	21	1		2	16.1	13.7	161	p=0.073 ¹⁾
	P 群	1		21	108	29	5	1		13.3	21.2	165	
指鼻試験	T 群		5	12	116	28	3	1	3	10.1	19.0	168	p=0.707 ¹⁾
	P 群		1	11	123	28	3		4	7.1	18.2	170	
踵膝叩き 試験	T 群		5	20	107	29	5	1	1	14.9	20.8	168	p=0.215 ¹⁾
	P 群		3	10	119	35	3			7.6	22.4	170	
構音障害	T 群			13	125	24	4		2	7.7	16.7	168	p=0.778 ¹⁾
	P 群		1	14	121	30	2	1	1	8.8	19.4	170	

1) : 検定は「症状なし」を除いて行った。

3) 日常動作改善度

投与 28 週後の日常動作概括改善度は表ト-67 に示すとおり、改善率は T 群 15.7%(26/166)、P 群 10.0%(17/170)、悪化率は T 群 33.7%(56/166)、P 群 37.6%(64/170)であったが、統計学的には T 群の日常動作概括改善度は P 群に対し有意でなかった (p=0.247 ; Wilcoxon の順位和検定)。

表ト-67 投与 28 週後の日常動作概括改善度

評価基準 薬剤群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	合計	検定結果 (Wilcoxon の 順位和検定)
T 群		4 (2.4)	22 (13.3)	84 (50.6)	43 (25.9)	12 (7.2)	1 (0.6)	166	p=0.247
	改善率 : 15.7%				悪化率 : 33.7%				
P 群		3 (1.8)	14 (8.2)	89 (52.4)	51 (30.0)	11 (6.5)	2 (1.2)	170	
	改善率 : 10.0%				悪化率 : 37.6%				

()内は%

投与 28 週後の日常動作項目別改善度を表ト-68 示す。T 群の悪化率は、起立動作 32.9%(54/164)、歩行 31.7%(52/164)、食事動作 12.0%(20/166)、整容動作 13.3%(22/166)、会話 21.1%(35/166)、嚥下 7.8%(13/166)、眼球 7.8%(13/166)であり、P 群の悪化率は、起立動作 26.5%(45/170)、歩行 33.5%(57/170)、食事動作 15.3%(26/170)、整容動作 17.6%(30/170)、会話 17.6%(30/170)、嚥下 18.8%(32/170)、眼球 10.0%(17/170)であった。7 段階評価の順序尺度で見た T 群の改善度は、嚥下において有意に優れていたが ($p<0.001$; Wilcoxon の順位和検定)、その他の項目では統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.080\sim0.940$; Wilcoxon の順位和検定)。

表ト-68 投与 28 週後の日常動作項目別改善度

検査項目	薬剤群	評価基準	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	症状なし	改善率 (%)	悪化率 (%)	合計	検定結果 (Wilcoxon の順位和検定)
起立動作	T 群			5	12	90	42	10	2	3	10.4	32.9	164	$p=0.329^{\text{b}}$
	P 群			2	18	103	29	14	2	2	11.8	26.5	170	
歩行	T 群			4	14	94	39	11	2		11.0	31.7	164	$p=0.940$
	P 群			4	16	93	46	11			11.8	33.5	170	
食事動作	T 群			5	9	102	18	2		30	8.4	12.0	166	$p=0.194^{\text{b}}$
	P 群		1	3	6	104	16	8	2	30	5.9	15.3	170	
整容動作	T 群			3	9	110	19	3		22	7.2	13.3	166	$p=0.080^{\text{b}}$
	P 群			2	4	105	25	4	1	29	3.5	17.6	170	
会話	T 群		1	2	12	113	32	3		3	9.0	21.1	166	$p=0.823^{\text{b}}$
	P 群			2	10	125	24	5	1	3	7.1	17.6	170	
嚥下	T 群			3	16	78	9	4		56	11.4	7.8	166	$p<0.001^{\text{b}}$
	P 群			1	4	69	18	11	3	64	2.9	18.8	170	
眼球	T 群			3	7	81	10	3		62	6.0	7.8	166	$p=0.218^{\text{b}}$
	P 群		1	1	4	80	11	4	2	67	3.5	10.0	170	

1): 検定は「症状なし」を除いて行った。

また、日常動作改善度判定の参考となったアンケートの結果については、患者さんが試験期間中「なし」、「少し」、「かなり」、「非常に」の 4 段階の重症度を記載する方法としたため、改善度については第Ⅱ相二重盲検試験の表現に準じて表ト-69 に従って集計した。

表ト-69 アンケートの改善度の集計方法

改善度	重症度の変化
良い	2段階以上の改善 (非常に→少し, 非常に→なし, かなり→なし)
少し良い	1段階の改善 (非常に→かなり, かなり→少し, 少し→なし)
変わらない	重症度変化なし (非常に→非常に, かなり→かなり, 少し→少し)
少し悪い	1段階の悪化 (かなり→非常に, 少し→かなり, なし→少し)
悪い	2段階以上の悪化 (少し→非常に, なし→非常に, なし→かなり)

28週時の改善度の集計結果を表ト-70に示す。嚥下に関するアンケートにおいてT群がP群より有意($p<0.001$)に優れるという結果が得られたが、他の項目については有意差は認められなかった。

表ト-70 患者アンケートの集計結果 (28週時)

質問項目		薬剤	良い	少し良い	変わらない	少し悪い	悪い	計	改善率 (%)	悪化率 (%)	検定
起立動作	立ち上がる時に身体が ふらつく	T	2	18	91	25	2	138	14.5	19.6	P=0.272
		P	1	13	95	30	2	141	9.9	22.7	
	立っている時に身体が ふらつき倒れそうになる	T		12	79	34	2	127	9.4	28.3	P=0.745
		P		9	89	25	5	128	7.0	23.4	
歩行	歩く時によろける	T	1	10	97	31	2	141	7.8	23.4	P=0.220
		P	4	17	92	29	2	144	14.6	21.5	
	歩行中に向きを変えるのが 上手くないかない	T	1	16	91	28	2	138	12.3	21.7	P=0.696
		P	1	12	97	27	3	140	9.3	21.4	
	階段が降りにくい	T		16	106	20		142	11.3	14.1	P=0.858
		P	4	14	106	21		145	12.4	14.5	
食事動作	手がふるえてコップ等の 中身をこぼすことがある	T	3	12	79	13	2	109	13.8	13.8	P=0.154
		P	1	11	71	20	3	106	11.4	21.7	
整容動作	ボタンやファスナーが かけにくい	T	1	14	86	17	1	119	12.6	15.1	P=0.181
		P		11	73	23	1	108	10.2	22.2	
会話	発音をはっきりしない	T	1	11	109	11	3	135	8.9	10.4	P=0.119
		P		8	106	21	1	136	5.9	16.2	
	電話等で自分の話が 相手に伝わりにくい	T	1	11	98	17	1	128	9.4	14.1	P=0.132
		P		10	85	24	3	122	8.2	22.1	
嚥下	飲み物を飲む時に むせることがある	T		22	75	12		109	20.2	11.0	P<0.001
		P		7	65	25	3	100	7.0	28.0	
眼球	動いているものが見にくい	T		12	57	15	1	85	14.1	18.8	P=0.315
		P	1	5	58	15	2	81	7.4	21.0	

注：改善率＝「良い」＋「少し良い」／計，悪化率＝「悪い」＋「少し悪い」／計，検定はWilcoxonの順位和検定
T群：セレジスト水和物群，P群：プラセボ群，試験期間中症状が「なし」のものは集計より除外した。

また、この患者アンケートを参考に主治医が判定した日常動作の各個別項目の改善度および概括改善度成績は表ト-67, 68に示したとおりである。嚥下においてT群がP群に比して有意($p<0.001$)に優れている結果が得られ、整容動作においても優れる傾向($p=0.080$)が見られたことから、日常動作の成績は患者アンケートを反映した成績であったと考えられる。しかしながら、他の個別項目および概括改善度に有意差は認められなかった。この原因として、治験に参加いただいた患者さんが本薬の長期間にわたる進行抑制効果よりも、短期間の改善効果に対する期待が大きかったこと、1年間の長期にわたり計16回と数多く記載するため精度が落ちたものと考えられた。

なお、日常動作では「歩行」、「会話」を評価項目としているが、運動失調症候検査では「歩行障害」、「構音障害」を評価項目としており、これらの改善率、悪化率は表ト-

71に示すようにほぼ同様の成績であった。また、個々の症例における日常動作と運動失調症候の改善度判定の結果を表ト-72に示す。「歩行」と「歩行障害」の改善度をともに判定した290例中、改善度が一致しているものは206例(71.0%)であり、2段階以上の差のあるものは11例(3.8%)であった。また、「構音障害」と「会話」の改善度をともに判定した292例中、改善度が一致しているものは213例(72.9%)であり、2段階以上の差のあるものは7例(2.4%)であった。以上の成績から、日常動作の成績は運動失調症候検査との整合には問題がないものと考えられた。

表ト-71 歩行障害と構音障害の成績 (28週時)

検査または評価項目		改善率		悪化率	
		T群	P群	T群	P群
運動失調症候	歩行障害	14.5%(24/165)	10.0%(17/170)	33.3%(55/165)	37.1%(63/170)
日常動作	歩行	11.0%(18/164)	11.8%(20/170)	31.7%(52/164)	33.5%(57/170)
運動失調症候	構音障害	7.7%(13/168)	8.8%(15/170)	16.7%(28/168)	19.4%(33/170)
日常動作	会話	9.0%(15/166)	7.1%(12/170)	21.1%(35/166)	17.6%(30/170)

注：運動失調症候における改善率＝「軽度改善」以上、悪化率＝「軽度悪化」以下、

日常動作における改善率＝「良い」＋「少し良い」／計、悪化率＝「悪い」＋「少し悪い」／計

表ト-72 個々の症例における日常動作と運動失調症候の改善度判定 (28週時)

日常動作の改善度		歩行および会話の改善度							
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計
運動失調症候の改善度	歩行障害								
	歩行障害								
	歩行障害								
	歩行障害								
	歩行障害								
	歩行障害								
	歩行障害								
	歩行障害								
構音障害	構音障害								
	構音障害								
	構音障害								
	構音障害								
	構音障害								
	構音障害								
	構音障害								
	構音障害								

4) 各検査項目の全般改善度への寄与

以上の様に、主要評価項目である投与28週後の全般改善度および副次的評価項目であ

る運動失調症候概括改善度 (表ト-64, 65) および Kaplan-Meier 法による投与 28 週後の累積悪化率において両群間で有意差が認められた (図ト-8, 9) . また, 個別の検査項目でみると日常動作の嚥下において両群間に有意差がみられるものの (表ト-68, $p<0.001$, Wilcoxon の順位和検定), 投与 28 週後の運動失調症候検査の各検査項目別改善度では打点試験において有意傾向がみられたのみで (表ト-66, $p=0.073$, Wilcoxon の順位和検定), いずれの検査項目においても両群間に有意差はみられなかった. そこで, 全般改善度がどの検査結果を反映しているのかを検討するため, 当初のエンドポイントには含まれていなかったが, 本剤の有効性について以下の分析を行った.

まず, 全般改善度判定にどの検査が大きく寄与したかを推定するため, 全般改善度を目的変数, 各検査項目の重症度の変化量 (歩行障害, 書字障害, 打点試験, 指鼻試験, 踵膝叩き試験, 構音障害, 日常動作) を説明変数として, 重回帰分析を行った. なお, 解析対象は欠測 20 例を除く 321 例とした. 目的変数の全般改善度については, 「1: 著明改善», 「2: 中等度改善», 「3: 軽度改善», 「4: 不変», 「5: 軽度悪化», 「6: 中等度悪化», 「7: 著明悪化」というスコアを用い, 説明変数の重症度については, 「0: 症状なし», 「わずかに症状あり», 「2: 軽度», 「3: 2 と 4 の中間», 「4: 中等度», 「5: 4 と 6 の中間», 「6: 高度」というスコアを用いた. 結果は以下のとおりである.

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	7	197.37276	28.19611 16	0.168	0.0001
Error	313	55.10076	0.17604		
C Total 320	252.47352				
Root MSE		0.41957	R-square	0.7818	
Dep Mean		4.29283	Adj R-sq	0.7769	
C.V.		9.77378			

Parameter Estimates

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	T for H0: Parameter=0	Prob > T
切片	1	4.017661	0.02560242	156.925	0.0001
歩行障害	1	0.505647	0.04795329	10.545	0.0001
書字障害	1	0.107562	0.05201823	2.068	0.0395
打点試験	1	0.303795	0.04671870	6.503	0.0001
指鼻試験	1	0.119885	0.05394659	2.222	0.0270
踵膝叩き	1	0.124557	0.05080230	2.452	0.0148
構音障害	1	0.122365	0.05051304	2.422	0.0160
日常動作	1	0.293595	0.04165820	7.048	0.0001

この結果より, 重相関係数は 0.884 と高く, いずれの項目も有意でありかつ係数がすべて正であることから, 全般改善度は一部の検査項目の動きを強く反映したものではなく, 全般的な症状の改善を反映していることが示された. また, 推定値より歩行障害の寄与が最も大きく, 次に打点試験と日常動作の寄与が大きいことが示された.

また、各検査の重症度変化に対する重み付けが、臨床評価上意味があったかどうかを確認するため、先の重回帰分析を行ったモデルの推定値を用いて、各検査の重症度推移に重み付けをした合成変数で群間比較を行なった。

Wilcoxon の順位和検定を行ったところ、

	n	平均順位
T 群	156	150.3
P 群	165	171.1

であり、 $Z = -2.03$ ($P = 0.043$) と 2 群間に有意差が認められた。

これらの重回帰分析およびそのモデルの推定値を用いた群間比較での検討より、主治医の全般改善度は、歩行障害、打点試験を中心とした各検査項目、並びに日常動作の重症度変化に基づいて判定されたと考えられた。

上記の重回帰分析の結果を確認するため、各検査項目の重症度変化を用いて投与直前と投与 28 週後で比較した。結果を表 73 に示す。重症度変化を指標とした検討でも、改善度判定の場合と同様に、打点試験において有意傾向 ($p = 0.080$, Wilcoxon の順位和検定) を認めたものの、いずれの検査項目においても両群間に有意差はみられなかった。

表 73 各検査項目の投与直前と 28 週判定時との重症度変化

項目	薬剤	改善			不変	悪化				計	改善率 (%)	悪化率 (%)	Wilcoxon の 順位和検定
		3+	2+	1+	0	1-	2-	3-	4-				
歩行障害	T 群		1	17	103	35	9			165	10.9	26.6	$p = 0.228$
	P 群			12	106	40	12			170	7.1	30.6	
書字障害	T 群			22	121	18	3			164	13.4	12.8	$p = 0.265$
	P 群			13	130	19	2	1		165	7.9	13.3	
打点試験	T 群		3	17	120	20	1			161	12.4	13.0	$p = 0.080$
	P 群	1		14	118	28	3	1		165	9.1	19.4	
指鼻試験	T 群		4	12	124	24	3	1		168	9.5	16.6	$p = 0.709$
	P 群		1	7	138	21	3			170	4.7	14.1	
踵膝叩き 試験	T 群		5	19	111	28	4	1		168	14.3	19.6	$p = 0.218$
	P 群		3	9	123	32	3			170	7.1	20.6	
構音障害	T 群			11	133	22	2			168	6.5	14.3	$p = 0.995$
	P 群			14	129	25	1		1	170	8.2	15.9	
日常動作	T 群		3	14	101	37	11			166	10.2	28.9	$p = 0.214$
	P 群		3	9	99	49	8	2		170	7.1	34.7	

注：「試験期間中を通じて症状なし」と判定されたものは、重症度変化は「不変」として集計

そこで、本剤の効果に対する投与前重症度の影響を明らかにするため、投与前重症度別に検討を行った。本試験の有効性解析対象における投与前重症度は微度 19 例、軽度 124 例、中等度 185 例、重度 10 例であり、軽度および中等度が大部分を占めていたことから、軽症群（微度、軽度）と中等症群（中等度、重度）の 2 群に分けた。

改善度を用いて検討した結果を表ト-74, 75 に示す。軽症群ではいずれの検査項目においても両群間で有意差はみられなかったが、中等症群では書字障害と打点試験において T 群は P 群に比し有意に優れていた (それぞれ $p=0.018$, 0.025 , Wilcoxon の順位和検定)。また、重症度変化を用いて検討した結果を表ト-76, 77 に示す。改善度の場合と同様に軽症群ではいずれの検査項目においても両群間で有意差はみられなかったが、中等症群では打点試験において T 群は P 群に比し有意に優れ ($p=0.049$)、書字障害においては有意傾向を示した ($p=0.090$, Wilcoxon の順位和検定)。

表ト-74 投与 28 週後の各検査項目別改善度 (全病型, 軽症群)

項 目	薬剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	症状なし	計	Wilcoxon の順位和検定
歩行障害	T群		1	7	41	17	5			71	$p=0.517$
	P群			6	41	19	6			72	
書字障害	T群			12	45	10	1		1	69	$p=0.781$
	P群		1	12	48	8	2		1	72	
打点試験	T群		2	8	46	9			2	67	$p=0.901$
	P群			12	49	9	2			72	
指鼻試験	T群		2	5	47	12	2		3	71	$p=0.698$
	P群			5	54	9	1		3	72	
踵膝叩き試験	T群		2	11	44	10	3		1	71	$p=0.267$
	P群		3	5	47	15	2			72	
構音障害	T群			5	51	11	2		2	71	$p=0.802$
	P群			5	54	11	1		1	72	

薬剤 T群: セレジスト群, P群: プラセボ群

表ト-75 投与 28 週後の各検査項目別改善度 (全病型, 中等症群)

項 目	薬剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	症状なし	計	Wilcoxon の順位和検定
歩行障害	T群		1	15	45	27	6			94	$p=0.358$
	P群			11	49	31	5	2		98	
書字障害	T群		1	19	62	11	2			95	$p=0.018$
	P群		1	7	65	19		1		93	
打点試験	T群		4	12	65	12	1			94	$p=0.025$
	P群	1		9	59	20	3	1		93	
指鼻試験	T群		3	7	69	16	1	1		97	$p=0.421$
	P群		1	6	69	19	2		1	98	
踵膝叩き試験	T群		3	9	63	19	2	1		97	$p=0.529$
	P群			5	72	20	1			98	
構音障害	T群			8	74	13	2			97	$p=0.577$
	P群		1	9	67	19	1	1		98	

薬剤 T群: セレジスト群, P群: プラセボ群

表ト-76 投与 28 週後の各検査項目別重症度変化 (全病型, 軽症群)

項目	薬剤	改善			不変	悪化				計	改善率 (%)	悪化率 (%)	Wilcoxon の 順位和検定
		3+	2+	1+	0	1-	2-	3-	4-				
歩行障害	T群			5	48	14	4			71	7.0	25.4	p=0.616
	P群			5	46	15	6			72	6.9	29.2	
書字障害	T群			6	54	8	1			69	8.7	13.0	p=0.725
	P群			7	57	6	2			72	9.7	11.1	
打点試験	T群		1	7	51	8				67	11.9	11.9	p=0.707
	P群			8	54	9	1			72	11.1	13.9	
指鼻試験	T群		2	4	54	9	2			71	8.5	15.5	p=0.825
	P群			4	60	7	1			72	5.6	11.1	
踵膝叩き 試験	T群		2	11	46	9	3			71	18.3	16.9	p=0.195
	P群		3	4	49	14	2			72	9.7	22.2	
構音障害	T群			5	54	11	1			71	7.0	16.9	p=0.827
	P群			4	58	9	1			72	5.6	13.9	
日常動作	T群			4	44	18	4			70	5.7	31.4	p=0.755
	P群		1	3	44	18	5	1		72	5.6	33.3	

注: 「試験期間中を通じて症状なし」と判定されたものは, 重症度変化は「不変」として集計
薬剤 T群: セレジスト群, P群: プラセボ群

表ト-77 投与 28 週後の各検査項目別重症度変化 (全病型, 中等症群)

項目	薬剤	改善			不変	悪化				計	改善率 (%)	悪化率 (%)	Wilcoxon の 順位和検定
		3+	2+	1+	0	1-	2-	3-	4-				
歩行障害	T群		1	12	55	21	5			94	13.8	27.7	p=0.255
	P群			7	60	25	6			98	7.1	31.6	
書字障害	T群			16	67	10	2			95	16.8	12.6	p=0.090
	P群			6	73	13		1		93	6.5	15.1	
打点試験	T群		2	10	69	12	1			94	12.8	13.8	p=0.049
	P群	1		6	64	19	2	1		93	7.5	23.7	
指鼻試験	T群		2	8	70	15	1	1		97	10.3	17.5	p=0.515
	P群		1	3	78	14	2			98	4.1	16.3	
踵膝叩き 試験	T群		3	8	65	19	1	1		97	11.3	21.6	p=0.665
	P群			5	74	18	1			98	5.1	19.4	
構音障害	T群			6	79	11	1			97	6.2	12.4	p=0.856
	P群			10	71	16			1	98	10.2	17.3	
日常動作	T群		3	10	57	19	7			96	13.5	27.1	p=0.178
	P群		2	6	55	31	3	1		98	8.2	35.7	

注: 「試験期間中を通じて症状なし」と判定されたものは, 重症度変化は「不変」として集計
薬剤 T群: セレジスト群, P群: プラセボ群

以上のように, 投与前重症度に基づき軽症群と中等症群に分けて各検査項目別に検討した結果, 改善度判定では中等症群において書字障害および打点試験で有意差がみられ, 重症度変化では打点試験において有意差, 書字障害において有意傾向がみられた。これは当該検査が来院のたびに所定の検査用紙を用いて実施するものであり, 前回の検査結果からの推移がその都度把握できるため, 判定の精度が高かったものと考えられる。なお, 軽症群で有意差が検出されなかった要因として, 軽症群では, 投与前の各検査項目別概括重症度

が「わずかに症状あり」あるいは「軽度」と評価された症例が多く、これらの重症度間における変化が、自然変動（プラセボ反応）と分離し得ないという Rating Scale 上の感度の低さが一因とも考えられた。

(4) 安全性

1) 有害事象

投薬開始後に発現した有害事象の内訳を表ト-78に示す。治験薬との関連性が否定されなかった有害事象の発現頻度はT群14.1%(28/199), P群13.5%(28/208)であり, 両群の副作用発現率に差はみられなかった($p=0.886$; Fisherの直接法)。症状としては嘔気, 胃部不快感, 食欲不振等の消化器系症状が多く, 次いで頭痛, 頭重感, ふらつき, めまい等の神経系症状であった。なお, 特にT群に偏って発現したものはなく, 両群とも重篤な副作用はみられず, すべての症状は投与継続中あるいは投与量の減量または中止により消失または軽快した。ただし, T群のTSH高値が認められた1例は, TRH-T治療を開始したため転帰の判定は不能であった。また, P群における入浴中の突然死については, 試験薬との関連性は「関連不明」と判定されたため, 副作用として扱った。

副作用により試験薬の投与が中止された症例は, T群10例(5.0%), P群13例(6.3%)であった。

なお, 安全性評価除外例の内, P群の1例に投与34日目に妄想が発現したが, 投与中止後31日目に消失した。

表ト-78 有害事象の内訳(その1)

有害事象の種類	T 群				P 群			
	因果関係別発現件数(%)				因果関係別発現件数(%)			
	1~3	5	合計	4	1~3	5	合計	4
安全性評価例数	199				208			
有害事象発現例数	22	7	28	40	22	6	28	30
有害事象発現率(%)	11.1	3.5	14.1	20.1	10.6	2.9	13.5	14.4
有害事象発現件数	31	10	40	43	31	6	37	34
検定結果(全症例対象)	$p=0.151$ (Fisherの直接法)							
検定結果(関連性を否定できない症例対象)	$p=0.886$ (Fisherの直接法)							
頭痛 ¹⁾	2 (1.0)		2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)	
めまい・ふらつき ²⁾	5 (2.5)		5 (2.5)	2 (1.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.9)	
嘔気	1 (0.5)		1 (0.5)		1 (0.5)		1 (0.5)	
浮遊感					1 (0.5)		1 (0.5)	
虚脱 ³⁾		1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)				
うつ状態								1 (0.5)
不安神経症								1 (0.5)
不眠				1 (0.5)				
神 頭がボーっとする	1 (0.5)		1 (0.5)		1 (0.5)		1 (0.5)	
ロレツが回らぬ	1 (0.5)		1 (0.5)					
顔紅の増悪	1 (0.5)		1 (0.5)					
経 顔紅がいれん								1 (0.5)
左下肢麻痺								1 (0.5)
系 坐骨神経痛				1 (0.5)				
腰痛				1 (0.5)				
肩痛				1 (0.5)				
小 計	11 (5.5)	1 (0.5)	12 (6.0)	8 (4.0)	7 (3.4)	1 (0.5)	8 (3.8)	4 (1.9)

【因果関係】 1: 関連あり, 2: 関連あるらしい, 3: 関連ないともいえない, 4: 関連ないらしい, 5: 関連不明

1): 頭痛, 頭重感, 頭が重くなり気分不快

2): めまい, 回転性めまい, めまい発作, ふらつき, 歩行がふらつく, ふらつきの増悪, ふらつき感, ふらつき感の増悪, 体ののぼせフラフラ感, 足に力が入らぬ

3): てんかん様発作, 全身痙攣発作

表ト-78 有害事象の内訳 (その2)

有害事象の種類	T 群				P 群			
	因果関係別発現件数(%)				因果関係別発現件数(%)			
	1~3	5	合計	4	1~3	5	合計	4
消化器系	悪心 ⁴⁾	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	7 (3.4)	1 (0.5)	8 (3.8)	1 (0.5)
	胃部不快感 ⁵⁾	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)		2 (1.0)	
	食欲不振 ⁶⁾	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)				
	腹痛		1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)	
	下痢	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)			1 (0.5)
	急性胃腸炎			1 (0.5)				
	便秘	1 (0.5)		1 (0.5)				
	口渇				1 (0.5)		1 (0.5)	
	喉のヒリヒリ感		1 (0.5)	1 (0.5)				
	喉がつまる感じ	1 (0.5)		1 (0.5)				
循環器系	胃潰瘍			1 (0.5)				1 (0.5)
	逆流性食道炎			1 (0.5)				
	慢性性レイウズ			1 (0.5)				
	小 計	11 (5.5)	5 (2.5)	16 (8.0)	7 (3.5)	1 (0.5)	12 (5.8)	3 (1.4)
	血圧・脈拍数の変動 ⁷⁾	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)		2 (1.0)	
	心房性期外収縮		2 (1.0)	2 (1.0)		1 (0.5)	1 (0.5)	
	心室性期外収縮				1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)	
	動悸	2 (1.0)		2 (1.0)	2 (1.0)		2 (1.0)	
	胸痛	1 (0.5)		1 (0.5)				
	狭心症							1 (0.5)
呼吸器系	心筋梗塞							1 (0.5)
	動作時の息切れ			1 (0.5)				
	脳梗塞							2 (1.0)
	脳出血			1 (0.5)				
	小 計	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (3.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	8 (4.0)	4 (2.0)
	肺炎、肺膿瘍			1 (0.5)				4 (1.9)
	気管支炎・感冒			1 (0.5)				
	上気道炎、発熱を伴う上気道炎			3 (1.5)				2 (1.0)
	急性呼吸不全			1 (0.5)				
	自然気胸							1 (0.5)
外科系	小 計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.5)
	【転倒による】骨折、脱臼、打撲、頭部外傷、外傷性脳出血・脳挫傷、頭部打撲・意識障害				7 (3.5)			6 (2.9)
	【事故による】骨折				1 (0.5)			1 (0.5)
	外反母趾の手術			2 (1.0)				
	椎間板ヘルニア			2 (1.0)				
	小 計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.5)
過敏性	発疹 ⁸⁾	2 (1.0)		2 (1.0)	3 (1.4)		3 (1.4)	1 (0.5)
	湿疹		1 (0.5)					
	光線過敏	1 (0.5)		1 (0.5)				
	小 計	3 (1.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
その他	浮腫				1 (0.5)		1 (0.5)	
	発汗増多	1 (0.5)		1 (0.5)				
	排尿障害 ⁹⁾			2 (1.0)				1 (0.5)
	CPK上昇を伴う胸部痛				1 (0.5)		1 (0.5)	
	高脂血症				1 (0.5)		1 (0.5)	
	糖尿病増悪（悪化）				1 (0.5)		1 (0.5)	1 (0.5)
	女性化乳房				1 (0.5)		1 (0.5)	
	TSH高値	1 (0.5)		1 (0.5)				
	突然死					1 (0.5)	1 (0.5)	
	熱感・熱発・発熱			1 (0.5)				2 (1.0)
他	感冒							1 (0.5)
	脱水症			1 (0.5)				
	尿路感染症							2 (1.0)
	胃腸炎			1 (0.5)				
	咽喉頭部腫痛							1 (0.5)
	白内障			1 (0.5)				
	心室肥厚			1 (0.5)				
	小 計	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	7 (3.5)	5 (2.5)	6 (3.0)	8 (4.0)

4): 嘔気、吐気、悪心

5): 時々胸がむかつく、胸のむかつき、胃がむかわかする、胃部不快感、胃もたれ、胸やけ、胃腸障害

6): 食欲不振、食思不振

7): 頻脈、頻脈の増悪、血圧上昇、徐脈

8): 発疹、皮膚、じんま疹、胸背部全体の皮フ炎

9): 排尿障害、排尿障害の悪化、夜間頻尿・尿意頻回

2) 臨床検査

投与開始後に認められた臨床検査値異常変動の内訳を表ト-79に示す。解析対象は、安全性対象 407 例 (T 群 199 例, P 群 208 例) 中、投与前検査が実施されず、投与期間中の検査において異常変動が認められなかった 10 例 (T 群 2 例, P 群 8 例) を除いた 397 例 (T 群 197 例, P 群 200 例) とした。治験薬との関連性を否定しえなかったものの発現頻度は T 群 197 例中 29 例に 53 件, P 群 200 例中 24 例に 45 件みられたが、両群間に統計的有意差は認められなかった ($p=0.463$; Fisher の直接法)。また、P 群の 1 例の糖尿病の増悪に伴う中性脂肪の上昇 ($83 \rightarrow 2488 \text{mg/dl}$) を除き、両群とも高度の異常化変動および临床上重大な意味があると判断されたものは観察されず、また、臨床検査値異常の理由で試験が中止された症例はなかった。

なお、安全性評価除外例の内、T 群の 2 例に臨床検査値異常が認められた。1 例はクレアチニンの上昇 ($1.14 \rightarrow 1.51$)、他の 1 例は GOT, GPT, γ -GTP および空腹時血糖の上昇であった (GOT: $48 \rightarrow 147$, GPT: $64 \rightarrow 153$, γ -GTP: $35 \rightarrow 55$, 空腹時血糖: $102 \rightarrow 217$)。

表ト-79 臨床検査値異常化変動の内訳

臨床検査項目	異常変動 の内容	T群					P群					
		検査 例数	因果関係別発現件数(%)				検査 例数	因果関係別発現件数(%)				
			1~3	5	合計	4		1~3	5	合計	4	
解析対象例数		197					200					
異常変動発現例数			23	7	29	52		19	5	24	49	
異常変動発現率 (%)			11.7	3.6	14.7	26.4		9.5	2.5	12.0	24.5	
異常変動発現件数			43	10	53	111		38	7	45	100	
検定結果 (総症例)		p=0.399 (Fisher の直接法)										
検定結果 (関連性否定できない症例)		P=0.463 (Fisher の直接法)										
血液学的検査	赤血球数	上昇	193	—	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	197	—	—	—	—
		減少		—	—	—	4 (2.1)		—	—	—	1 (0.5)
	白血球数	上昇	193	—	—	—	7 (3.6)	197	—	1 (0.5)	1 (0.5)	9 (4.6)
		減少		—	—	—	2 (1.0)		—	—	—	1 (0.5)
	血色素	減少	193	—	—	—	4 (2.1)	197	1 (0.5)	—	1 (0.5)	—
	ヘマトクリット	上昇	193	—	—	—	1 (0.5)	197	—	—	—	2 (1.0)
		減少		—	—	—	3 (1.6)		1 (0.5)	—	1 (0.5)	—
	血小板数	上昇	193	—	—	—	3 (1.6)	195	—	—	—	—
	減少		—	—	—	—		1 (0.5)	—	1 (0.5)	1 (0.5)	
血液生化学検査	GOT	上昇	197	5 (2.5)	—	5 (2.5)	5 (2.5)	199	4 (2.0)	—	4 (2.0)	2 (1.0)
	GPT	上昇	197	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (5.1)	8 (4.1)	199	6 (3.0)	—	6 (3.0)	6 (3.0)
	γ-GTP	上昇	194	5 (2.6)	—	5 (2.6)	8 (4.1)	194	6 (3.1)	1 (0.5)	7 (3.6)	3 (1.5)
	CK	上昇	171	3 (1.8)	—	3 (1.8)	5 (2.9)	169	3 (1.8)	—	3 (1.8)	5 (3.0)
		低下		—	—	—	1 (0.6)		1 (0.6)	—	1 (0.6)	1 (0.6)
	LDH	上昇	192	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.6)	6 (3.1)	194	—	—	—	4 (2.1)
		低下		—	—	—	—		—	—	—	1 (0.5)
	ALP	上昇	188	7 (3.7)	—	7 (3.7)	9 (4.8)	191	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (2.1)	3 (1.6)
生化学検査	総コレステロール	上昇	195	2 (1.0)	—	2 (1.0)	3 (1.5)	195	2 (1.0)	—	2 (1.0)	7 (3.6)
		低下		—	—	—	1 (0.5)		—	—	—	—
	中性脂肪	上昇	187	3 (1.6)	4 (2.1)	7 (3.7)	9 (4.8)	182	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (2.7)	19 (10.4)
		減少		1 (0.5)	—	1 (0.5)	1 (0.5)		—	—	—	—
	BUN	上昇	196	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	199	—	—	—	7 (3.5)
	クレアチニン	上昇	194	—	—	—	1 (0.5)	197	—	—	—	1 (0.5)
		低下		—	—	—	—		—	—	—	1 (0.5)
	アミラーゼ	上昇	142	—	—	—	—	134	—	—	—	1 (0.7)
尿検査	総ビリルビン	上昇	192	2 (1.0)	—	2 (1.0)	—	190	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)
	総蛋白	上昇	193	—	—	—	—	196	1 (0.5)	—	1 (0.5)	1 (0.5)
		低下		—	—	—	1 (0.5)		—	—	—	—
	アルブミン	低下	182	—	—	—	3 (1.6)	182	—	—	—	1 (0.5)
	Na	上昇	192	—	—	—	—	194	1 (0.5)	—	1 (0.5)	—
	K	上昇	195	—	—	—	3 (1.5)	197	—	—	—	—
		低下		—	—	—	1 (0.5)		—	—	—	2 (1.0)
	Cl	上昇	192	—	—	—	—	194	1 (0.5)	—	1 (0.5)	—
尿検査		減少		—	—	—	—		1 (0.5)	—	1 (0.5)	—
	空腹時血糖	上昇	171	2 (1.2)	—	2 (1.2)	9 (5.3)	179	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	11 (6.1)
		減少		—	1 (0.6)	1 (0.6)	—		—	—	—	—
	尿蛋白	異常	177	1 (0.6)	—	1 (0.6)	2 (1.1)	181	—	—	—	5 (2.8)
	尿糖	異常	177	—	—	—	7 (4.0)	182	1 (0.5)	—	1 (0.5)	4 (2.2)

【因果関係】 1: 関連あり, 2: 関連あるらしい 3: 関連あるかもしれない, 4: 関連ないらしい 5: 関連不明

3) 血清ホルモン検査

試験期間中の血清ホルモン濃度の推移を表ト-80に示す。P群では、TSHの8週後、free T_3 の28週後および52週後に投与前との群内比較において統計的に有意な変動がみられたが、すべての投与後の平均値には特記すべき変動はみられなかった。T群では、TSHが8週後に37.7%上昇したが ($p=0.001$)、28週後および52週後では、その上昇は15.9%および8.5%に低下した。しかし、終了4週後には再度33.9%の上昇がみられた。free T_4 およびfree T_3 は投与期間中13.0~16.4%有意に上昇したが、終了4週後には投与前値に戻った。これら血清ホルモン濃度の変化は、いずれも正常範囲内の変動であった。

投与開始前後に認められたTSH、free T_4 およびfree T_3 の異常値発現率を表ト-81に示す。P群では28週後以降にfree T_4 の異常低値の発現率が2.2%(4/179)から4.4%(7/159)~5.7%(6/106)に上昇した以外、特記すべき変動は観察されなかった。T群ではTSHの異常値発現率は、投与開始後4.7%(8/170)から13.9%(16/115)~16.9%(26/154)に上昇し、8週後には特に異常高値発現率が上昇したが、それ以後は異常高値の発現率に大きな差はなかった。また、free T_4 の異常高値発現率が投与開始後2.9%(5/170)から13.6%(21/154)~18.5%(30/162)に上昇したが、終了4週後には8.1%(8/99)に低下した。逆に異常低値の発現率は投与前2.4%(4/170)が投与期間中0.0%(0/162)~0.9%(1/115)に低下したが、終了4週後には7.1%(7/99)に上昇した。free T_3 では投与期間中の異常低値発現率が9.4%(16/170)から0.6%(1/162)~2.6%(3/115)に低下したが、終了4週後にはほぼ投与前値に戻った。

なお、T群の3例はTSH高値により試験を中止した。3例中1例では軽度の「頻脈の増悪」を伴っていたが、他の2例に症状の発現は観察されなかった。

表ト-80 試験期間中の血清ホルモン濃度の推移

項目	薬剤群	例数	投与前	8 週後	例数	投与前	28 週後
TSH (μ U/mL)	T 群	137	1.30 $\pm$ 0.76	1.79 $\pm$ 1.65**	129	1.26 $\pm$ 0.75	1.46 $\pm$ 1.21
	P 群	147	1.38 $\pm$ 1.43	1.42 $\pm$ 0.86*	141	1.45 $\pm$ 1.47	1.42 $\pm$ 0.85
free T_4 (ng/dL)	T 群	137	1.34 $\pm$ 0.22	1.56 $\pm$ 0.28***	129	1.36 $\pm$ 0.23	1.54 $\pm$ 0.31***
	P 群	147	1.41 $\pm$ 0.49	1.38 $\pm$ 0.22	141	1.40 $\pm$ 0.50	1.38 $\pm$ 0.26
free T_3 (pg/mL)	T 群	137	2.86 $\pm$ 0.31	3.28 $\pm$ 0.40***	129	2.85 $\pm$ 0.32	3.22 $\pm$ 0.43***
	P 群	147	3.01 $\pm$ 1.14	2.96 $\pm$ 0.32	141	2.99 $\pm$ 1.16	3.01 $\pm$ 0.40**
項目	薬剤群	例数	投与前	52 週後	例数	投与前	終了 4 週後
TSH (μ U/mL)	T 群	100	1.30 $\pm$ 0.77	1.41 $\pm$ 1.13	86	1.27 $\pm$ 0.65	1.70 $\pm$ 3.18
	P 群	110	1.31 $\pm$ 0.76	1.36 $\pm$ 0.83	90	1.49 $\pm$ 1.75	1.57 $\pm$ 1.39
free T_4 (ng/dL)	T 群	100	1.35 $\pm$ 0.23	1.54 $\pm$ 0.33***	86	1.34 $\pm$ 0.22	1.33 $\pm$ 0.27
	P 群	110	1.39 $\pm$ 0.56	1.36 $\pm$ 0.24	90	1.40 $\pm$ 0.60	1.36 $\pm$ 0.25
free T_3 (pg/mL)	T 群	100	2.84 $\pm$ 0.31	3.21 $\pm$ 0.45***	85	2.84 $\pm$ 0.30	2.90 $\pm$ 0.38
	P 群	110	3.00 $\pm$ 1.30	3.01 $\pm$ 0.42**	90	3.01 $\pm$ 1.43	2.94 $\pm$ 0.36

* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$, *** : $p<0.001$, Wilcoxon の順位和検定

表ト-81 投与開始前後の血清ホルモン検査異常値発現率

項目	薬剤群	異常値 の内容	投与前			8週後			28週後			52週後			終了4週後		
			測定 例数	発現 例数	発現率 (%)	測定 例数	発現 例数	発現率 (%)	測定 例数	発現 例数	発現率 (%)	測定 例数	発現 例数	発現率 (%)	測定 例数	発現 例数	発現率 (%)
TSH (μ U/mL)	T群	低値	170	5	2.9	162	7	4.3	154	15	9.7	115	9	7.8	99	8	8.1
		高値		3	1.8		19	11.7		11	7.1		7	6.1		7	7.1
		合計		8	4.7		26	16.0		26	16.9		16	13.9		15	15.2
	P群	低値	179	8	4.5	169	2	1.2	159	5	3.1	119	4	3.4	106	2	1.9
		高値		4	2.2		4	2.4		6	3.8		3	2.5		3	2.8
		合計		12	6.7		6	3.6		11	6.9		7	5.9		5	4.7
free T ₄ (ng/dL)	T群	低値	170	4	2.4	162	0	0.0	154	1	0.6	115	1	0.9	99	7	7.1
		高値		5	2.9		30	18.5		21	13.6		18	15.7		8	8.1
		合計		9	5.3		30	18.5		22	14.3		19	16.5		15	15.2
	P群	低値	179	4	2.2	169	5	3.0	159	7	4.4	119	6	5.0	106	6	5.7
		高値		8	4.5		4	2.4		10	6.3		5	4.2		4	3.8
		合計		12	6.7		9	5.3		17	10.7		11	9.2		10	9.4
free T ₃ (pg/mL)	T群	低値	170	16	9.4	162	1	0.6	154	2	1.3	115	3	2.6	98	10	10.2
		高値		0	0.0		3	1.9		3	1.9		2	1.7		0	0.0
		合計		16	9.4		4	2.5		5	3.2		5	4.3		10	10.2
	P群	低値	179	11	6.1	169	9	5.3	159	7	4.4	119	6	5.0	106	7	6.6
		高値		2	1.1		0	0.0		1	0.6		1	0.8		0	0.0
		合計		13	7.3		9	5.3		8	5.0		7	5.9		7	6.6

(正常値) TSH : 0.34~3.50 μ U/mL, free T₄ : 0.97~1.79ng/dL, free T₃ : 2.47~4.34pg/mL

4) 血圧・脈拍数

観察期から投与 52 週後までに測定し得た症例の血圧（拡張期,収縮期）および脈拍数の推移を表ト-82 に示した。P 群では投与 52 週後の収縮期血圧および拡張期血圧ならびに 16 週後の脈拍数, T 群では 8 週後の拡張期血圧にそれぞれ投与前との群内比較において統計的に有意な変動がみられた (paired t-test)。しかし, すべての投与後の平均値には特記すべき変動はみられなかった。一方, 試験薬との関連性が否定し得ない有害事象として T 群の 1 例に「血圧上昇」, 他の 1 例に「頻脈の増悪」がみられたが, 前者は 3 日間の休薬で消失し, 後者は中止後軽快した。また, P 群の 1 例に「頻脈, 血圧上昇」がみられたが, 投与継続中に軽快した。他に血圧および脈拍数に临床上重大な変化を示した症例はなかった。

表ト-82 試験期間中の血圧, 脈拍数の推移

項目	薬剤群	例数	投与前	8 週後	例数	投与前	16 週後
収縮期血圧 (mmHg)	T 群	174	126.0±16.7	125.4±17.5	155	125.8±16.7	124.7±18.1
	P 群	177	122.5±15.3	124.2±16.4	161	122.8±15.6	123.1±16.9
拡張期血圧 (mmHg)	T 群	174	76.0±10.5	74.3±10.5*	155	75.9±10.7	74.3±10.9
	P 群	177	74.3±12.1	74.3±11.9	161	74.1±12.4	74.5±10.7
脈拍数 (beat/min)	T 群	166	76.6±12.5	77.5±11.7	145	76.9±12.9	78.3±12.7
	P 群	162	74.1±10.9	75.4±10.6	143	74.4±11.1	77.0±11.6**
52 週後	薬剤群	例数	投与前	28 週後	例数	投与前	40 週後
収縮期血圧 (mmHg)	T 群	145	127.0±16.7	126.0±17.2	126	124.5±16.2	123.7±18.1
	P 群	150	122.0±14.9	122.2±16.4	134	121.8±14.9	123.5±15.1
拡張期血圧 (mmHg)	T 群	145	76.2±10.4	75.9±10.3	126	74.9±9.5	74.2±11.4
	P 群	150	73.6±11.7	74.0±10.0	134	73.2±11.5	75.0±9.4
脈拍数 (beat/min)	T 群	134	76.6±12.5	78.6±13.1	117	76.8±13.0	78.3±12.6
	P 群	133	74.1±10.5	75.9±10.8	117	74.5±11.3	74.4±9.9
項目	薬剤群	例数	投与前	52 週後			
収縮期血圧 (mmHg)	T 群	119	125.3±16.6	124.3±18.0			
	P 群	123	122.1±15.4	124.9±16.3*			
拡張期血圧 (mmHg)	T 群	119	75.2±9.5	75.2±10.1			
	P 群	123	73.2±12.4	76.0±10.3**			
脈拍数 (beat/min)	T 群	109	76.2±13.4	76.9±12.2			
	P 群	106	74.1±12.0	75.6±11.4			

*: p<0.05, **: p<0.01, Paired-t検定

5) 心電図検査

投与開始後に発現した心電図異常の内, 副作用として取り上げられたものは, 心房性期外収縮が T 群 2 例, P 群 1 例, 心室性期外収縮が P 群 3 例であった。T 群および P 群ともに临床上重大と考えられる異常所見は観察されなかった。

6) 概括安全度

概括安全度判定は、試験期間中の各時期に評価された概括安全度の内、最も低ランクのものを採用した。安全性解析対象となった T 群 199 例、P 群 208 例の内訳を表ト-83 に示す。「全く安全」と評価された割合（以下安全率）は、T 群 81.4%(162/199)、P 群 83.7%(174/208)であり、両群間に差はみられなかった（ $p=0.602$ ；Fisher の直接法）。また、4 段階評価の順序尺度でみた場合も両群間に差はみられなかった（ $p=0.632$ ；Wilcoxon の順位和検定）。

表ト-83 概括安全度

評価基準 薬剤群	全く安全	副作用がみ られたが継 続投与可能	副作用がみ られたが治 療により継 続投与可能	副作用によ り投薬中止	合計	安全率 (全く安全) [95%信頼区間]	検定結果		安全率の差の 95%信頼区間 (%)
							Wilcoxon の 順位和検定	Fisher の 直接法	
T 群	162	29	7	1	199	81.4 [75.3~86.6]	$p=0.632$	$p=0.602$	- 9.6~5.1
P 群	174	23	4	7	208	83.7 [77.9~88.4]			

7) 死亡例

投与開始後に発生した死亡例の詳細を表ト-84 に示す。T 群では安全性評価症例 199 例中 1 例、P 群では 208 例中 3 例に死亡が認められた。

T 群に認められた 1 例は 5□歳の男性で、投与開始 198 日目に偶発的な脳出血で死亡した。試験薬との関連性は「関連ないらしい」と判定された。

P 群の 1 例は 5□歳の男性で、投与開始 298 日目に不慮の事故に合い、「外傷性脳出血・脳挫傷」で 9 日後に死亡した。試験薬との関連性は「関連ないらしい」と判定された。2 例目は 5□歳の男性で、投与開始 72 日目に入浴中に突然死した。試験薬との関連性は「関連不明」と判定された。他の 1 例は 6□歳の女性で、投与開始 72 日目に服毒自殺した。試験薬との関連性は「関連ないらしい」と判定された。

表ト-84 死亡例

投与群	組・番	年齢／性別	合併症	併用薬	死因	死亡時期	主治医コメント	試験薬との関連性
T 群		5□／男	なし	デパス トファニール	脳出血	投与開始 198日目	本症例は偶発症として4週目に上気道炎を合併した。また、18週目から42日間細菌性肺炎のため病院に入院した。さらに、28週目より再度上気道炎を併発した。本症例は28週目の診察を行った翌日の朝死亡しているところを家族に発見された。 前日の診察時の所見では、2日前から風邪の症状があり咳があった。胸部ラ音聴取してなかったが体温は37.4℃、白血球9300、CRP1.6であった。その日の帰宅後さらに発熱したため、病院を受診。体温39.4℃、パルスボリン点滴を受けた。 患者は21時30分頃自室に1人で就寝した。妻が23時頃就寝したがその時いつもかいているいびきがないのでおかしいと思ったのこと。翌朝すでに死亡しているところを妻が発見した。検死の結果、後頭下穿刺により髄液が血性であることが確認され、脳出血と診断された。 死亡推定時刻は午前1時。今回の死亡は上気道炎が肺炎を合併した状態で脳出血（クモ膜下出血）を起こしたものと思われる。脳出血は偶発的のものと思われ、試験薬との因果関係はないと考えられる。	関連しない
P 群		5□／男	なし	MS散 マーズレブS カマ ビタリリン	突然死	投与開始 72日目	投与開始72日目、入浴直前まで全く異常なし。入浴中死亡。→家人が不審に思いい風呂場に行き死亡しているのを発見。警察にて検死を受ける。関連性は不明と考える。死亡6日後家族との連絡により、前述したような経緯で死亡したことを確認した。 立会医師による死亡診断書には死因は急性心不全と記載されていた。状況から判断し偶発症(突然死)と判断した。	関連不明
		5□／男	糖尿病 肝疾患	リーゼ	外傷性 脳出血 ・ 脳挫傷	投与開始 298日目 (発生日)	不慮の事故(目撃者はいないが、家族の話では外で転倒して頭部打撲した可能性があるとのこと)であり、本薬剤に關係なし。投与開始307日目に死亡。	関連しない
		6□／女	なし	ユベラン ビタリリン エロン ケタス セルバックス トリプタノール ワイパックス ニバジール	自殺 (服毒)	投与開始 72日目	元来、抑うつ傾向はあり、以前から症状に対して悲観的であり、外来時にも泣いたりすることもあった。治療薬に対する期待は大きかったが、飲んでも効果が著しくなくというところから期待はずれの感があったかもしれない。 今回の場合、家族の話からも、日常生活に対しても悲観的な訴えが確認されていた。そのような状況のもとに、発作的に自殺を企つたものと考えられる。 薬剤の作用としては、もともとあった抑うつ傾向が促進されたかどうかは、薬剤との因果関係は完全に否定しえないが、本薬の薬理作用から考えると、その因果関係は極めて薄いものと考えられる。	関連しない

(5) 患者背景因子別の解析（全般改善度、病型以外）

主要評価項目である投与 28 週後の全般改善度を主要な患者背景因子で層別解析した結果を表ト-85 に示す。少数例の層（1 群 10 例未満）を除き、両群間で偏りのみられた背景因子を含めて、T 群と P 群の優劣が逆転するような層はなく、質的な交互作用は窺われなかった。

表ト-85 背景因子別解析（その 1）

項目	分類	薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	合計	改善率 (%)	悪化率 (%)	検定結果 (Wilcoxon の 順位和検定)
性別	男	T 群		4	20	42	25	4		95	25.3	30.5	p=0.001
		P 群		1	9	36	38	7	2	93	10.8	50.5	
	女	T 群		1	13	37	17	5		73	19.2	30.1	p=0.102
		P 群			9	37	22	9		77	11.7	40.3	
年齢	10~19	T 群								0	—	—	検定不能
		P 群					1			1	0	100	
	20~29	T 群								0	—	—	検定不能
		P 群			1	3	4	1		9	11.1	55.6	
	30~39	T 群			2	2	6			10	20.0	60.0	p=0.258
		P 群			3	7	4			14	21.4	28.6	
	40~49	T 群		1	4	17	10	3		35	14.3	37.1	p=0.549
		P 群			4	17	8	5	1	35	11.4	40.0	
	50~59	T 群			11	30	9	4		54	20.4	24.1	p=0.018
		P 群		1	3	20	16	4	1	45	8.9	46.7	
	60~69	T 群		2	14	21	14	2		53	30.2	30.2	p=0.006
		P 群			6	19	25	3		53	11.3	52.8	
	70~79	T 群		2	2	8	3			15	26.7	20.0	p=0.092
		P 群			1	7	2	3		13	7.7	38.5	
	80~89	T 群				1				1	0	0	検定不能
		P 群								0	—	—	
入院・外来	入院	T 群					1			1	0	100	p=0.157
		P 群				4	1			5	0	20.0	
	外来	T 群		4	26	59	36	7		132	22.7	32.6	p=0.002
		P 群		1	13	59	53	11	2	139	10.1	47.5	
	その他	T 群		1	7	20	5	2		35	22.9	20.0	p=0.115
		P 群			5	10	6	5		26	19.2	42.3	
重症度	微度	T 群			1	6	3			10	10.0	30.0	p=0.408
		P 群			4	2	3			9	44.4	33.3	
	軽度	T 群		2	10	31	14	4		61	19.7	29.5	p=0.012
		P 群			5	27	24	7		63	7.9	49.2	
	中等度	T 群		2	22	39	23	4		90	26.7	30.0	p=0.003
		P 群		1	9	42	32	9	2	95	10.5	45.3	
	重度	T 群		1		3	2	1		7	14.3	42.9	p=0.902
		P 群				2	1			3	0	33.3	

表トー85 背景因子別解析 (その2)

項目	分類	薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	合計	改善率 (%)	悪化率 (%)	検定結果 (Wilcoxon の 順位和検定)
罹 病 期 間	1年未満	T群			1	2	1			4	25.0	25.0	p=0.488
		P群			2		4			6	33.3	66.7	
	3年未満	T群		1	2	19	14	7		43	7.0	48.8	p=0.041
		P群			1	12	20	9	2	44	2.3	70.5	
	5年未満	T群			3	15	4	1		23	13.0	21.7	p=0.085
		P群			3	13	13	2		31	9.7	48.4	
	10年未満	T群			14	28	17	1		60	23.3	30.0	p=0.074
		P群			9	21	21	4		55	16.4	45.5	
	10年以上	T群		4	13	15	6			38	44.7	15.8	p=0.050
		P群		1	3	26	2	1		33	12.1	9.1	
	不明	T群								0	—	—	検定不能
		P群				1				1	0	0	
合有併無症の	なし	T群		3	15	46	22	6		92	19.6	30.4	p=0.007
		P群			8	41	32	10	1	92	8.7	46.7	
	あり	T群		2	18	33	20	3		76	26.3	30.3	p=0.021
		P群		1	10	32	28	6	1	78	14.1	44.9	
M R I 所 見	未実施	T群			1	1				2	50.0	0	p=0.131
		P群				3	2			5	0	40.0	
	脳萎縮なし	T群				1	1			2	0	50.0	p=0.683
		P群			1		1			2	50.0	50.0	
	脳萎縮あり	T群		5	32	77	41	9		164	22.6	30.5	p<0.001
		P群		1	17	70	57	16	2	163	11.0	46.0	
リ の ハ 有 ビ 無 リ	なし	T群		5	29	65	37	6		142	23.9	30.3	p=0.001
		P群			16	59	49	11	2	137	11.7	45.3	
	あり	T群			4	14	5	3		26	15.4	30.8	p=0.208
		P群		1	2	14	11	5		33	9.1	48.5	
投 与 前 薬 ／ T R H 製 剤	なし	T群		1	17	35	16	2		71	25.4	25.4	p=0.015
		P群			10	37	27	4	1	79	12.7	40.5	
	有効・やや有効	T群		3	10	23	9	5		50	26.0	28.0	p=0.267
		P群		1	8	17	14	4		44	20.5	40.9	
	無効	T群		1	6	17	14	1		39	17.9	38.5	p=0.004
		P群				14	18	6		38	0	63.2	
	効果不明	T群				2	2	1		5	0	60.0	p=0.943
		P群				5	1	2	1	9	0	44.4	
	投与の有無不明	T群				2	1			3	0	33.3	検定不能
		P群								0	—	—	
併 有 用 無 薬 の	なし	T群		2	5	20	12	1		40	17.5	32.5	p=0.090
		P群			7	28	21	8		64	10.9	45.3	
	あり	T群		3	28	59	30	8		128	24.2	29.7	p=0.002
		P群		1	11	45	39	8	2	106	11.3	46.2	

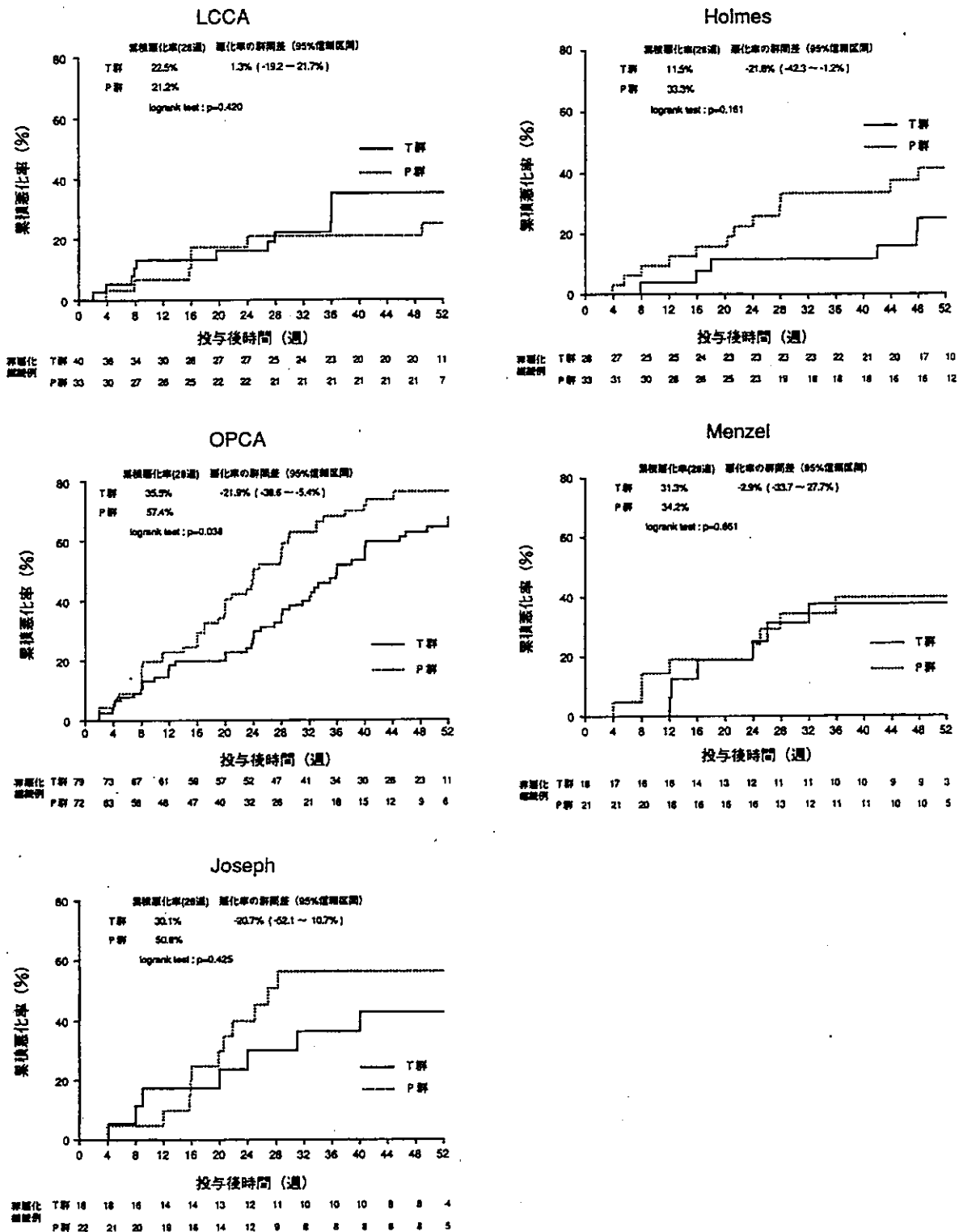
(6) 患者背景因子別の解析（病型）

投与 28 週後における全般改善度の病型別解析結果を表トー86 に示す。OPCA において両群間で有意差がみられたが、OPCA 以外の病型では両群間に差はみられなかった。

表トー86 投与 28 週後における全般改善度の病型別解析結果（試験実施当時の病型分類）

		薬剤群	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxon の順位和検定
解析対象例		T 群	5	33	79	42	9	0	168	p=0.0004
		P 群	1	18	73	60	16	2	170	
病型	LCCA	T 群	4	7	14	6	2		33	p=0.146
		P 群		3	18	4	3		28	
	Holmes	T 群	1	5	17	2	1		26	p=0.245
		P 群		7	13	9	1		30	
	OPCA	T 群		14	30	22	6		72	p=0.003
		P 群		5	18	32	8	1	64	
	Menzel	T 群		4	6	5			15	p=0.549
		P 群	1	1	11	7			20	
	Joseph	T 群		2	9	5			16	p=0.117
		P 群		2	7	7	4		20	
	DRPLA	T 群			2				2	p=0.527
		P 群			4	1			5	
	その他	T 群		1	1	2			4	p=0.711
		P 群			2			1	3	

また、SCD では病型によりその病状進行が異なるため、主要な 5 病型（LCCA、Holmes 型、OPCA、Menzel 型、Joseph 病）について、Kaplan-Meier 法による全般改善度の累積悪化率曲線を図トー10 に示す。OPCA では 28 週後における累積悪化率は T 群 35.5%、P 群 57.4%、T 群と P 群の累積悪化率の差は-21.9%（95%信頼区間：-38.6～-5.4%）であり、T 群の 28 週後の累積悪化率は P 群に比し有意に低く、累積悪化率曲線の比較においても有意であった（ $p=0.038$ ；log-rank 検定）。また、Holmes 型において T 群の 28 週後の累積悪化率は 11.5%であり、P 群（33.3%）に比較して有意に低かったが（95%信頼区間：-42.3～-1.2%）、累積悪化率曲線の比較では有意ではなかった（ $p=0.161$ ；log-rank 検定）。その他の病型では 28 週後における累積悪化率の比較および累積悪化率曲線の比較において、統計的な有意差はみられなかった。



図トー10 主要な5病型におけるKaplan-Meier法による累積悪化率曲線
 (試験実施時の病型分類)

一方、試験終了後の再調査により分類された病型についても、試験実施時の病型と同様に投与 28 週後における全般改善度の病型別解析結果を表ト-87 に示し、主要な 5 病型（皮質小脳萎縮症（CCA）、遺伝性皮質小脳萎縮症（遺伝性 CCA）、OPCA、遺伝性 OPCA、Joseph 病：1996 年厚生省「運動失調調査研究班」による脊髄小脳変性症の診断基準の分類に従った）について、Kaplan-Meier 法による全般改善度の累積悪化率曲線を図ト-11 に示す。これらのうち OPCA および Joseph において投与 28 週後の全般改善度について T 群が P 群に比し有意に優れる結果が得られた（それぞれ $p=0.0025$, $p=0.0274$, Wilcoxon の順位和検定）。

表ト-87 投与 28 週後における全般改善度の病型別解析結果（再調査後の病型）

		薬剤群	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxon の順位和検定
解析対象例		T 群	5	33	79	42	9	0	168	$p=0.0004$
		P 群	1	18	73	60	16	2	170	
病型	CCA	T 群	2	6	12	5	2	0	27	$p=0.2849$
		P 群	0	3	17	4	3	0	27	
	遺伝性 CCA	T 群	2	5	15	1	1	0	24	$p=0.1898$
		P 群	0	7	13	7	1	0	28	
	OPCA	T 群	0	13	29	22	5	0	69	$p=0.0025$
		P 群	0	5	17	32	8	1	63	
	遺伝性 OPCA	T 群	0	4	5	5	0	0	14	$p=0.4918$
		P 群	0	1	11	6	0	0	18	
	Joseph	T 群	0	2	14	6	0	0	22	$p=0.0274$
		P 群	0	2	6	9	4	0	21	
	DRPLA	T 群	0	0	1	0	0	0	1	$p=0.6547$
		P 群	0	0	4	1	0	0	5	
	その他	T 群	1	3	3	3	1	0	11	$p=0.7623$
		P 群	1	0	5	1	0	1	8	

CCA：再調査後に LCCA とされたものを皮質小脳萎縮症とした。

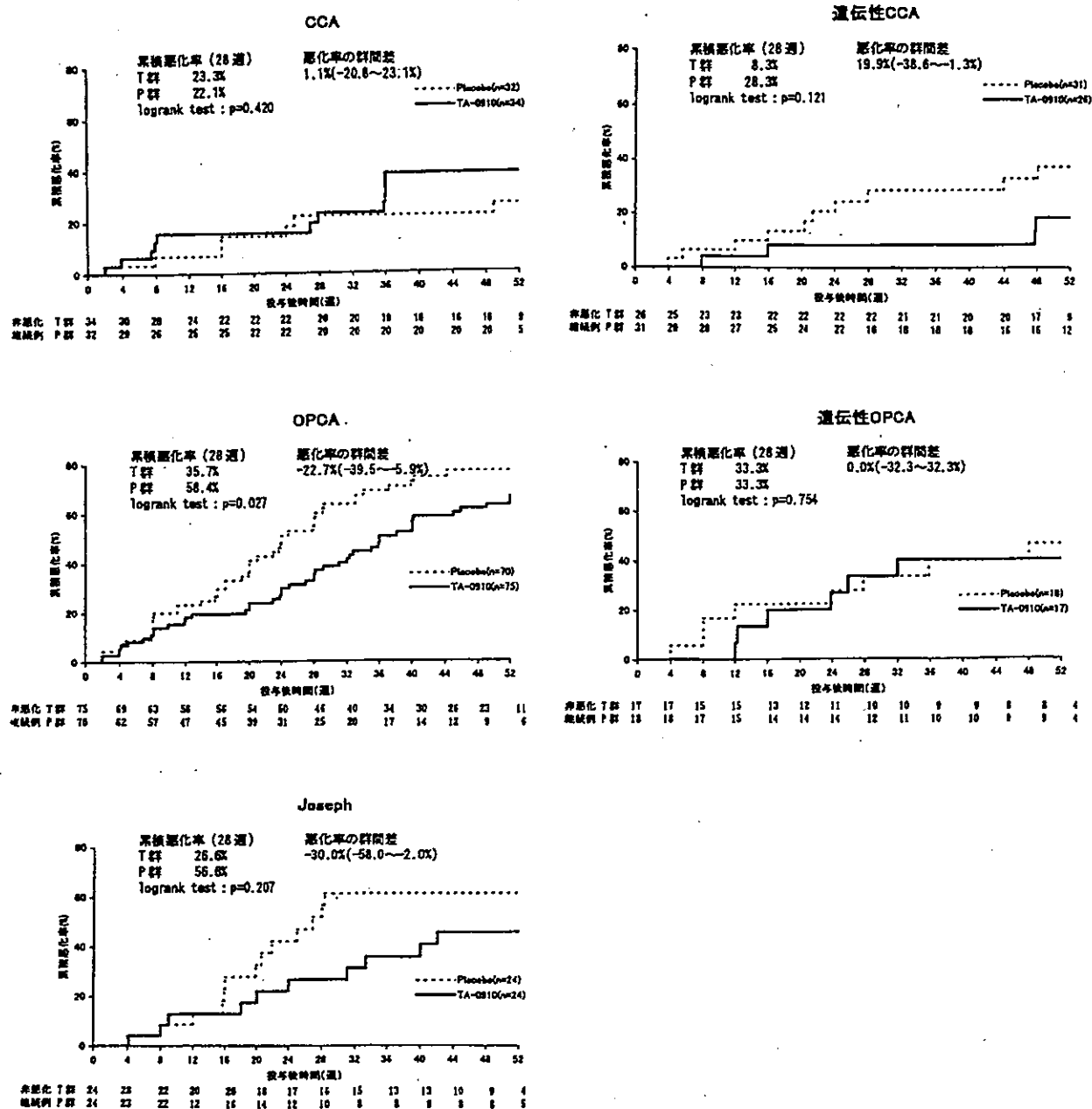
遺伝性 CCA：再調査後に Holmes あるいは SCA6 とされたものを遺伝性皮質小脳萎縮症とした。

OPCA：再調査後に OPCA とされたものをオリブ橋小脳萎縮症とした。

遺伝性 OPCA：再調査後に Menzel, SCA1, SCA2 とされたものを遺伝性オリブ橋小脳萎縮症とした。

Joseph：再調査後に Joseph あるいは SCA3 とされたものを Joseph とした。

一方、Kaplan-Meier 法による全般改善度の累積悪化率曲線では、OPCA において T 群の 28 週後の累積悪化率が 37.5%であり、P 群（58.4%）に比較して有意に低く（95%信頼区間：-39.5%～-5.9%）、累積悪化率曲線の比較でも T 群の悪化は P 群に比し有意に遅延した（ $p=0.027$, log-rank 検定）。また、Joseph では累積悪化率曲線の比較では有意ではなかったものの（ $p=0.207$, log-rank 検定）、28 週後の累積悪化率では T 群が 26.6%であり、P 群（56.6%）に比し有意に低かった（95%信頼区間：-58.0%～-2.0%）。



図ト-11 主要な5病型におけるKaplan-Meier法による累積悪化率曲線
 (再調査後の病型)

さらに、再調査後の病型に基づいて、主要 5 病型について各検査項目別に投与直前と投与 28 週後との重症度変化を 2 群間で比較した。表ト-88~92 に示すように、Joseph の歩行障害において両群間に有意差がみられ ($p=0.042$, Wilcoxon の順位和検定), CCA の書字障害 ($p=0.069$, 同) および指鼻試験 ($p=0.088$, 同), 遺伝性 CCA の打点試験 ($p=0.083$), 踵膝叩き試験 ($p=0.094$, 同) および日常動作 ($p=0.063$, 同) では、それぞれ有意傾向がみられた。

表ト-88 投与直前と 28 週判定時との重症度変化 (CCA)

項目	薬剤	改善			不変	悪化				計	改善率 (%)	悪化率 (%)	Wilcoxon の 順位和検定
		3+	2+	1+	0	1-	2-	3-	4-				
歩行障害	T 群			6	14	5	2			27	22.2	25.9	p=0.760
	P 群			2	21	1	3			27	9.1	14.8	
書字障害	T 群			7	17		1			25	28.0	4.0	p=0.069
	P 群			2	22	1	1			26	7.7	7.7	
打点試験	T 群			2	19	4				25	8.0	16.0	p=0.783
	P 群			2	21	2	1			26	7.7	11.5	
指鼻試験	T 群		2	3	21	1				27	18.5	3.7	p=0.088
	P 群			1	24	2				27	3.7	7.4	
踵膝叩き 試験	T 群		1	5	17	4				27	22.2	14.8	p=0.367
	P 群		1	2	19	5				27	11.1	18.5	
構音障害	T 群			4	19	4				27	14.8	14.8	p=0.424
	P 群			4	22	1				27	14.8	3.7	
日常動作	T 群		1	3	13	7	2			26	15.4	34.6	p=0.865
	P 群		2		18	5	2			27	9.1	25.9	

注: 「試験期間中を通じて症状なし」と判定されたものは、重症度変化は「不変」として集計

表ト-89 投与直前と 28 週判定時との重症度変化 (遺伝性 CCA)

項目	薬剤	改善			不変	悪化				計	改善率 (%)	悪化率 (%)	Wilcoxon の 順位和検定
		3+	2+	1+		0	1-	2-	3-				
歩行障害	T 群		1	3	18		1			23	17.4	4.3	p=0.277
	P 群			4	19	5				28	14.3	17.9	
書字障害	T 群			5	16	3				24	20.8	12.5	p=0.288
	P 群			2	22	4				28	7.1	14.3	
打点試験	T 群		2	3	19					24	20.8	0.0	p=0.083
	P 群			4	19	4	1			28	14.3	17.9	
指鼻試験	T 群		1	5	16	2				24	25.0	8.3	p=0.250
	P 群			4	20	3	1			28	14.3	14.3	
踵膝叩き 試験	T 群		1	5	18					24	25.0	0.0	p=0.094
	P 群		1	3	20	4				28	14.3	14.3	
構音障害	T 群			2	22					24	8.3	0.0	p=0.590
	P 群			2	25	1				28	7.1	3.6	
日常動作	T 群		1	3	19		1			24	16.7	4.2	p=0.063
	P 群			2	20	6				28	7.1	21.4	

注: 「試験期間中を通じて症状なし」と判定されたものは、重症度変化は「不変」として集計

表ト-90 投与直前と28週判定時との重症度変化 (OPCA)

項目	薬剤	改善			不変	悪化				計	改善率 (%)	悪化率 (%)	Wilcoxon の 順位和検定
		3+	2+	1+		0	1-	2-	3-	4-			
歩行障害	T群			3	41	19	5			68	4.4	35.3	p=0.341
	P群			3	32	22	6			63	4.8	44.4	
書字障害	T群			5	51	10	2			68	7.4	17.6	p=0.920
	P群			4	46	10	1			61	6.6	18.0	
打点試験	T群			8	46	11	1			66	12.1	18.2	p=0.132
	P群			3	42	16				61	4.9	26.2	
指鼻試験	T群			3	49	13	3	1		69	4.3	24.6	p=0.957
	P群				49	12	2			63	0	22.2	
踵膝叩き 試験	T群		1	6	43	14	4	1		69	10.1	27.5	p=0.671
	P群		1	3	40	17	2			63	6.3	30.2	
構音障害	T群			3	52	13	1			69	4.3	20.3	p=0.754
	P群			6	40	15	1		1	63	9.5	27.0	
日常動作	T群		1	4	36	21	7			69	7.2	40.6	p=0.399
	P群			4	28	25	4	2		63	6.3	49.2	

注：「試験期間中を通じて症状なし」と判定されたものは、重症度変化は「不変」として集計

表ト-91 投与直前と28週判定時との重症度変化 (遺伝性 OPCA)

項目	薬剤	改善			不変	悪化				計	改善率 (%)	悪化率 (%)	Wilcoxon の 順位和検定
		3+	2+	1+		0	1-	2-	3-	4-			
歩行障害	T群			2	7	4				13	15.4	30.8	p=0.770
	P群			1	14	3				18	5.6	16.7	
書字障害	T群			1	12	1				14	7.1	7.1	p=0.625
	P群			1	17					18	5.6	0.0	
打点試験	T群			2	11	1				14	14.3	7.1	p=0.674
	P群			2	14	2				18	11.1	11.1	
指鼻試験	T群				11	3				14	0	21.4	p=0.125
	P群			1	16	1				18	5.6	5.6	
踵膝叩き 試験	T群			3	9	2				14	21.4	14.3	p=0.292
	P群				16	2				18	0	11.1	
構音障害	T群			1	11	2				14	7.1	14.3	p=0.609
	P群			1	16	1				18	5.6	5.6	
日常動作	T群				10	4				14	0	28.6	p=0.313
	P群			1	14	3				18	5.6	16.7	

注：「試験期間中を通じて症状なし」と判定されたものは、重症度変化は「不変」として集計

表ト-92 投与直前と 28 週判定時との重症度変化 (Joseph)

項目	薬剤	改善			不変	悪化				計	改善率 (%)	悪化率 (%)	Wilcoxon の 順位和検定
		3+	2+	1+	0	1-	2-	3-	4-				
歩行障害	T 群			1	18	2	1			22	4.5	13.6	p=0.042
	P 群			2	8	9	2			21	9.5	52.4	
書字障害	T 群			1	17	4				22	4.5	18.2	p=0.576
	P 群			2	15	3				20	10.0	15.0	
打点試験	T 群			2	18	1				21	9.5	4.8	p=0.521
	P 群			3	13	3	1			20	15.0	20.0	
指鼻試験	T 群				19	3				22	0	13.6	p=0.443
	P 群			1	18	2				21	4.8	9.5	
踵膝叩き 試験	T 群				17	5				22	0	22.7	p=0.869
	P 群				16	4	1			21	0	23.8	
構音障害	T 群				19	2	1			22	0	13.6	p=0.693
	P 群			1	15	5				21	4.8	23.8	
日常動作	T 群			2	14	5				21	9.5	23.8	p=0.223
	P 群			2	10	7	2			21	9.5	42.9	

注：「試験期間中を通じて症状なし」と判定されたものは、重症度変化は「不変」として集計

また、本剤の効果に対する投与前重症度の影響を明らかにするため、再調査後の病型分類に基づき投与前重症度別に検討を行った。投与前重症度は資料 315, 316 頁と同様に、軽症群と中等症群の 2 群に分類した。表ト-93, 94 に示すように、OPCA において、中等症群で打点試験の概括重症度変化で 2 群間に有意差がみられた (p=0.030, Wilcoxon の順位和検定)。

表ト-93 投与直前と 28 週判定時との重症度変化 (OPCA, 軽症群)

項目	薬剤	改善			不変	悪化				計	改善率 (%)	悪化率 (%)	Wilcoxon の 順位和検定
		3+	2+	1+		0	1-	2-	3-				
歩行障害	T 群			1	16	6	2			25	4.0	32.0	p=0.434
	P 群			1	11	8	2			22	4.5	45.5	
書字障害	T 群			2	17	5	1			25	8.0	24.0	p=0.289
	P 群			2	18	1	1			22	9.1	9.1	
打点試験	T 群			3	17	4				24	12.5	16.7	p=0.531
	P 群			2	19	1				22	9.1	4.5	
指鼻試験	T 群			1	17	5	2			25	4.0	28.0	p=0.395
	P 群				19	2	1			22	0.0	13.6	
踵膝叩き 試験	T 群			5	13	4	3			25	20.0	28.0	p=0.644
	P 群		1	2	11	7	1			22	13.6	36.4	
構音障害	T 群			1	17	6	1			25	4.0	28.0	p=0.770
	P 群			2	14	5	1			22	9.1	27.3	
日常動作	T 群			2	13	7	3			25	8.0	40.0	p=0.590
	P 群			2	9	8	2	1		22	9.1	50.0	

注：「試験期間中を通じて症状なし」と判定されたものは、重症度変化は「不変」として集計

表ト-94 投与直前と 28 週判定時との重症度変化 (OPCA, 中等症群)

項目	薬剤	改善			不変	悪化				計	改善率 (%)	悪化率 (%)	Wilcoxon の 順位和検定
		3+	2+	1+		0	1-	2-	3-				
歩行障害	T 群			2	25	13	3			43	4.7	37.2	p=0.549
	P 群			2	21	14	4			41	4.9	43.9	
書字障害	T 群			3	34	5	1			43	7.0	14.0	p=0.322
	P 群			2	28	9				39	5.1	23.1	
打点試験	T 群			5	29	7	1			42	11.9	19.0	p=0.030
	P 群			1	23	15				39	2.6	38.5	
指鼻試験	T 群			2	32	8	1	1		44	4.5	22.7	p=0.493
	P 群				30	10	1			41	0.0	26.8	
踵膝叩き 試験	T 群		1	1	30	10	1	1		44	4.5	27.3	p=0.957
	P 群			1	29	10	1			41	2.4	26.8	
構音障害	T 群			2	35	7				44	4.5	15.9	p=0.518
	P 群			4	26	10			1	41	9.8	26.8	
日常動作	T 群		1	2	23	14	4			44	6.8	40.9	p=0.521
	P 群			2	19	17	2	1		41	4.9	48.8	

注：「試験期間中を通じて症状なし」と判定されたものは、重症度変化は「不変」として集計

脊髄小脳変性症は運動失調を主たる症状として示す疾患であるものの、病型により顕在化する症状が同一ではないことから、病型で層別した検討を行なった。その結果、再調査後の病型分類で Joseph の歩行障害および OPCA（中等症群）の打点試験で有意差がみられた。この結果は、資料 313～315 頁で述べた重回帰分析の結果ともよく相応した。

また、Joseph および OPCA においてプラセボに対する有意性を検出できたのは、評価症例数が比較的多かったこと、およびこれらの病型については 1 年間の累積悪化率曲線による 52 週後のプラセボ群の悪化率がそれぞれ 56.6%、58.4%と高く、他の病型（22.1～33.3%）に比べ悪化抑制作用を検出しやすかったためと考えられる。なお、打点試験については、第Ⅲ相二重盲検試験に先立って実施された 20mg、1 日 2 回、2 週間投与と比較した第Ⅱ相クロスオーバー試験においても、有意傾向が認められている (p=0.0926, Wilcoxon の順位和検定)。

(7) 投与 28 週後全般改善度の intent-to-treat (ITT) による解析

完全除外 7 例を除いた全症例（有効性対象 I：T 群 207 例，P 群 213 例）の 28 週後全般改善度の内訳を表ト-95 に示す。T 群および P 群の改善率ならびに悪化率はそれぞれ 24.2% (50/207) および 27.1% (56/207)，8.9% (19/213) および 42.3% (90/213) であり，T 群の全般改善度は P 群に対し有意に優れていた ($p < 0.001$ ；Wilcoxon の順位和検定)。

Kaplan-Meier 法による全般改善度の累積悪化率曲線を図ト-12 に示す。28 週後における悪化率は，T 群では 26.7%，P 群では 42.0% であり，T 群の累積悪化率は P 群より有意に低かった (95%信頼区間：-24.9～-5.8%)。しかしながら，累積悪化率曲線として比較した場合，T 群が P 群より下位に位置するものの，統計学的には有意ではなかった。 ($p = 0.078$ ；log-rank 検定)。

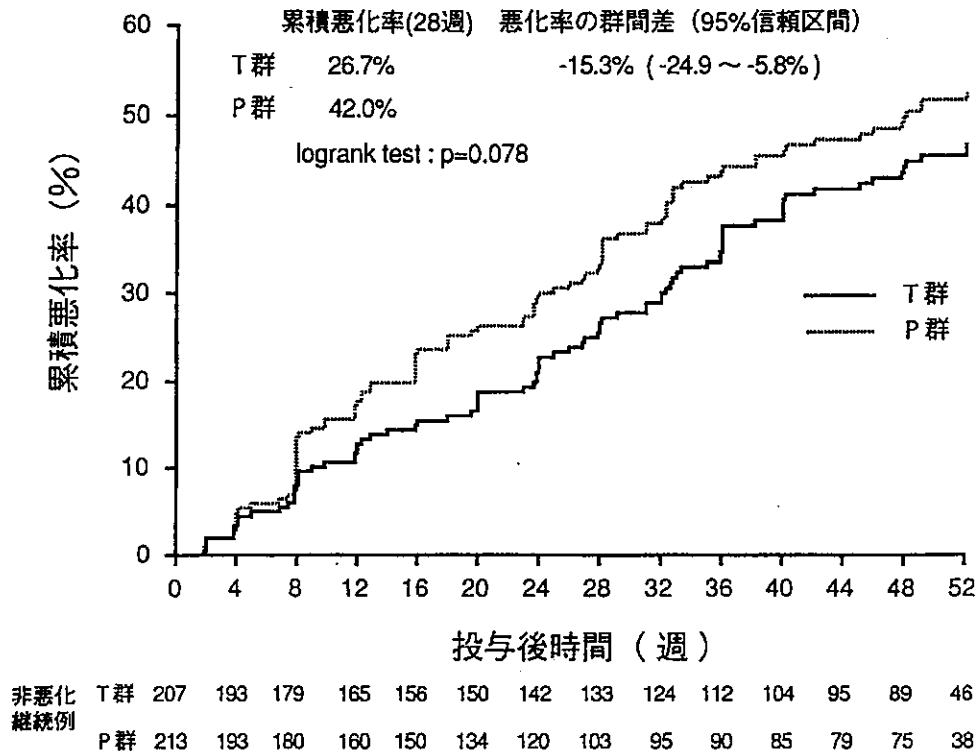
以上の結果は PC 解析における結果とほぼ同様であった。

なお，完全除外例の主治医最終判定は，T 群の 5 例は軽度改善 1 例，不変 1 例，軽度悪化 3 例であり，P 群の 3 例は軽度改善 1 例（中止時），不変 2 例であった。

表ト-95 有効性対象 I における投与 28 週後の全般改善度

評価基準 薬剤群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	合計	検 定 結 果 (Wilcoxon の 順位和検定)
T 群		6 (2.9)	44 (21.3)	95 (45.9)	46 (22.2)	9 (4.3)	1 (0.5)	6 (2.9)	207	$p < 0.001^{1)}$
	改善率：24.2%				悪化率：27.1%					
P 群		1 (0.5)	18 (8.5)	99 (46.5)	67 (31.5)	21 (9.9)	2 (0.9)	5 (2.3)	213	
	改善率：8.9%				悪化率：42.3%					

1)：検定は「判定不能」を除いて行った。()内は%



図トー12 Kaplan-Meier 法による全般改善度の累積悪化率曲線 (有効性対象 I)

(8)投与 52 週後全般改善度

投与 52 週後の全般改善度を表トー96 に示した。

T 群および P 群の改善率ならびに悪化率はそれぞれ 14.5%(16/110)および 12.7%(14/110), 39.1%(43/110)および 47.3%(52/110)であり, T 群と P 群の間に有意差は認められなかった (p=0.134 ; Wilcoxon の順位和検定)。

Kaplan-Meier 法により算出した 52 週後の全般改善度累積悪化率は, T 群では 48.1%, P 群では 53.2%であり, T 群と P 群の間に有意差は認められなかった (95%信頼区間:-16.2~5.9%)。

本疾患は, 各病型間で症状の進展速度が異なり, 進展速度が遅いことは患者間で悪化速度のばらつきを増大させると考えられ, 今回の評価に対しては, 病状進展速度が速く患者間のばらつきの少ない患者ほど検出力が高まると想定される。にもかかわらず, 全病型をまとめて集計していることより, 悪化率曲線の初期の部分は悪化速度の速い病型の寄与が大きく, 後期の部分にはばらつきの大きな種々の病型の結果が反映されたものと考えられ, logrank 検定では有意差を検出し得なかったと判断する。

表ト-96 投与 52 週後の全般改善度

評価基準 薬剤群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	合計	検 定 結 果 (Wilcoxon の 順位和検定)
T 群		5 (4.5)	11 (10.0)	50 (45.4)	32 (29.1)	10 (9.1)	1 (0.9)	1 (0.9)	110	p=0.134
	改善率：14.5%				悪化率：39.1%					
P 群			14 (12.7)	43 (39.1)	33 (30.0)	14 (12.7)	5 (4.5)	1 (0.9)	110	
	改善率：12.7%				悪化率：47.3%					

()内は%

(9)投与 52 週時のアンケート結果

投与 52 週時のアンケート結果を表ト-97 に示す。アンケートの集計に当たっては、表ト-69 に示す 28 週後の集計方法に準じて行った。28 週時に認められた嚥下の有意差が 52 週時においても認められた ($p=0.016$; Wilcoxon の順位和検定) が、その他の項目では統計学的に有意な差は認められなかった。

表ト-97 患者アンケートの集計結果 (52 週時)

質問項目		薬剤	良い	少し良い	変わらない	少し悪い	悪い	計	改善率 (%)	悪化率 (%)	検定
起立動作	立ち上がる時に身体がふらつく	T	1	10	54	24	3	92	12.0	29.3	P=0.633
		P		9	55	17	3	84	10.7	23.8	
	立っている時に身体がふらつき倒れそうになる	T	1	5	46	28	4	84	7.1	38.1	P=0.358
		P		6	48	19	4	77	7.8	29.9	
歩行	歩く時によろける	T		9	51	30	4	94	9.6	36.2	P=0.473
		P		10	50	23	4	87	11.5	31.0	
	歩行中に向きを変えるのが上手くない	T		12	51	25	3	91	13.2	30.8	P=0.480
		P		9	45	25	4	83	10.8	34.9	
	階段が降りにくい	T	2	10	64	17	1	94	12.8	19.1	P=0.171
		P	1	5	60	22		88	6.8	25.0	
食事動作	手がふるえてコップ等の中身をこぼすことがある	T	2	7	45	12	3	69	13.0	21.7	P=0.374
		P		8	32	14	4	58	13.8	31.0	
整容動作	ボタンやファスナーがかけにくい	T	1	7	57	16	2	83	9.6	21.7	P=0.150
		P		7	30	20	2	59	11.9	37.3	
会話	発音をはっきりしない	T	2	10	60	14	2	88	13.6	18.2	P=0.085
		P		6	55	19	3	83	7.2	26.5	
	電話等で自分の話が相手に伝わりにくい	T	1	7	54	20	3	85	9.4	27.1	P=0.492
		P		8	42	20	5	75	10.7	33.3	
嚥下	飲み物を飲む時にむせることがある	T	1	10	46	15	1	73	15.1	21.9	P=0.016
		P		5	32	19	5	61	8.2	39.3	
眼球	動いているものが見にくい	T	1	4	36	15	1	57	8.8	28.1	P=0.424
		P		6	19	18		43	14.0	41.9	

注：改善率＝「良い」＋「少し良い」／計，悪化率＝「悪い」＋「少し悪い」／計，検定はWilcoxon の順位和検定

T 群：セレジスト水和物群，P 群：プラセボ群，試験期間中症状が「なし」のものは集計より除外した。

当初の解析計画にはなかったが、本剤の有効性について詳細に検討した結果、全般改善度は、各検査項目の改善度を全体として評価した薬剤効果の指標であり、判定への寄与率は歩行障害、打点試験、日常動作の順に大きいことが推察された。また、病型別でみた場合、Joseph において歩行障害で有意差が認められ、薬効検出感度がより高いと考えられた中等症群の全対象患者において書字障害や打点試験で有意差が認められ、病型別では、OPCA においても中等症群で打点試験に有意差が認められた。これらの成績により、本剤は下肢の運動失調、特に歩行障害、また上肢の運動失調、特に書字障害や打点試験を中心に効果があると推測された。

以上の成績から、セレジスト錠 5 は脊髄小脳変性症に対し、1 日 2 回の投与で、運動失調症状に対して症状の悪化を抑制し、病状進行を遅延させる効果および症状の改善効果を有していると考えられる。また、TRH 製剤特有の悪心、嘔吐を始めとする消化器系の副作用が主としてみられたが、その発現頻度はプラセボ投与群と差はなかった。さらに、下垂体－甲状腺系に対する作用も弱いことから、安全性面からも臨床上有益な薬剤であると言える。

4 臨床薬理試験

タルチレリン水和物の臨床薬理試験として、motor evoked potential (MEP) におよぼす影響、眼球運動および副腎皮質におよぼす影響、脳脊髄液中神経伝達物質におよぼす影響、内分泌系におよぼす影響に関する試験を実施した。また、参考資料として脳波におよぼす影響に関する試験の結果を紹介する。

(1) MEP におよぼす影響

1995 年（平成 7 年）3 月から 9 月にかけて、脊髄小脳変性症患者を対象に、
大脳運動野刺激（磁気刺激法）に先行させて小脳刺激した際の motor evoked potential (MEP) へおよぼすタルチレリン水和物の影響を検討した。

大脳運動野を磁気刺激して得られる MEP は、大脳運動野刺激前に小脳部位を高圧電気刺激すると正常者では大脳運動野の興奮が抑制されて反応が小さくなることが知られている。しかしながら、小脳と大脳運動野の連絡系、特に小脳実質や小脳の遠心系経路に何らかの障害が生じた場合は、小脳からの抑制効果が減弱もしくは消失する。このことは脊髄小脳変性症患者においても認められることが報告されている。

試験の方法を表ト-98 に示す。

表ト-98 MEP におよぼす影響の試験方法

項 目	内 容
試験の目的	脊髄小脳変性症患者を対象として大脳運動野刺激（磁気刺激法）に先行させて、小脳刺激した際の MEP へおよぼす影響および運動失調症候、日常動作に対する有効性ならびに安全性について検討する。
試験の種類	オープン試験
対象疾患	(1)対象疾患 ①晩発性小脳皮質萎縮症 ②Holmes 型遺伝性運動失調症 ③オリブ橋小脳萎縮症 ④Menzel 型遺伝性運動失調症 ⑤Joseph 病 ⑥歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 ⑦その他（SND, Shy-Drager 症候群を除く） (2)選択基準 ①罹病期間：原則として、①および②では発症 10 年以内、③および④では発症より 5 年以内 ②MEP 検査所見：大脳運動野刺激（磁気刺激法）に先行させて、小脳刺激した際に正常者でみられる MEP の抑制が認められない患者 ③重症度：自力で歩行、起立が可能な軽度～中等度 ④症状：投与前、症状の変動が少なく安定しているもの ⑤年齢：20 歳以上 ⑥性別および入院、外来：不問 (3)除外基準 ①重症脊髄小脳変性症患者 ②血管性、アルコール性あるいは薬物性等の二次性小脳障害による失調症

対象疾患	状態を有する患者 ③運動麻痺および筋関節疾患による運動障害を有する患者 ④痴呆症状を有する患者 ⑤甲状腺機能障害を有する患者（甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症） ⑥視床下部障害を有する患者 ⑦下垂体腫瘍を有する患者 ⑧パーキンソン病等その他の神経変性疾患を合併している患者 ⑨重篤な心疾患，糖尿病，肝障害，腎障害を有する患者 ⑩薬剤過敏症の既往のある患者 ⑪妊婦，授乳婦および妊娠している可能性のある患者 ⑫その他，この試験を実施するにあたり，主治医が不適当と判断した患者																																																																																																																																							
目標症例数	5例																																																																																																																																							
使用薬剤	タルチレリン水和物 5mg 錠																																																																																																																																							
用法・用量	1日2回（朝食後および夕食後）経口投与																																																																																																																																							
併用治療	(1)併用禁止薬：試験薬と同様の作用を示すと考えられる TRH 製剤を投与している患者は調査対象としない。ただし，調査対象に加える場合は，試験開始前少なくとも4週間前に投与を中止する。 (2)併用注意薬：試験期間を通じ試験薬の効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤（抗パーキンソン薬，抗痙攣薬，抗不安薬，抗うつ薬，抗てんかん薬，抗精神病薬，排尿障害治療薬，睡眠導入薬，β遮断薬）は原則として併用しない。ただし，試験開始4週間前から投与しており，継続投与する場合は試験期間中その種類および用法・用量を変更せず使用する。 (3)リハビリテーション：試験開始4週間前から実施していたリハビリテーションはそのまま継続し，試験期間中にはプログラムを変更しない。																																																																																																																																							
投与期間	原則として24週間																																																																																																																																							
検査・観察項目	患者背景，運動失調症候（歩行障害，書字障害，打点試験，概括）重症度および改善度，日常動作（起立動作，歩行，食事，整容動作，会話，嚥下，眼球，概括）重症度および改善度，全般改善度，MEP，血圧，脈拍数，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），副作用，合併症・偶発症，服薬状況，概括安全度																																																																																																																																							
検査・観察時期	<table><tr><th></th><th>投与 前</th><th>4 週 後</th><th>8 週 後</th><th>12 週 後</th><th>16 週 後</th><th>20 週 後</th><th>24 週 後</th><th>中止 ・ 終了時</th></tr><tr><td>患者背景</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>運動失調症候重症度</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>運動失調症候改善度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>日常動作重症度</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>日常動作改善度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>全般改善度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>MEP</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>血圧・脈拍数</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>心電図</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>副作用</td><td>—</td><td colspan="7">随 時</td></tr><tr><td>合併症・偶発症</td><td>—</td><td colspan="7">随 時</td></tr><tr><td>服薬状況</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>概括安全度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr></table>		投与 前	4 週 後	8 週 後	12 週 後	16 週 後	20 週 後	24 週 後	中止 ・ 終了時	患者背景	○	—	—	—	—	—	—	—	運動失調症候重症度	○	○	○	○	○	○	○	○	運動失調症候改善度	—	○	○	○	○	○	○	○	日常動作重症度	○	○	○	○	○	○	○	○	日常動作改善度	—	○	○	○	○	○	○	○	全般改善度	—	○	○	○	○	○	○	○	MEP	○	○	—	—	—	—	○	○	血圧・脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	心電図	○	○	—	—	○	—	○	○	臨床検査	○	○	—	—	○	—	○	○	副作用	—	随 時							合併症・偶発症	—	随 時							服薬状況	—	○	○	○	○	○	○	○	概括安全度	—	○	○	○	○	○	○	○
	投与 前	4 週 後	8 週 後	12 週 後	16 週 後	20 週 後	24 週 後	中止 ・ 終了時																																																																																																																																
患者背景	○	—	—	—	—	—	—	—																																																																																																																																
運動失調症候重症度	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
運動失調症候改善度	—	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
日常動作重症度	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
日常動作改善度	—	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
全般改善度	—	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
MEP	○	○	—	—	—	—	○	○																																																																																																																																
血圧・脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
心電図	○	○	—	—	○	—	○	○																																																																																																																																
臨床検査	○	○	—	—	○	—	○	○																																																																																																																																
副作用	—	随 時																																																																																																																																						
合併症・偶発症	—	随 時																																																																																																																																						
服薬状況	—	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
概括安全度	—	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
評価方法（項目） および評価基準 評価方法（項目）お	(1)運動失調症候重症度，日常動作重症度 0：症状なし，1：わずかに症状あり，2：軽度，3：2と4の中間 4：中等度，5：4と6の中間，6：高度																																																																																																																																							

よび評価基準	(2)運動失調症候改善度, 日常動作改善度 I : 著明改善, II : 中等度改善, III : 軽度改善, IV : 不変 (病状の進行なし) V : 軽度悪化, VI : 中等度悪化, VII : 著明悪化, X : 試験期間を通じて症状なし (3)全般改善度 I : 著明改善, II : 中等度改善, III : 軽度改善, IV : 不変 (病状の進行なし) V : 軽度悪化, VI : 中等度悪化, VII : 著明悪化 (4)MEP MEP(%)を記録する ①小脳を両側の乳様突起切痕で体表より刺激する。 ②大脳運動野は円形 vertex において磁気刺激する。 ③筋電図の反応は第一背側骨間筋で記録する。 (5)概括安全度 1 : 全く安全, 2 : 副作用がみられたが継続投与可能 3 : 副作用がみられたが治療により継続投与可能 4 : 副作用により投薬中止
解析方法	MEP および臨床検査値など計量値の投与前後の比較には分散分析, paired t-test を用い, データの特性に応じた手法を用いて検討を行う。なお, 検定の有意水準は両側 5%とする。
治験総括医師	
治験実施施設	
治験期間	1995 年 3 月～9 月

1) 患者背景

対象となった脊髄小脳変性症患者は 3 例 (年齢: 5□～6□歳) であった。男 2 例, 女 1 例であり, 病型は晩発性小脳皮質萎縮症が 2 例, Joseph 病が 1 例であった。重症度は中等度 2 例, 軽度 1 例であった。患者選択に当たっては, 小脳半球および小脳中部に病変が局在している患者が適切と考えた。よって, 本試験では臨床的に小脳症状のみを呈し, MRI もしくは CT 検査により, 小脳半球および小脳中部に萎縮病変が局在することが確認された症例を対象とした。

2) MEP の推移

タルチレリン水和物投与前後の MEP 測定結果を表ト-95 に示す。投与前および投与終了時での MEP は, 症例 No.1 および No.3 では明らかな変化はなかったが, 症例 No.2 では 68%から 86%へ増加し, 明らかな変化が認められた。

3) 運動失調症候検査, 日常動作, 全般改善度の推移

運動失調症候検査では全例不変であったが, 日常動作では症例 No.1 の起立動作および歩行動作, 症例 No.2 の歩行動作において軽度改善を認めた。全般改善度は表ト-99 に示すように, 日常動作の軽度改善を反映して症例 No.1 および No.2 で投与終了時には軽度改善と判定された。

表ト-99 MEP 測定結果および全般改善度

症例番号	評価項目	投与前	投与4週後	投与終了時
No. 1	MEP (average area ratio, 5-7msec)	92%	—	89%
	全般改善度	不変	不変	軽度改善
No. 2	MEP (average area ratio, 5-7msec)	68%	68%	86%
	全般改善度	不変	不変	軽度改善
No. 3	MEP (average area ratio, 5-7msec)	94%	—	99%
	全般改善度	不変	不変	不変

average area ratio, 5-7msec : 大脳運動野のみを刺激した際に得られる反応 (control) と大脳運動野の刺激前に小脳刺激した際に得られる反応 (conditioned) について conditioned/control 比とし、刺激間隔 1msec で行った際に得られる 5-7msec 間の刺激に対する反応を平均化したデータで示した。

4) 安全性

本薬投与による、血圧および脈拍数の異常変動、臨床検査値の異常変動、合併症および偶発症の発現はなく、副作用も認めず、安全性に全く問題はなかった。

以上の結果より、タルチレリン水和物が脊髄小脳変性症患者の小脳刺激による MEP の抑制異常に対して明らかな作用をおよぼしたと結論する結果は得られなかったが、28~29 週の長期間の経過において、MEP に変化を認めない症例が 3 例中 2 例あったことは、本薬が MEP 上、悪化の進行を抑制している可能性もあると推測される。

(2) 眼球運動および副腎皮質におよぼす影響

1995年（平成7年）1月から1996年（平成8年）7月にかけて、
脊髄小脳変性症患者を対象に、タルチレリン水和物投与時の眼球運動におよぼす影響を中心に
運動失調症候、日常動作、副腎皮質機能におよぼす影響を検討した。試験方法を表ト-100に
示す。

表ト-100 眼球運動および副腎皮質におよぼす影響の試験方法

項 目	内 容
試験の目的	脊髄小脳変性症に対してタルチレリン水和物投与時の①眼球運動異常におよぼす影響を中心に運動失調症候、日常動作に対する有効性および②副腎皮質機能におよぼす影響など安全性についても検討する。
試験の種類	オープン試験
対象疾患	(1)下記病型の脊髄小脳変性症患者 ①晩発性小脳皮質萎縮症（LCCA） ②Holmes型遺伝性運動失調症 ③オリープ橋小脳萎縮症（OPCA） ④Menzel型遺伝性運動失調症 ⑤Joseph病 ⑥歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 ⑦その他（SND、Shy-Drager症候群を除く） (2)選択基準 ①罹病期間：原則として①および②では発症より10年以内、③および④では発症より5年以内 ②重症度：坐位可能な脊髄小脳変性症患者のうち眼球運動異常が認められるもの ③症状：投与前、症状の変動が少なく安定しているもの ④年齢：20歳以上 ⑤性別および入院、外来：不問 (3)除外基準 ①重症脊髄小脳変性症患者 ②血管性、アルコール性あるいは薬物性等の二次性小脳障害による失調症状を有する患者 ③運動麻痺および筋関節疾患による運動障害を有する患者 ④痴呆症状を有する患者 ⑤甲状腺機能障害を有する患者（甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症） ⑥視床下部障害を有する患者 ⑦下垂体腫瘍を有する患者 ⑧パーキンソン病等その他の神経変性疾患を合併している患者 ⑨重篤な心疾患、糖尿病、肝障害、腎障害を有する患者 ⑩薬剤過敏症の既往のある患者 ⑪妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある患者 ⑫その他、この試験を実施するにあたり、主治医が不適当と判断した患者
目標症例数	20例
使用薬剤	タルチレリン水和物 5mg錠
用法・用量	タルチレリン水和物 5mg錠を1回1錠、1日2回（朝食後および夕食後）経口投与する。
併用薬および併用療法	(1)併用禁止薬：試験薬と同様の作用を示すと考えられるTRH製剤を投与している患者は調査対象としない。ただし、調査対象に加える場合は、試験開始前少

併用薬および併用療法	なくとも4週間前に投与を中止する。 (2)併用注意薬：試験期間を通じ試験薬の効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤（抗パーキンソン薬、抗痙縮薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗精神病薬、排尿障害治療薬、睡眠導入薬、β遮断薬）は原則として併用しない。ただし、試験開始4週間前から投与しており、継続投与する場合は試験期間中その種類および用法・用量を変更せず使用する。 (3)リハビリテーション：試験開始4週間前から実施していたリハビリテーションはそのまま継続し、試験期間中にはプログラムを変更しない。																																																																																																																																																																
投与期間	52週間																																																																																																																																																																
検査・観察項目	患者背景、眼電図検査、運動失調症候（歩行障害、らせん試験、打点試験）重症度および改善度、日常動作（起立動作、歩行動作、食事動作、整容動作、会話、嚥下）重症度および改善度、全般改善度、副腎皮質ホルモン測定、血圧、脈拍数、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、副作用、合併症・偶発症、服薬状況、概括安全度、有用度																																																																																																																																																																
検査・観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>投与 前</th><th>4 週 後</th><th>4 週 毎</th><th>24 週 後</th><th>4 週 毎</th><th>40 週 後</th><th>4 週 毎</th><th>52週後 ・ 中止時</th><th>追 跡</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者背景</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>眼電図検査</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td><td>△</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td></tr> <tr> <td>運動失調症候重症度</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr> <tr> <td>運動失調症候改善度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr> <tr> <td>日常動作重症度</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr> <tr> <td>日常動作概括改善度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr> <tr> <td>全般改善度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr> <tr> <td>副腎皮質ホルモン測定</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td><td>△</td><td>—</td><td>○</td><td>◎</td></tr> <tr> <td>血圧・脈拍数</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr> <tr> <td>心電図</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>◎</td></tr> <tr> <td>臨床検査</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td><td>△</td><td>—</td><td>○</td><td>◎</td></tr> <tr> <td>副作用 合併症・偶発症</td><td>—</td><td colspan="8">随 時</td></tr> <tr> <td>服薬状況</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr> <tr> <td>概括安全度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr> <tr> <td>有用度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr> </tbody> </table> △：可能な場合実施する ◎：投与後に異常値が認められた場合に実施する		投与 前	4 週 後	4 週 毎	24 週 後	4 週 毎	40 週 後	4 週 毎	52週後 ・ 中止時	追 跡	患者背景	○	—	—	—	—	—	—	—	—	眼電図検査	○	○	—	○	—	△	—	○	—	運動失調症候重症度	○	○	○	○	○	○	○	○	—	運動失調症候改善度	—	○	○	○	○	○	○	○	—	日常動作重症度	○	○	○	○	○	○	○	○	—	日常動作概括改善度	—	○	○	○	○	○	○	○	—	全般改善度	—	○	○	○	○	○	○	○	—	副腎皮質ホルモン測定	○	—	—	○	—	△	—	○	◎	血圧・脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	—	心電図	○	—	—	○	—	—	—	○	◎	臨床検査	○	—	—	○	—	△	—	○	◎	副作用 合併症・偶発症	—	随 時								服薬状況	—	○	○	○	○	○	○	○	—	概括安全度	—	○	○	○	○	○	○	○	—	有用度	—	○	○	○	○	○	○	○	—
	投与 前	4 週 後	4 週 毎	24 週 後	4 週 毎	40 週 後	4 週 毎	52週後 ・ 中止時	追 跡																																																																																																																																																								
患者背景	○	—	—	—	—	—	—	—	—																																																																																																																																																								
眼電図検査	○	○	—	○	—	△	—	○	—																																																																																																																																																								
運動失調症候重症度	○	○	○	○	○	○	○	○	—																																																																																																																																																								
運動失調症候改善度	—	○	○	○	○	○	○	○	—																																																																																																																																																								
日常動作重症度	○	○	○	○	○	○	○	○	—																																																																																																																																																								
日常動作概括改善度	—	○	○	○	○	○	○	○	—																																																																																																																																																								
全般改善度	—	○	○	○	○	○	○	○	—																																																																																																																																																								
副腎皮質ホルモン測定	○	—	—	○	—	△	—	○	◎																																																																																																																																																								
血圧・脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	—																																																																																																																																																								
心電図	○	—	—	○	—	—	—	○	◎																																																																																																																																																								
臨床検査	○	—	—	○	—	△	—	○	◎																																																																																																																																																								
副作用 合併症・偶発症	—	随 時																																																																																																																																																															
服薬状況	—	○	○	○	○	○	○	○	—																																																																																																																																																								
概括安全度	—	○	○	○	○	○	○	○	—																																																																																																																																																								
有用度	—	○	○	○	○	○	○	○	—																																																																																																																																																								
評価方法（項目）および評価基準	(1)眼電図検査 眼電図上で固視機能の異常、衝動性および滑動性眼球運動障害等を解析する。 (2)運動失調症候（日常動作）別重症度、運動失調（日常動作）概括重症度 0：症状なし，1：わずかに症状あり，2：軽度，3：2と4の中間 4：中等度，5：4と6の中間，6：高度 (3)運動失調症候（日常動作）別改善度、運動失調（日常動作）概括改善度 I：著明改善，II：中等度改善，III：軽度改善 IV：不変（病状の進行なし），V：軽度悪化，VI：中等度悪化 VII：著明悪化，X：試験期間を通じて症状なし (4)全般改善度 運動失調症候概括改善度および日常動作概括改善度を加味し評価する。 I：著明改善，II：中等度改善，III：軽度改善 IV：不変（病状の進行なし），V：軽度悪化，VI：中等度悪化，VII：著明悪化 (5)副腎皮質ホルモン測定 ACTH，コルチゾールを測定する。なお、採血時間はできるだけ早朝空腹時（午前8時から午前10時）とし、30分以上の安静後に採血する。 (6)概括安全度																																																																																																																																																																

評価方法（項目） および評価基準	副作用、臨床検査成績等を勘案して評価する。 1：全く安全，2：副作用がみられたが継続投与可能 3：副作用がみられたが治療により継続投与可能 4：副作用により投薬中止 (7)有用度 全般改善度と概括安全度とを総合して評価する。 I：極めて有用，II：有用，III：やや有用，IV：どちらとも言えない V：やや好ましくない，VI：好ましくない，VII：極めて好ましくない
解析方法	運動失調症候検査，日常動作および全般改善度は中等度改善以上，軽度改善以上の有効率(%)を算出し評価する。眼球運動異常は投与前と投与後の比較により改善効果を検討する。副腎皮質機能におよぼす影響を検討することとし，臨床検査など計量値の投与前後の比較には分散分析などを用い，データの特性に応じた手法を用いて検討を行う。なお，検定の有意水準は両側 5%とする。
治験総括医師	
治験実施施設	
治験期間	1995 年 1 月～1996 年 7 月

1) 患者背景

本試験の被験者は計 20 名であった。詳細は表ト-101 に示す。試験終了後の精査により，周期性平行機能障害と診断された 1 例(No.7)，Shy-Drager 症候群と診断された 1 例(No.20) は，対象外疾患であるため，すべての判定を集計から除外した。また，用法用量違反例 (10mg ×3 回/日あるいは 5mg×3 回/日) 1 例 (No.10) および重篤な腎疾患を合併していた患者 (No.14) は，有効性を評価対象から除外し，安全性のみを評価した。従って，有効性の評価対象 16 例，安全性の評価対象 18 例であった。また，試験期間中の中止・脱落例を表ト-102 に示す。

表ト-101 患者背景

症例 No.	性別	年齢 (歳)	病型	重症度	罹病期間 (年)	投与量	投与期間 (日間)	備 考
1	男	5□	OPCA	II (軽度)	2	5mg×2	369	
2	女	6□	OPCA	I (微度)	12	5mg×2	364	
3	女	7□	LCCA	III (中等度)	17	5mg×2	84	
4	男	5□	OPCA	IV (重度)	7	5mg×2	364	
5	女	6□	LCCA	II (軽度)	13	5mg×2	378	
6	男	5□	OPCA	III (中等度)	12	5mg×2	363	
7	男	5□	周期性 平衡機能 障害	対象外疾患	不明	5mg×2	387	完全除外
8	男	2□	Joseph 病	II (軽度)	4	5mg×2	387	
9	男	5□	OPCA	III (中等度)	5	5mg×2	28	
10	男	4□	Joseph 病	III (中等度)	9	10mg×3 5mg×3 10mg×3 5mg×3	49 154 56 216	有効性除外
11	男	4□	Joseph 病	IV (重度)	18	5mg×2	189	
12	男	5□	OPCA	IV (重度)	28	5mg×2	308	
13	男	6□	OPCA	III (中等度)	12	5mg×2	368	
14	女	6□	OPCA	II (軽度)	3	5mg×2	338	有効性除外
15	男	3□	Menzel	II (軽度)	7	5mg×2	389	
16	男	5□	OPCA	I (微度)	7	5mg×2	15	
17	女	4□	OPCA	III (中等度)	8	5mg×2	28	
18	男	5□	OPCA	II (軽度)	1	5mg×2	8	
19	女	6□	OPCA	III (中等度)	3	5mg×2	374	
20	男	6□	Shy- Drager 症候群	対象外疾患	7	5mg×2	364	完全除外

表ト-102 中止・脱落例

症例 No.	性別・年齢	区分	中止 脱落日	理 由
3	女・7□	脱落	85 日目	同意の撤回
9	男・5□	脱落	29 日目	同意の撤回
11	男・4□	脱落	191 日目	その他 (死亡, 横紋筋融解症に伴う腎不全)
12	男・5□	脱落	309 日目	同意の撤回
14	女・6□	中止	321 日目	その他 (患者都合)
16	男・5□	脱落	16 日目	同意の撤回
17	女・4□	中止	29 日目	副作用発現, 同意の撤回
18	男・5□	脱落	9 日目	その他 (死亡, 自殺)

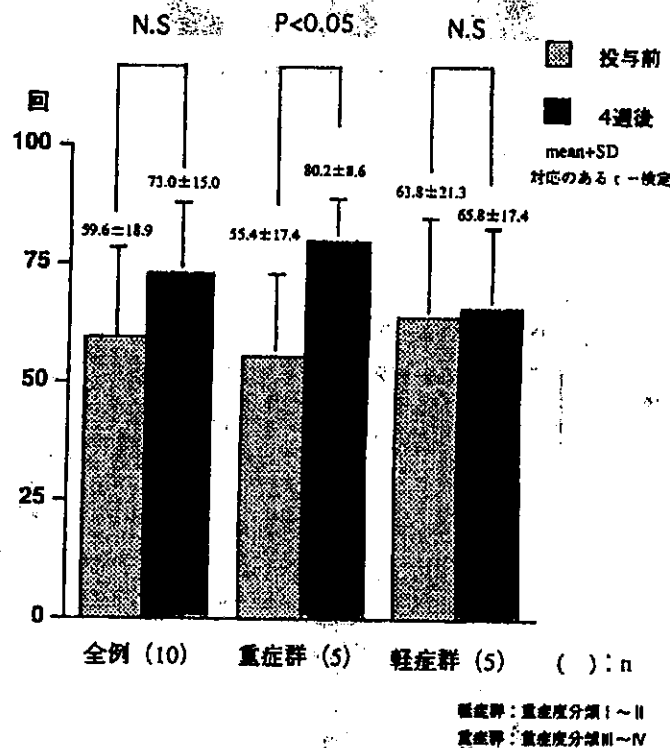
2) 眼電図検査

評価対象 16 例のうち, 投与前後で眼電図検査を実施した 10 例を対象に集計した。

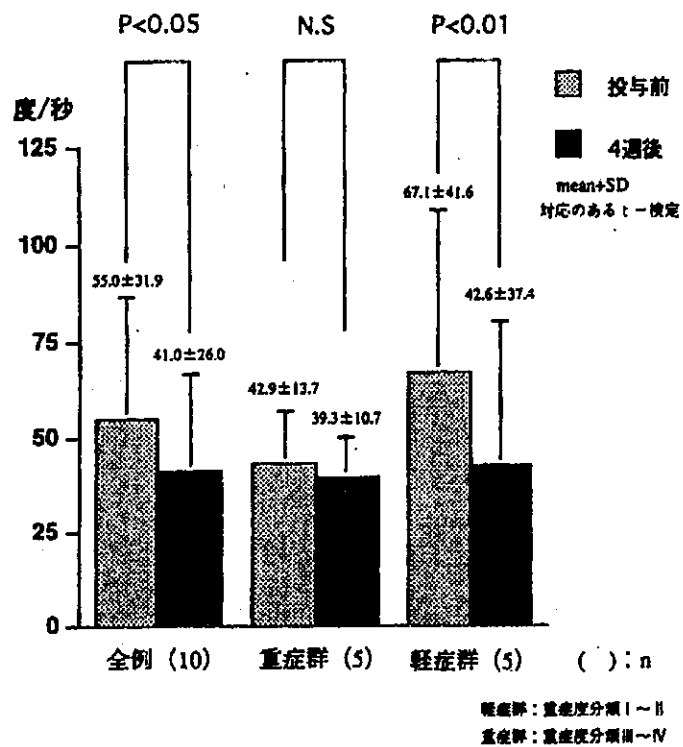
視運動性眼振検査 (Optokinetic Pattern test) では, 左右両方向の誘発眼振のうち, 開始時の眼振の解発が少ない方向を障害側と規定し, 障害側における改善効果を検討した。評価項目としては, 視標の運動によって解発された眼振数, 緩徐相の最大速度および眼球総偏位

量（緩徐相の振幅の総和）を用い、投与前と投与4週後の値を比較した。投与前後における眼振解発数の推移を図ト-13に示す。全体としてはタルチレリン水和物投与による有意な変化はなかったが、重症度別に検討した結果、重症（中等度～重度）5例では投与前後で眼振解発数は有意に増加した（paired t-test, $p=0.0292$ ）。また、最大緩徐相速度は図ト-14に示すように、全10例（ $p=0.0138$ ）、軽症（微度～軽度）5例（ $p=0.0073$ ）において投与4週後に有意な低下が認められたが、重症5例では有意な変化を認めなかった。眼振総偏位量には投与前後で明らかな変化はなかった（図ト-15）。

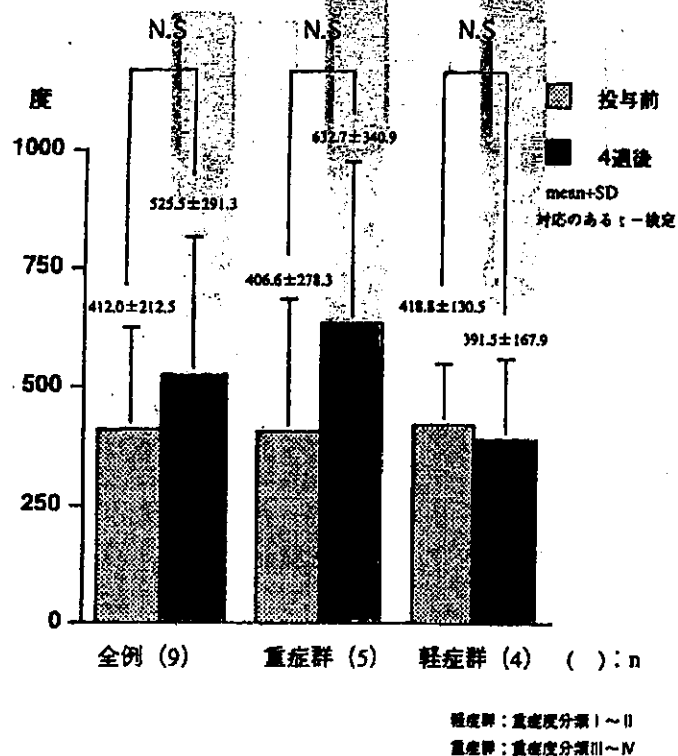
なお、これらの変化にもかかわらず、各症例における運動失調検査の評価に変化は見られなかった。



図ト-13 タルチレリン水和物投与後の眼振解発数の推移
(軽症群: 症例 1, 2, 5, 8, 15 重症群: 症例 4, 6, 11, 12, 19)



図トー14 タルチレリン水和物投与後の最大緩徐相速度の推移
(軽症群: 症例 1, 2, 5, 8, 15; 重症群: 症例 4, 6, 11, 12, 19)



図トー15 タルチレリン水和物投与後の眼振総偏位置の推移
(軽症群: 症例 1, 2, 5, 8, 15; 重症群: 症例 4, 6, 11, 12, 19)

3) 副腎皮質への影響

ACTH は投与前 $39.7 \pm 26.1 \text{ pg/ml}$ (16~115pg/ml) から投与4週後 (28~48日後) には $28.2 \pm 16.0 \text{ pg/ml}$ (6~56pg/ml) と減少した (n=14) 。また、コルチゾールは $10.3 \pm 4.7 \mu\text{g/dl}$ (4.4~18.8 $\mu\text{g/dl}$) から $11.6 \pm 4.1 \mu\text{g/dl}$ (5.7~19.2 $\mu\text{g/dl}$) へと推移したが (n=14) , いずれも統計学的に有意ではなく、安全性に特に問題はないと判断できた。

4) 有効性

有効性解析対象 16 例において、運動失調症候および日常動作においては特記すべき変化は認めず、最終評価時の全般改善度は不変 8 例(50%)、軽度悪化 5 例(31.3%)、中等度悪化 2 例(12.5%)であった。16 例中 1 例は、投与開始 9 日目に自殺したため、判定不能とされた。

5) 安全性

評価対象 18 例中 13 例で「全く安全」と判定された(72.2%)。

投与後に発現した臨床検査値の異常変動を表ト-103 に示す。本剤との関連が「関連あるらしい」と判定された GOT, GPT, γ -GTP の軽度上昇が 1 例、「関連不明」と判定された中性脂肪、Cl の上昇および尿蛋白の異常化が 1 例で認められた。

有害事象では、表ト-104 に示すように、本剤との関連性が否定できない副作用が 2 例で認められたが、いずれも軽度であり一過性であった。試験中に死亡した症例が 2 例あった。横紋筋融解症により腎不全を併発した症例およびうつ病による自殺例であるが、いずれも本剤との関連性は否定された。

なお、評価対象から除外された 2 例 (対象外疾患) のうち 1 例で、CK 低下、BUN 上昇がみられたが、薬剤との関連性は否定された。その他、安全性上の問題は認められなかった。

表ト-103 臨床検査値異常変動一覧表

安全性解析対象例数		16例			
因果関係		1~3	5	計	4
異常変動発現症例数		1	1	2	4
異常変動発現率(%)		6.3	6.3	12.5	25.0
異常変動発現件数		3	3	6	6
血液生化学的検査	GOT↑	1(6.3)		1(6.3)	
	GPT↑	1(6.3)		1(6.3)	
	γ-GTP↑	1(6.3)		1(6.3)	
	LDH↑				1(6.3)
	TG↑		1(6.3)	1(6.3)	1(6.3)
	BUN↑				1(6.3)
	クレアチニン↑				1(6.3)
	総ビリルビン↑				1(6.3)
	Cl↑		1(6.3)	1(6.3)	
	空腹時血糖↑				1(6.3)
尿検査	尿蛋白		1(6.3)	1(6.3)	

【因果関係】 1：関連あり，2：関連あるらしい，3：関連ないとはいえない
 4：関連ないらしい，5：関連不明
 投与前後に臨床検査を実施した16例で評価した。

表ト-104 有害事象一覧表

症例 No.	症状 (程度)	合併症	併用薬	発現日 (投与後)	服薬	対症療法	転帰 (発現後)	関連性
	嘔気 (軽度)	高血圧症 腎疾患 高尿酸血症	ラシックス リボール アダラート コメリアン アルドメット NaHCO ₃ ムコスタ ロカルトロール ロンゲス	29日目	継続	なし	消失 (29日目)	関連あるらしい
	腰痛 (軽度)	なし	レンドルミン	3日目	中止	なし	消失 (33日目)	関連ないとも いえない
	発疹 (軽度)			3日目	中止	なし	消失 (33日目)	関連ないとも いえない

以上の結果より，重症例（中等度～重度）において，本薬投与により眼球運動異常の改善効果として眼振解発数の有意な増加を認めた。また，saccadic movementの改善によると推察される最大緩徐相速度の有意な低下が認められた。さらに，本薬の視床下部－脳下垂体系への影響を検討するため，副腎皮質ホルモンであるACTHおよびコルチゾールの早朝空腹時の検査を行ったが，本薬による影響は認められなかった。

(3) 脳脊髄液中神経伝達物質におよぼす影響

1995年（平成7年）4月から6月にかけて、
脊髄小脳変性症患者を対象に、
タルチレリン水和物投与時の脳脊髄液中神経伝達物質およびその代謝物濃度の変化について検討した。試験の方法を表ト-105に示す。

表ト-105 脳脊髄液中神経伝達物質におよぼす影響の試験方法

項 目	内 容
治験の目的	脊髄小脳変性症に対するタルチレリン水和物の運動失調症候に対する有効性と脳脊髄液中の神経伝達物質およびその代謝物濃度変化の関連性を検討する。
治験の種類	オープン試験
対象疾患	(1) 下記病型の脊髄小脳変性症患者 ① 晩発性小脳皮質萎縮症（LCCA） ② Holmes 型遺伝性運動失調症 ③ オリーブ橋小脳萎縮症（OPCA） ④ Menzel 型遺伝性運動失調症 ⑤ Joseph 病 ⑥ 歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症 (2) 選択基準 ① 重症度：自力で歩行、起立が可能な軽度～中等度 ② 症状：2週間の観察期間中、症状の変動が少なく安定しているもの ③ 年齢：20歳以上 (3) 除外基準 ① 重症脊髄小脳変性症患者 ② 血管性、アルコール性あるいは薬物性等の二次性小脳障害による失調症状を有する患者 ③ 運動麻痺および筋関節疾患による運動障害を有する患者 ④ 痴呆症状を有する患者 ⑤ 甲状腺機能障害を有する患者（甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症） ⑥ 視床下部障害を有する患者 ⑦ 下垂体腫瘍を有する患者 ⑧ パーキンソン病等その他の神経変性疾患を合併している患者 ⑨ 重篤な心疾患、糖尿病、肝障害、腎障害を有する患者 ⑩ 薬剤過敏症の既往のある患者 ⑪ 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある患者 ⑫ その他、この試験を実施するにあたり、主治医が不適当と判断した患者
目標症例数	12例（LCCAタイプ6例、OPCAタイプ6例）
使用薬剤	タルチレリン水和物 5mg錠
用法・用量	観察期（2週間）には薬剤を投与しない。治療期には1日2回（朝食後および夕食後）、1回1錠を経口投与する。
併用治療	(1) 併用禁止薬：試験薬と同様の作用を示すと考えられる TRH 製剤を投与している患者は調査対象としない。ただし、調査対象に加える場合は、観察開始前少なくとも4週間前に投与を中止する。 (2) 併用注意薬：6週間の試験期間を通じ試験薬の効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤（脳代謝賦活薬および脳循環改善薬、抗パーキンソン薬、抗痙攣薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗精神病薬、排尿障害治療薬、睡眠導入薬）は原則として併用しない。ただし、観察開始4週間前から投与しており、やむを得ず継続投与する場合は試験期間中その種類および用法・用量を変更せず使用する。

	(3)リハビリテーション：試験開始 2 週前から実施していたリハビリテーションはそのまま継続し、試験期間中にはプログラムを変更しない。																																																																																															
投与期間	4 週間																																																																																															
検査・観察項目	患者背景、運動失調症候（起立時障害、歩行障害、構音障害、書字障害、概括）重症度および改善度、脳脊髄液中神経伝達物質およびその代謝物濃度（GABA、MHPG、HVA、5-HIAA）、血圧、脈拍数、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、副作用、服薬状況、概括安全度、有用度																																																																																															
検査・観察時期	<table><tr><th>評価項目</th><th>2 週前</th><th>投与直前</th><th>2 週後</th><th>4 週後</th><th>中止時</th></tr><tr><td>患者背景</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>運動失調重症度</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>運動失調改善度</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>脳脊髄液中 伝達物質濃度</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>脳脊髄液中薬物濃度</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>血圧</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>脈拍数</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>心電図</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>—</td><td>○</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>副作用</td><td>—</td><td>—</td><td colspan="3">随 時</td></tr><tr><td>服薬状況</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>総合 評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>概括安全度</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>有用度</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr></table>						評価項目	2 週前	投与直前	2 週後	4 週後	中止時	患者背景	○	—	—	—	—	運動失調重症度	○	○	○	○	○	運動失調改善度	—	—	○	○	○	脳脊髄液中 伝達物質濃度	—	○	—	○	○	脳脊髄液中薬物濃度	—	○	—	○	○	血圧	○	○	○	○	○	脈拍数	○	○	○	○	○	心電図	—	○	—	○	○	臨床検査	—	○	—	○	○	副作用	—	—	随 時			服薬状況	—	—	○	○	○	総合 評価						概括安全度	—	—	—	○	○	有用度	—	—	—	○	○
評価項目	2 週前	投与直前	2 週後	4 週後	中止時																																																																																											
患者背景	○	—	—	—	—																																																																																											
運動失調重症度	○	○	○	○	○																																																																																											
運動失調改善度	—	—	○	○	○																																																																																											
脳脊髄液中 伝達物質濃度	—	○	—	○	○																																																																																											
脳脊髄液中薬物濃度	—	○	—	○	○																																																																																											
血圧	○	○	○	○	○																																																																																											
脈拍数	○	○	○	○	○																																																																																											
心電図	—	○	—	○	○																																																																																											
臨床検査	—	○	—	○	○																																																																																											
副作用	—	—	随 時																																																																																													
服薬状況	—	—	○	○	○																																																																																											
総合 評価																																																																																																
概括安全度	—	—	—	○	○																																																																																											
有用度	—	—	—	○	○																																																																																											
評価方法（項目） および評価基準	(1)運動失調重症度 0：症状なし，1：わずかに異常あり，2：軽度，3：中等度，4：高度 (2)運動失調改善度 1：著明改善，2：中等度改善，3：軽度改善，4：不変，5 悪化 ×：試験期間を通じて異常なし (3)脳脊髄液中濃度測定 朝食を絶食し、午前 9 時から午前 10 時の間に腰椎穿刺法により採取する。 (4)概括安全度 1：全く安全，2：副作用がみられたが継続投与可能 3：副作用がみられたが治療により継続投与可能 4：副作用により投薬中止が必要 (5)有用度 1：極めて有用，2：有用，3：やや有用，4：どちらとも言えない 5：好ましくない																																																																																															
解析方法	神経伝達物質および代謝物、血圧、脈拍数、臨床検査値等は t-test、Wilcoxon の符号付き検定等を用いる。有意水準は $p=0.05$ とし、 $p<0.05$ を有意と判断する。																																																																																															
治験総括医師																																																																																																
治験実施施設																																																																																																
治験期間	1995 年 4 月～6 月																																																																																															

1) 患者背景

試験の対象となったのは男性 3 例であった。年齢は 4□歳 1 例，4□歳 2 例であり，軽度のオリブ橋小脳萎縮症 2 例，中等度の Joseph 病 1 例であった（表ト-106，107）。

表ト-106 患者背景因子

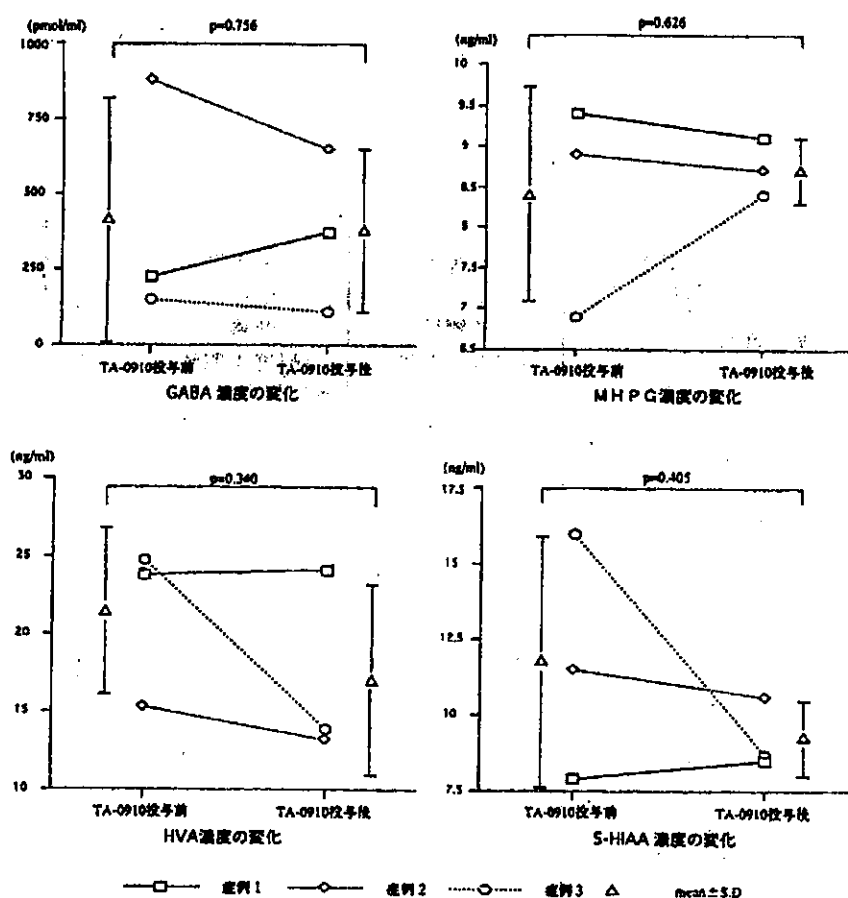
症例番号 背景因子	1	2	3
性別	男	男	男
年齢	4□	4□	4□
体重 (Kg)	53	60	59.5
病型	OPCA	Joseph 病	OPCA
入院・外来	入院	入院	入院→外来
重症度	軽度	中等度	軽度
罹病期間	20 年	1 年 7 ヶ月	1 年
合併症	ニューロパチー	無	無
既往症	アキレス腱断裂	無	無
リハビリテーション	有	有	有
投与前薬 (TRH) の 有無と有効性	有 (やや有効)	有 (無効)	有 (やや有効)
併用薬	無	無	無
投与量・投与期間	5mg×2 : 28 日間	5mg×2 : 27 日間	5mg×2 : 23 日間

表ト-107 神経学的症候背景

項目 症例番号	1	2	3
Romberg 試験	やや揺れる	陰性	陰性
前庭性平衡障害	無	無	無
協調運動試験	指鼻試験異常	中等度	軽度
	踵膝叩き試験異常	中等度	軽度
	書字試験異常	中等度	軽度
構音障害	断綴性 (軽度不明瞭)	断綴性 (軽度不明瞭)	断綴性 (軽度不明瞭)
眼球眼瞼運動異常	眼振 (水平) dysmetria	運動制限 (側方, 上方, 下方, 輻輳) びっくりまなこ	Opsoclonus
筋萎縮	無	無	無
筋力低下	無	下肢	無
筋緊張異常	頸部・体幹	無	固縮
	上肢	固縮	固縮
	下肢	無	固縮
不随意運動	無	無	振戦
深部反射	上肢	正常	中等度亢進
	下肢	中等度低下	高度亢進
バビンスキー徴候	無	左	無
感覚障害	鈍麻 (触覚, 振覚)	過敏 (異常感覚)	無
自律神経症状	無	無	起立性低血圧 排便障害
精神障害	無	無	無
知能障害	無	軽度	無
その他の徴候	無	無	無

2) 脳脊髄液中神経伝達物質およびその代謝物の濃度

図ト-16 に示すように、脳脊髄液中 GABA 濃度にはタルチレリン水和物投与の影響に一定の傾向はみられなかった。その他の測定項目では、2 例は不変であったが、他の 1 例では MHPG 濃度の増加、HVA 濃度および 5-HIAA 濃度の減少が認められた。検討された症例は 3 例と少なく、この成績をもって結論することは困難であるが、MHPG 濃度が増加した症例（症例 3）は神経学的背景に起立性低血圧や排便障害等の自律神経症状を有しており、MHPG は脊髄小脳変性症患者の自律神経症状と相関するとの報告⁹⁾、および MHPG 濃度が増加しているものの投与前値の低値が回復したものであると解釈できることから自律神経症状の軽快に伴う可能性も考えられた。また、他の 2 例のうち、症例 1 は起立時障害、歩行障害、書字障害に軽度の改善を認め、症例 2 では起立時障害で軽度の改善を認めたものの、本症例は運動失調症候において改善が認められていないことも考慮すれば、病態の変化と脳脊髄液中神経伝達物質の代謝物濃度との関連性は不明瞭であった。



図ト-16 タルチレリン水和物投与前後の脳脊髄液中神経伝達物質およびその代謝物濃度
(Mean ± S.D.)

3) 有効性

3 例中 1 例で起立時障害の軽度改善, 他の 1 例で起立時障害, 歩行障害および書字障害の軽度改善が認められた。しかしながら, 運動失調症候概括改善度では起立時障害のみに軽度改善が認められた症例は不変と判定されたため, 軽度改善 1 例, 不変 2 例であった (表ト-108)。

表ト-108 TA-0910 の SCD に対する有効性, 安全性, 有用性

症例番号		1	2	3
項目				
運動失調症候改善度	起立時障害	軽度改善	軽度改善	不変
	歩行障害	軽度改善	不変	不変
	構音障害	不変	不変	不変
	書字障害	軽度改善	不変	不変
	概括	軽度改善	不変	不変
概括安全度		全く安全	副作用がみられたが継続投与可能	全く安全
有用度		どちらとも言えない	好ましくない	どちらとも言えない

4) 安全性

薬剤との関連性が否定されなかった臨床検査値の異常変動として, 3 例中 1 例で GOT, GPT および中性脂肪の上昇, 血小板数の低下が認められた。その他の薬剤起因と考えられる副作用等の臨床症状は認められなかった。

TRH の脊髄小脳変性症に対する効果は, 神経伝達物質を介していると考えられており, 中でも青斑核からのノルエピネフリン系の関与が推測されている。脳脊髄液中のカテコールアミン代謝物質は中枢神経カテコールアミン代謝のよい指標であり, MHPG はノルエピネフリン代謝をよく反映することが知られている。脊髄小脳変性症では, 脳脊髄液中の MHPG が低値を呈し, 重症度と相関するとの報告¹⁾や TRH 投与により MHPG が増加したとの報告^{2, 3)}があり, ノルエピネフリン代謝障害が示唆されている。

今回の試験に参加した 3 例の患者背景には試験成績に影響をおよぼすと思われるような大きな相違点はみられなかった。患者の神経学的背景では, 運動失調症状 (協調運動試験) では症例 3 においてやや軽症であったが, 他の項目ではいずれも OPCA を代表する症状を有しており, 症例間に大きな相違はなかった。唯一自律神経症状において症例 3 のみ顕著であった。

ここで, MHPG は脊髄小脳変性症患者の自律神経症状と相関するとの報告^{2, 3)}および本試験において MHPG の上昇が見られた症例 3 の運動失調症状に有効性が見られなかったという成績から, 今回の症例 3 における MHPG の上昇は, 運動失調症状が改善したと結論づけるより

は投与前における MHPG の低値, すなわち自律神経症状が薬剤の投与によって改善したと推定する方が妥当と考えられる.

以上のことから, 脊髄小脳変性症患者の病態の変化と脳脊髄液中神経伝達物質の代謝物との関連性は明確でなかった.

文献

- 1) 新井雅信: 脊髄小脳変性症における髄液のアミン代謝産物と thyrotropin releasing hormone, 臨床神経, 28: 595, 1988
- 2) 下田光太郎他: 脊髄小脳変性症における自律神経症状 特に脳脊髄液中アミン代謝産物との関係について, 自律神経, 24: 267, 1987
- 3) 下田光太郎他: 脊髄小脳変性症における髄液ソマトスタチンおよびアミン代謝産物について, 臨床神経, 27: 996, 1987

(4) 内分泌におよぼす影響1 (; 2.5, 5, 10, 20mg 投与)

1989 年（平成元年）11 月から 1990 年（平成 2 年）12 月にかけて 他 4 施設において脳血管障害後遺症患者におけるタルチレリン水和物の長期経口投与による下垂体－甲状腺系への影響について検討した。試験方法を表ト－109 に示す。

表ト－109 内分泌におよぼす影響 1 (2.5, 5, 10, 20mg 投与) の試験方法

項 目	内 容
治験の目的	各種脳血管障害に対するタルチレリン水和物の有効性・安全性およびホルモンと薬物血中濃度について検討する。
試験の種類	オープン試験
対象疾患	(1)対象疾患 ①脳梗塞（脳血栓症，脳塞栓症） ②脳出血 (2)選択基準 ①罹病期間：発症後 1 ヶ月以上経過し，症状が安定している患者。 ②年齢：小児および 85 歳以上の高齢者を除く。 ③性別および入院・外来：不問。 (3)除外基準 ①重篤な甲状腺疾患，心疾患，腎疾患，肝疾患などの合併症を有するもの ②妊婦または妊娠している可能性のあるもの ③その他，治験成績に影響をおよぼす可能性のある要因を有するもの
目標症例数	30 例
使用薬剤	タルチレリン水和物 2.5mg 錠，5mg 錠，10mg 錠
用法・用量	2.5mg 錠 1 回 1 錠，5mg 錠 1 回 1 錠，10mg 錠 1 回 1 錠または 10mg 錠 1 回 2 錠を 1 日 1 回朝食後経口投与する。症状に応じ適宜増減する。
併用治療	(1)併用禁止薬：下垂体－甲状腺系へ影響をおよぼすと考えられる薬剤を投与している患者は，調査対象としない。ただし，調査対象に加える場合は，試験開始前少なくとも 2 週間前に投与を中止する。 (2)併用注意薬：試験期間を通じ試験薬の効果に影響をおよぼすと考えられる下記薬剤は原則として併用しない。ただし，試験前から投与しており，やむを得ず継続投与する場合は試験期間中その種類および用法・用量を変更せず使用する。 ①末梢および脳血管拡張薬，脳代謝賦活薬，血小板凝集抑制薬 ②その他の薬剤（降圧薬，抗うつ薬，精神安定薬，抗パーキンソン薬など） (3)リハビリテーション：試験開始前から実施していたリハビリテーションはそのまま継続し，試験期間中は新規に開始しない。
投与期間	原則として 8 週間
検査・観察項目	患者背景，症状（自覚症状，精神症候，神経症候，日常生活動作）の重症度および改善度，内分泌系検査（TSH，T ₃ ，T ₄ ，LH，GH，FSH，PRL の血清中濃度，TRH 負荷試験），血中薬物濃度，長谷川式簡易知能スケール，握力，血圧，脈拍数，CT 検査，脳波検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），副作用，全般重症度，全般改善度，概括安全度，有用度

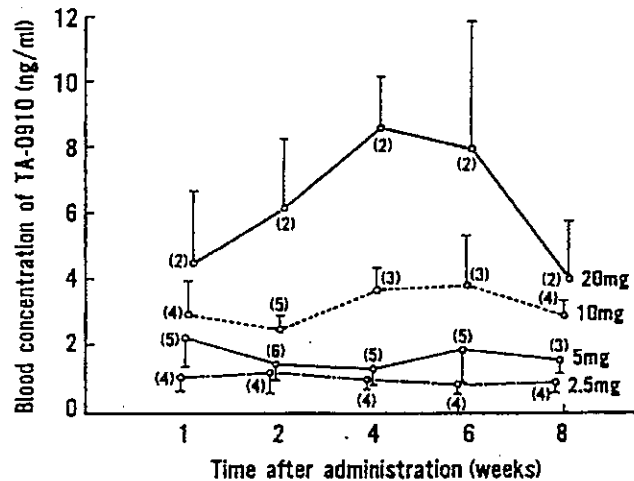
検査・観察時期		-2週	0週	1週	2週	4週	6週	8週 中止時	終了 2週後
判定	患者背景	—	○	—	—	—	—	—	—
	症状重症度	—	○	—	—	○	—	○	—
	症状改善度	—	—	—	—	○	—	○	—
	内分泌系検査	○	○	○	○	○	○	○	○
	血中薬物濃度	—	○	○	○	○	○	○	—
	長谷川式 簡易知能スケール	—	○	—	—	—	—	○	—
	握力	—	○	—	—	—	—	○	—
	血圧・脈拍数	—	○	—	○	○	○	○	—
	CT検査	—	(○)	—	—	—	—	(○)	—
	脳波検査	—	(○)	—	—	—	—	(○)	—
	臨床検査	—	○	—	—	—	—	○	—
	副作用	—	—	随 時					—
	全般重症度	—	○	—	—	○	—	○	—
	全般改善度	—	—	—	—	○	—	○	—
	概括安全度	—	—	—	—	○	—	○	—
	有用度	—	—	—	—	○	—	○	—
(○) : 可能であれば実施する									
評価方法(項目) および評価基準		(1)症状別, 症状群別重症度 0: 症状なし, 1: わずかに症状あり, 2: 軽度, 3: 中等度, 4: 高度 (2)症状別, 症状群別改善度 1: 著明改善, 2: 改善, 3: 軽度改善, 4: 不変, 5: 悪化 ×: 試験期間を通じて症状なし (3)内分泌系検査 早朝空腹時(薬剤投与前)に測定する (4)血中薬物濃度 服薬3時間後(昼食前)に測定する (5)全般重症度 0: 症状なし, 1: わずかに症状あり, 2: 軽度, 3: 中等度, 4: 高度 (6)全般改善度 1: 著明改善, 2: 中等度改善, 3: 軽度改善, 4: 不変, 5: 悪化 (7)概括安全度 1: 全く安全, 2: 少し副作用がみられたが継続投与可能 3: 少し副作用がみられたが治療により継続投与可能 4: 副作用により投薬中止 (8)有用度 1: 極めて有用, 2: 有用, 3: やや有用, 4: どちらとも言えない 5: 好ましくない							
治験責任医師									
代表施設名 および施設数		他4施設							
治験期間		1989年11月~1990年12月							

1) 患者背景

本試験の被験者は23名であり, 脳血栓症17例(4□~8□歳, 男性10名, 女性7名), 脳出血5例(3□~8□歳, 男性2名, 女性3名), クモ膜下出血1例(7□歳, 男性)であった。

2) 血漿中タリチレリン濃度

タルチレリン水和物投与2時間後の血漿中タルチレリン水和物濃度を図ト-17に示した。血漿中タルチレリン水和物濃度は用量依存的に上昇した(8週間連続投与後: 2.5mg 投与群 0.82 ± 0.25 , 5mg 投与群 1.47 ± 0.32 , 10mg 投与群 2.89 ± 0.40 , 20mg 投与群 3.93 ± 1.86 ng/ml)。



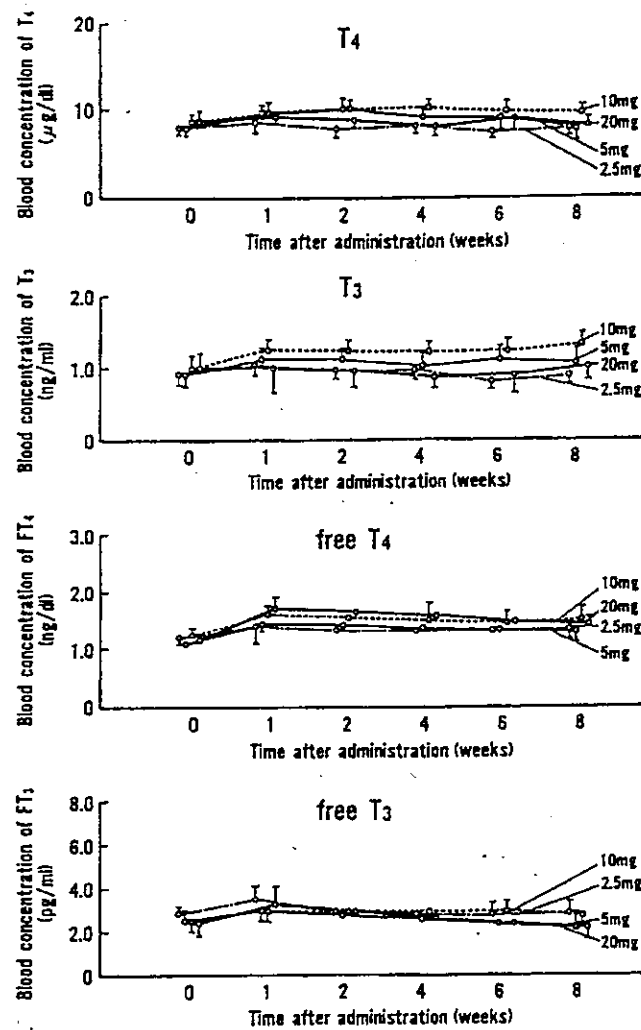
図ト-17 タルチレリン水和物経口投与2時間後の血漿中タルチレリン水和物濃度 (Mean±S.E.)
(括弧内の数字はそれぞれの測定時点の例数を示す)

3) 内分泌系に対する影響

図ト-18にタルチレリン水和物投与期間中の早朝空腹時(薬剤投与前)に測定した、甲状腺ホルモンの血清中濃度推移を示す。タルチレリン水和物投与により血清中 T_4 および free T_4 濃度に有意な変化は認められなかった。10mg 投与群で血清中 T_3 濃度に僅かな上昇が認められたが、上昇の程度は投与量に依存したのではなく、血清中 free T_3 濃度にはタルチレリン水和物投与による影響は認められなかった。

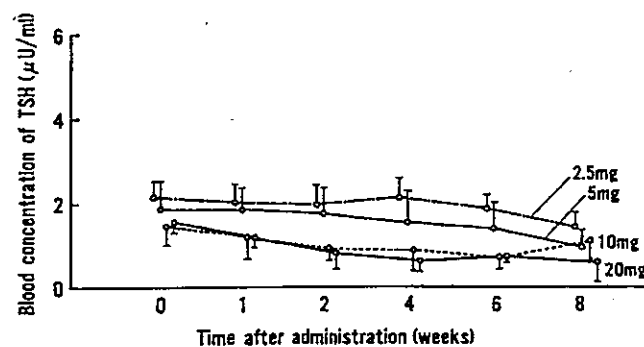
一方、図ト-19に示すようにタルチレリン水和物投与後の血清中 TSH 濃度は減少傾向を認めたものの、これらの変化はいずれも正常範囲 ($0.3 \sim 4.5 \mu\text{U/ml}$) 内での変動であった。また、試験期間中、PRL, GH, LH および FSH の血清中濃度はタルチレリン水和物投与により有意な変化は認められなかった。

また、タルチレリン水和物投与前後での TRH 負荷試験結果を図ト-20に示す。TRH 投与30分後の血清中 TSH 濃度の変化量は、10mg 投与群で減少 ($8.6 \pm 2.4 \rightarrow 3.5 \pm 0.7 \mu\text{U/ml}$) する傾向を示した (Mean±S.E.)。



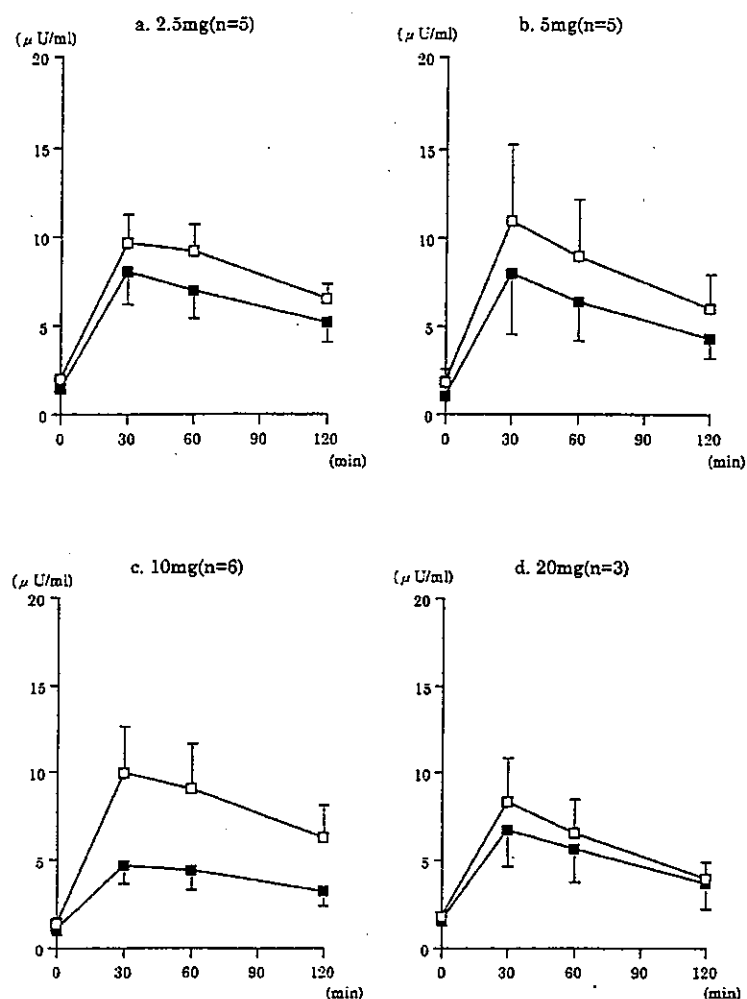
図ト-18 タルチレリン水和物投与後の血清中甲状腺ホルモン濃度 (Mean±S.E.)

(採血は早朝空腹時薬剤投与前, それぞれの投与群の例数は3~6例)



図ト-19 タルチレリン水和物投与後の血清中 TSH 濃度 (Mean±S.E.)

(採血は早朝空腹時薬剤投与前, それぞれの投与群の例数は3~6例)



図ト-20 タルチレリン水和物投与前および8週間連続投与後におけるTRH負荷試験結果
(血清TSH値は基礎値からの増加量として示した)

□: 投与前, ■: 8週間連続投与後 (Mean $\pm$ S.E.)

4) 有効性

長谷川式簡易知能スケールにて記憶障害を評価した17例のうち、7例(41.2%)に著明改善(スコアで >2.0 の改善)、11例(64.7%)に軽度改善以上(スコアで >1.0 の改善)を認めた。また、試験期間中に臨床症状の悪化を認めた症例はなかった。

5) 安全性

副作用は、表ト-110に示すように、23例中に中等度の口渇(5mg投与群)、中等度の口渇感(10mg投与群)をそれぞれ1例に認めたが、いずれも水分補給あるいは薬物投与により軽快し、その後も投与を続けることが可能であった。表ト-111に示すように、薬剤との関連性が否定できない尿蛋白、尿糖の異常変動が1例でみられた。その他の症状や臨床所見は認められなかった。

表ト-110 有害事象一覧表

症例番号	症状 (程度)	合併症	併用薬	発現日 (投与後)	服薬	処置	転帰 (発現後)	関連性
	口渇 (中等度)	高血圧 糖尿病	サアミオン シンメトレル アバン ハルシオン	4日目	継続	水分補給	90日目	関連ないとも いえない
	口渇感 (中等度)	腎疾患 慢性気管支炎 慢性腎炎 腎性貧血 骨粗鬆症	アバン コークス ムコソルバン ワンアルファ	17日目	継続	サリベート	78日目	関連ないとも いえない

表ト-111 臨床検査の異常変動

安全性解析対象例数		22例			
因果関係		1～3	5	計	4
異常変動発現例数		1	0	1	9
異常変動発現率(%)		4.5	0.0	4.5	40.9
異常変動発現件数		2	0	2	24
血液学的検査	赤血球数↓				3(13.6)
	血色素↓				2(9.1)
	ヘマトクリット↓				3(13.6)
	白血球数↑				1(4.5)
	白血球数↓				1(4.5)
	血小板数↓				1(4.5)
血液生化学検査	GPT↑				1(4.5)
	γ-GTP↑				1(4.5)
	LDH↑				1(4.5)
	総コレステロール↓				1(4.5)
	BUN↑				2(9.1)
	クレアチニン↑				2(9.1)
尿検査	尿蛋白	1(4.5)		1(4.5)	2(9.1)
	尿糖	1(4.5)		1(4.5)	1(4.5)
	尿ウロビリノーゲン				1(4.5)
	尿沈渣				1(4.5)

【因果関係】 1：関連あり，2：関連あるらしい，3：関連ないともいえない，
4：関連ないらしい，5：関連不明
投与前後に検査を実施した22例で評価した。

以上の結果より，タルチレリン水和物の長期（8週間）経口投与では，血漿中タルチレリン水和物濃度を用量依存的に上昇させても，甲状腺ホルモンおよび下垂体ホルモンは用量に依存した有意な変化を示さなかった。また，タルチレリン水和物の20mgまでの経口投与では，下垂体ホルモンの基礎値に影響を与えないことが示された。

(5) 内分泌におよぼす影響2 (

他1施設; 5mg×2回/日)

1990年(平成2年)10月から11月にかけて 他1施設において脳血管障害後遺症患者を対象にタルチレリン水和物投与の内分泌系におよぼす影響について検討した。試験方法の概略を表ト-112に示す。

表ト-112 内分泌におよぼす影響2 (5mg×2回/日投与) の試験方法

項 目	内 容
治験の目的	脳血管障害による痴呆症状を有する患者を対象として、タルチレリン水和物経口投与時の安全性および内分泌系に対する影響について検討する。
試験の種類	単盲検試験
対象疾患	(1)対象疾患 ①脳血管障害後遺症：脳梗塞、脳出血などで、発症後1ヶ月以上経過して症状の安定した患者を対象とする。 ②脳動脈硬化症 (2)選択基準 ①年齢：小児および85歳以上の高齢者を除く ②性別および入院・外来：不問 (3)除外基準 ①重篤な甲状腺疾患、心疾患、肝疾患、腎疾患などの合併症を有するもの ②妊婦、授乳婦、または妊娠している可能性のあるもの ③情緒不安定のもの ④その他、治験成績に影響をおよぼす可能性のある要因を有するもの
目標症例数	20例
使用薬剤	タルチレリン水和物 5mg錠および識別不能なプラセボ錠
用法・用量	1回1錠、1日2回(朝、夕)経口投与
併用療法	(1)併用禁止薬：TRH(ヒルトニン®)は試験期間を通じて使用しない。 (2)併用注意薬：TRH(ヒルトニン®)以外の薬剤は併用可能とするが、試験期間の2週間前から試験期間を通じてその用法、用量を変更しない。 (3)リハビリテーション：試験開始前から実施していたリハビリテーションはそのまま継続し、試験期間中はプログラムを変更しない。
投与期間	原則として8週間
検査・観察項目	患者背景、服薬状況、血圧、脈拍数、脳波、心電図、CT検査、長谷川式簡易知能スケール、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、内分泌系検査(H-TSH、T ₃ 、T ₄ 、r-T ₃ 、free T ₃ 、free T ₄ 、PRL、GH、ドパミン、アドレナリン、ノルアドレナリン)、薬物血中濃度(実薬投与群のみ)、副作用、概括安全度

検査・観察時期	<table><tr><th>評価項目</th><th>試験前</th><th>2 週後</th><th>4 週後</th><th>8 週後 (終了時)</th><th>中止時</th></tr><tr><td>患者背景</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>服薬状況</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>血圧・脈拍数</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>脳波・心電図</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>CT 所見</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>長谷川式簡易 知能スケール</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>内分泌系検査</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>薬物血中濃度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>副作用</td><td>—</td><td colspan="4">随 時</td></tr><tr><td>概括安全度</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr></table>	評価項目	試験前	2 週後	4 週後	8 週後 (終了時)	中止時	患者背景	○	—	—	—	—	服薬状況	—	○	○	○	○	血圧・脈拍数	○	○	○	○	○	脳波・心電図	○	—	—	○	○	CT 所見	○	—	—	—	—	長谷川式簡易 知能スケール	○	—	—	○	○	臨床検査	○	—	—	○	○	内分泌系検査	○	○	○	○	○	薬物血中濃度	—	○	○	○	○	副作用	—	随 時				概括安全度	—	○	○	○	○
評価項目	試験前	2 週後	4 週後	8 週後 (終了時)	中止時																																																																				
患者背景	○	—	—	—	—																																																																				
服薬状況	—	○	○	○	○																																																																				
血圧・脈拍数	○	○	○	○	○																																																																				
脳波・心電図	○	—	—	○	○																																																																				
CT 所見	○	—	—	—	—																																																																				
長谷川式簡易 知能スケール	○	—	—	○	○																																																																				
臨床検査	○	—	—	○	○																																																																				
内分泌系検査	○	○	○	○	○																																																																				
薬物血中濃度	—	○	○	○	○																																																																				
副作用	—	随 時																																																																							
概括安全度	—	○	○	○	○																																																																				
評価方法（項目） および評価基準	(1)内分泌検査，薬物血中濃度：服薬3～4 時間後に採血する。 (2)概括安全度 副作用，臨床検査成績などを考慮して判定する。 1：全く安全，2：少し副作用がみられたが継続投与可能 3：少し副作用がみられたが治療により継続投与可能 4：副作用により投薬中止																																																																								
治験総括医師																																																																									
代表施設名 および施設数	他 1 施設																																																																								
治験期間	1990 年 10 月～11 月																																																																								

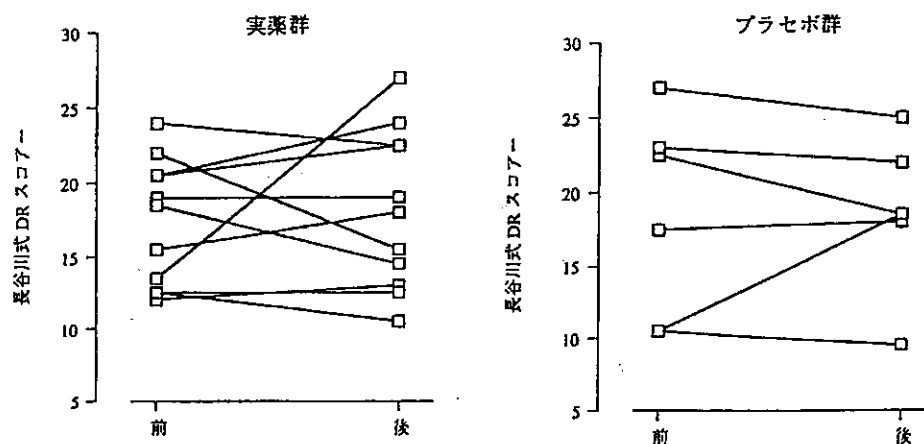
1) 患者背景

脳血管障害を主とする高齢症患者 20 例を対象とした。12 例をタルチレリン水和物群（以下，実薬群），8 例をプラセボ群とし，試験前に長谷川式簡易知的精神機能評価法を用いて DR スコアを算出し，早朝空腹時の採血にて臨床検査及び内分泌検査を施行した。

実薬群は，女性 8 例，男性 4 例，年齢は 6□～8□歳（ 77.3 ± 5.1 歳），DR スコアは 12.0～24.0（ 17.8 ± 4.3 ），プラセボ群は女性 5 例，男性 3 例，6□～8□歳（ 75.0 ± 6.41 歳），DR スコア 10.5～27.0（ 17.5 ± 8.8 ）であった。なお，有効性の集計では，実薬群で甲状腺の潜在性機能低下症（TSH 上昇： $13.07 \mu\text{U/ml}$ ）を認めた 1 例，プラセボ群で慢性甲状腺炎がみられた 1 例および低 T_3 ， T_4 を認めた 1 例の計 3 症例を除いた。また，投与前のホルモン検査が未実施であった実薬群の 1 例は内分泌におよぼす影響の集計から除いた。

2) 有効性

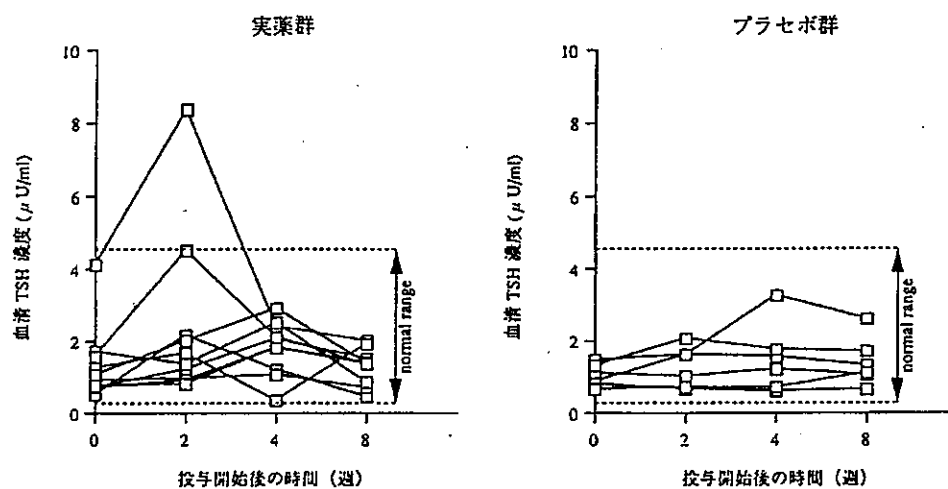
図トー21 に，両群における試験前後の DR スコアの変動を示す。実薬群では 11 例中 5 例に DR スコアの上昇，4 例に低下傾向がみられた。プラセボ群では，2 例が上昇，4 例が低下した。また，実薬群で DR スコアが上昇した 5 症例のうち 3 例では行動性の改善（言語の明瞭化，徘徊の減少，意欲の増加，歩行の改善）がみられた。



図ト-21 タルチレリン水和物投与前後の長谷川式簡易知能スケール検査結果

3) 内分泌におよぼす影響

図ト-22 に、両群における血清 TSH 濃度の経時的変動を示す。実薬群は、10 例すべてでタルチレリン水和物投与後に血清 TSH 濃度の上昇がみられ、前値からの変化量は $0.12 \sim 4.22 \mu\text{U/ml}$ ($1.57 \pm 1.21 \mu\text{U/ml}$) であった。しかしながら、プラセボ群においてもかなりの変動がみられ、変動幅のみからは薬剤の効果を確定できなかった。この傾向は、PRL についても同様であった。

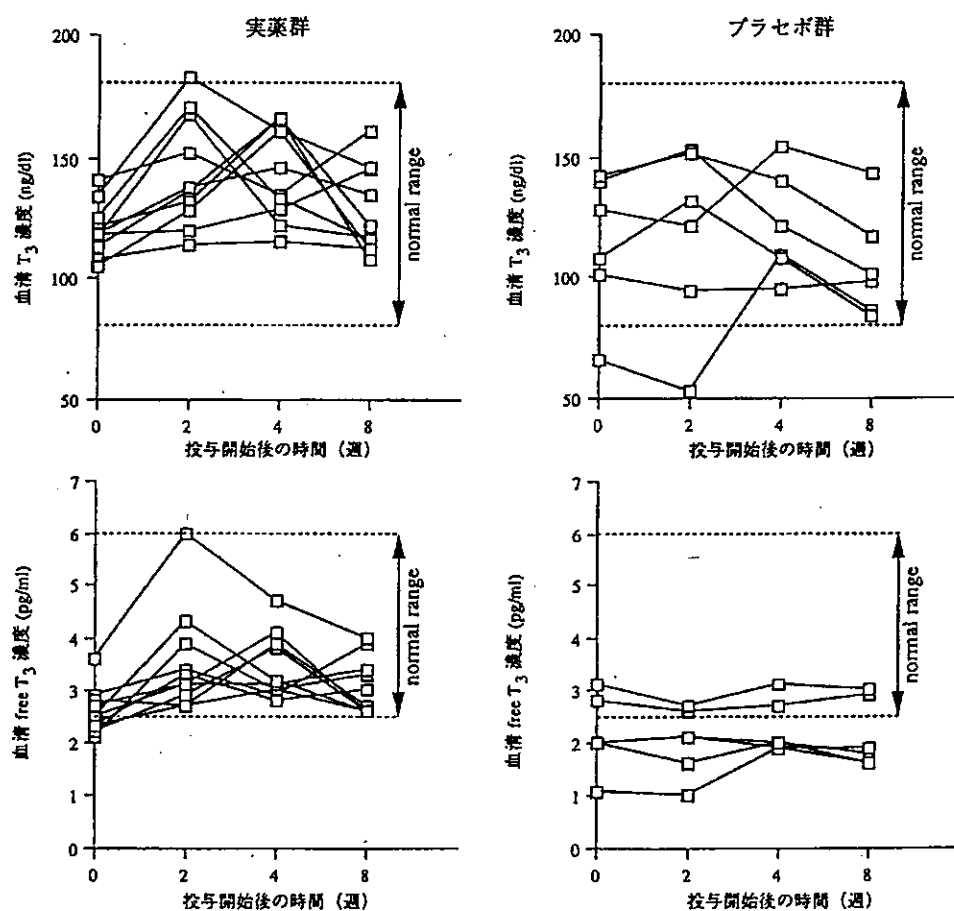


図ト-22 タルチレリン水和物投与前後の血清 TSH 濃度

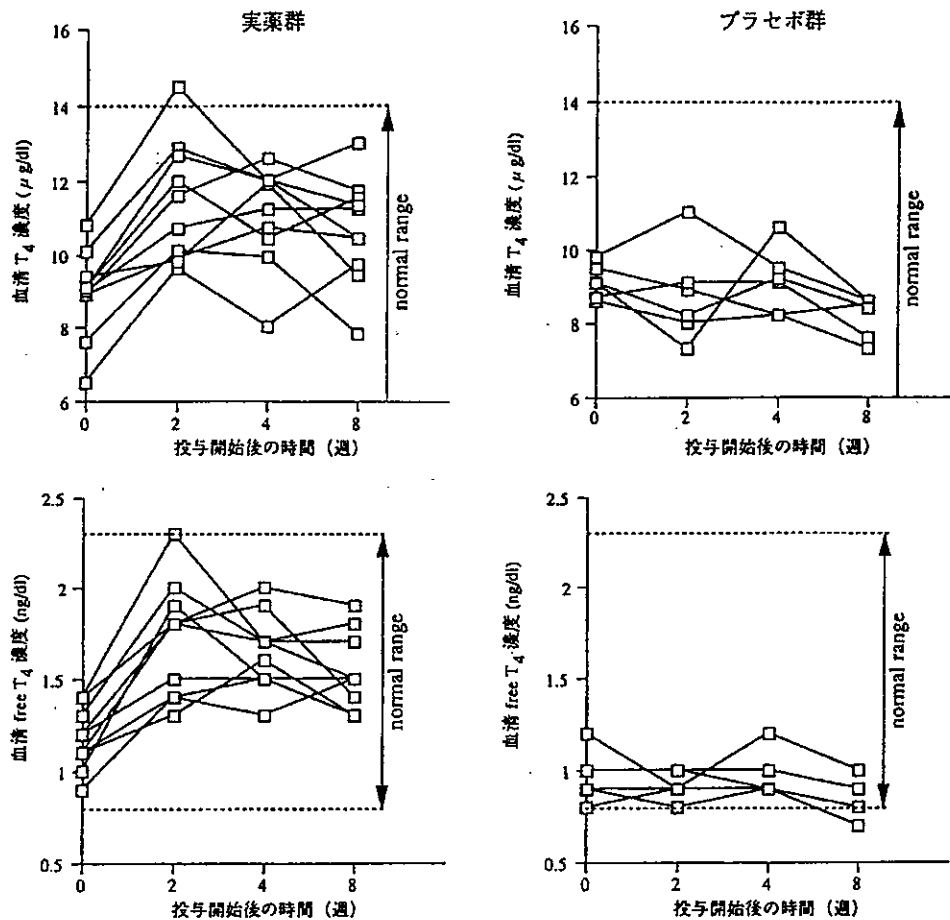
図ト-23, 24 に T_3 および free T_3 , T_4 および free T_4 の経時的変動を示す。実薬群ではこれらのいずれにおいても著明な上昇がみられたが、プラセボ群には一定した傾向は認められず、両群間の差異は明らかであった。

また、タルチレリン水和物投与による甲状腺ホルモン濃度変化と長谷川式簡易知能スケール結果との相関性は明かでなかった。

一方、タルチレリン水和物投与による血中カテコラミンの変動には、一定の傾向はみられなかった。



図ト-23 タルチレリン水和物投与前後の血清中 T_3 , free T_3 濃度



図トー24 タルチレリン水和物投与前後の血清中 T₄, free T₄ 濃度

4) 安全性

実薬群の 1 例に、投与期間中血小板数の上昇が認められたが、薬剤との関連性は否定された。その他、試験期間中特に副作用はみられなかった。

以上の結果より、タルチレリン水和物投与により TSH および甲状腺ホルモンの上昇が認められたが、それらはほぼ正常範囲内のものであった。また、11 例中 5 例で知的精神機能の改善がみられ、そのうち 3 例で行動性の改善が確認されたが、甲状腺機能の変動と精神機能の変動に相関性はみられなかった。したがって、タルチレリン水和物による痴呆症の改善作用は、TSH の分泌刺激を介した甲状腺機能の亢進のみで説明することはできず、タルチレリン水和物は中枢作用を介して高齢者の知的精神機能や行動性の改善をもたらしたと推論された。

(6)内分泌におよぼす影響3 (他1施設; 2.5mg×2/日, 5mg×1/日の検討)

1990年(平成2年)1月から10月にかけて, 他1施設において各種脳血管障害患者を対象にタルチレリン水和物投与時の血清中ホルモン濃度について検討した. 試験方法を表ト-113に示す.

表ト-113 内分泌におよぼす影響3 (2.5mg×2/日, 5mg×1/日投与) の試験方法

項 目	内 容
試験の目的	各種脳血管障害患者を対象として, タルチレリン水和物 2.5mg 錠の1回1錠, 1日2回投与, または 5mg 錠の1回1錠, 1日1回投与時の安全性, 有効性およびホルモン血中濃度について検討した.
試験の種類	オープン試験
対象疾患	(1)対象疾患 ①脳血管障害 (脳梗塞, 脳出血など) ②遷延性意識障害 ③パーキンソン病 ④うつ病 ⑤マヒ性疾患 ⑥その他脳障害 (2)選択基準 ①年齢: 小児および85歳以上の高齢者を除く ②性別および入院・外来: 不問 (3)除外基準 ①重篤な甲状腺疾患, 心疾患, 腎疾患, 肝疾患などの合併症を有するもの ②妊婦, 授乳婦または妊娠している可能性のあるもの ③その他, 治験成績に影響をおよぼす可能性のある要因を有するもの
目標症例数	10例
使用薬剤	タルチレリン水和物 2.5mg 錠, 5mg 錠
用法・用量	2.5mg 錠の1回1錠, 1日2回経口投与または 5mg 錠の1回1錠, 1日1回経口投与
併用療法	(1)併用禁止薬: 下垂体-甲状腺系に影響をおよぼすと考えられる薬剤を投与している患者は, 調査対象としない. ただし, 調査対象に加える場合は, 試験開始前少なくとも2週間前に投与を中止する. (2)併用注意薬: 試験期間を通じ試験薬の効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤は原則として併用しない. ただし, 試験開始4週間前から投与しており, やむを得ず継続投与する場合は試験期間中その種類および用法・用量を変更せず使用する. ①末梢および脳血管拡張薬, 脳代謝賦活薬, 血小板凝集抑制薬 ②その他の薬剤: 降圧薬, 抗うつ薬, 精神安定薬, 抗パーキンソン薬など (3)リハビリテーション: 試験開始前から実施していたリハビリテーションはそのまま継続し, 試験期間中はプログラムを変更しない.
投与期間	4~8週間投与
検査・観察項目	患者背景, 症状 (精神症候, 自覚症状, 神経症候, 日常生活動作) 重症度および改善度, 内分泌系検査 (H-TSH, T ₃ , T ₄ , PRL, GH), 血中薬物濃度, 長谷川式簡易知能スケール, 血圧, 脈拍数, 眼底検査, CT検査, 脳波検査, 心電図, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査), 副作用, 全般重症度, 全般改善度, 概括安全度, 有用度

検査・観察時期		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>投与前</th> <th>2週毎</th> <th>中止時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">患者背景</td> <td>○</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="2">症状重症度</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td colspan="2">症状改善度</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td colspan="2">内分泌系検査</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td colspan="2">血中薬物濃度</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td colspan="2">長谷川式簡易知能スケール</td> <td>○</td> <td>◎</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td colspan="2">血圧</td> <td>○</td> <td>◎</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td colspan="2">脈拍数</td> <td>○</td> <td>◎</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td colspan="2">眼底検査</td> <td>(○)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="2">CT検査</td> <td>○</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="2">脳波検査</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td colspan="2">心電図</td> <td>○</td> <td>◎</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td colspan="2">臨床検査</td> <td>○</td> <td>◎</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td colspan="2">副作用</td> <td>—</td> <td colspan="2">随 時</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">判定</td> <td>全般重症度</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>全般改善度</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>概括安全度</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>有用度</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table>						投与前	2週毎	中止時	患者背景		○	—	—	症状重症度		○	○	○	症状改善度		—	○	○	内分泌系検査		○	○	○	血中薬物濃度		○	○	○	長谷川式簡易知能スケール		○	◎	○	血圧		○	◎	○	脈拍数		○	◎	○	眼底検査		(○)	—	—	CT検査		○	—	—	脳波検査		○	○	○	心電図		○	◎	○	臨床検査		○	◎	○	副作用		—	随 時		判定	全般重症度	○	○	○	全般改善度	—	○	○	概括安全度	—	○	○	有用度	—	○	○
		投与前	2週毎	中止時																																																																																													
患者背景		○	—	—																																																																																													
症状重症度		○	○	○																																																																																													
症状改善度		—	○	○																																																																																													
内分泌系検査		○	○	○																																																																																													
血中薬物濃度		○	○	○																																																																																													
長谷川式簡易知能スケール		○	◎	○																																																																																													
血圧		○	◎	○																																																																																													
脈拍数		○	◎	○																																																																																													
眼底検査		(○)	—	—																																																																																													
CT検査		○	—	—																																																																																													
脳波検査		○	○	○																																																																																													
心電図		○	◎	○																																																																																													
臨床検査		○	◎	○																																																																																													
副作用		—	随 時																																																																																														
判定	全般重症度	○	○	○																																																																																													
	全般改善度	—	○	○																																																																																													
	概括安全度	—	○	○																																																																																													
	有用度	—	○	○																																																																																													
		◎：終了時のみ実施， (○)，(◎)：可能ならば実施																																																																																															
評価方法（項目）および評価基準		(1)症状別（症状群別概括）重症度 0：症状なし，1：わずかに症状あり，2：軽度，3：中等度，4：高度 (2)症状別（症状群別概括）改善度 1：著明改善，2：改善，3：軽度改善，4：不変，5：悪化 ×：試験期間を通じて症状なし (3)全般重症度 0：症状なし，1：わずかに症状あり，2：軽度，3：中等度，4：高度 (4)全般改善度 1：著明改善，2：中等度改善，3：軽度改善，4：不変，5：悪化 (5)概括安全度 副作用，臨床検査成績などを考慮して判定する。 1：全く安全，2：少し副作用がみられたが継続投与可能 3：少し副作用がみられたが治療により継続投与可能 4：副作用により投薬中止 (6)有用度 全般改善度と概括安全度とを総合して判定する。 1：極めて有用，2：有用，3：やや有用，4：どちらとも言えない 5：好ましくない (7)内分泌系検査，血漿中薬物濃度：服薬4時間後位に採血する																																																																																															
治験総括医師																																																																																																	
代表施設名および施設数		他1施設																																																																																															
治験期間		1990年1月～10月																																																																																															

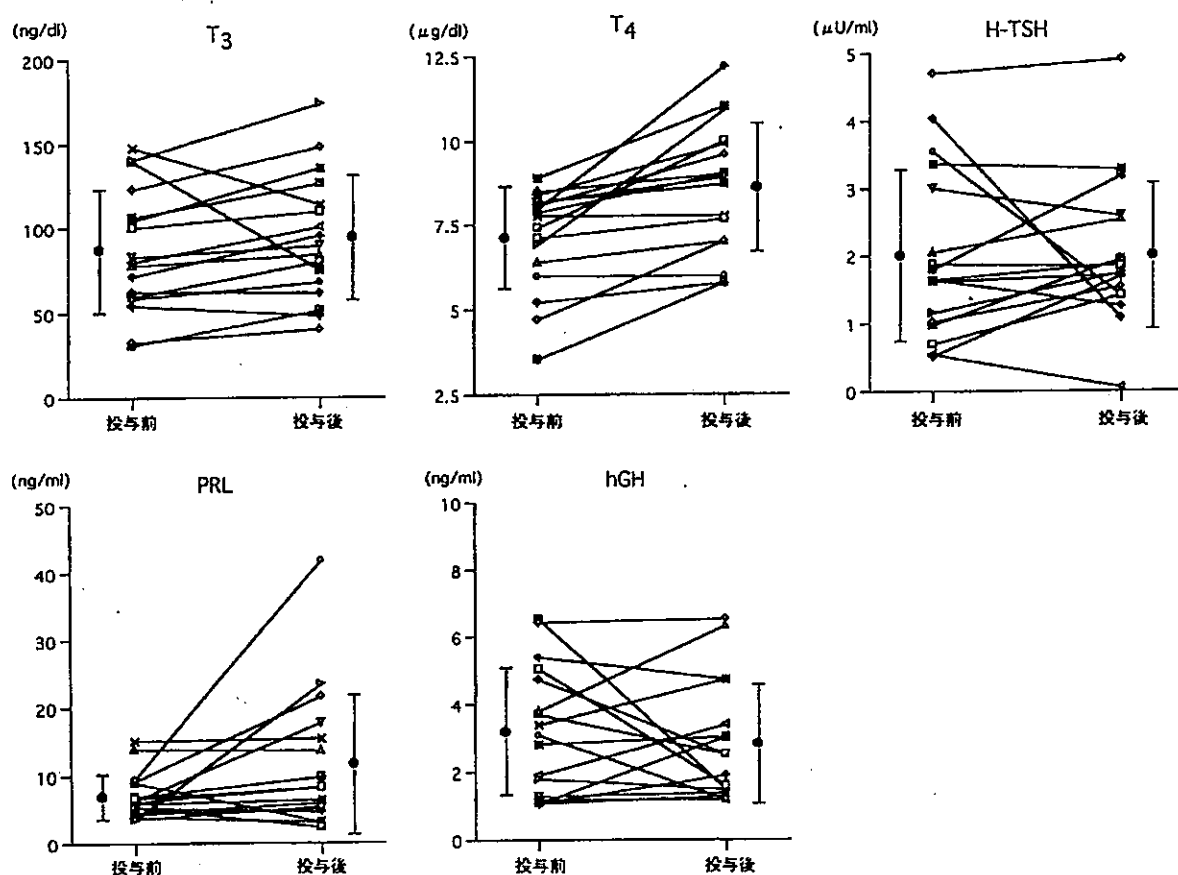
1) 患者背景

脳血管性痴呆患者 21 例を対象とした。年齢は 5□～8□歳（75.1±8.8 歳）であった。性

は男 10 例，女 11 例，罹病期間は 12 ヶ月から 10 年 (45.0 ± 32.1 ヶ月) であった。

2) 内分泌系検査成績

図ト-25 に血清 T_3 、 T_4 、H-TSH、PRL、GH のタルチレリン水和物投与前後の検査成績を示した。投与前に血清 TSH が高値を示し，潜在性甲状腺機能低下症の存在が疑われた 1 例は集計から除外した。血清 T_3 値は，精神症候に改善がみられた 2 例において投与後に増加する傾向 ($83 \rightarrow 89$ ， $59 \rightarrow 80 \text{ ng/mL}$) が認められたが，全体の投与前後の平均値では有意な変化は認められなかった。血清 T_4 値については，投与前に低値を示した 2 例で投与後正常化し，他の 13 例においても投与後に増加する傾向がみられた。長谷川式簡易知能スケールにて得点の上昇がみられた 2 例では，血清 T_4 値は T_3 値と同様に増加が認められた。全体についてみると，投与前後の平均値の間に推計学的な有意差が認められた。血清 PRL 値においては投与後 5 例に高値がみられ，上昇傾向にはあったが，投与前後で有意な差は認められなかった。血清 TSH、GH については明らかな変化を認めなかった。



図ト-25 タルチレリン水和物投与前後における内分泌機能成績 (Mean $\pm$ S.E., n=17)
潜在性甲状腺機能低下症が疑われた 1 例を集計より除外した

3) 有効性

対象 21 例中 19 例では投与前後で明らかな変化は認められなかったが、21 例中 2 例では、1 例で記憶力、記銘力障害、計算力低下、失見当識および自覚症状の軽度改善、他の 1 例で自発性の低下、表情の乏しさ、抑うつ気分、記憶力、記銘力障害の軽度改善が認められた。

長谷川式簡易知能スケールでは、21 例中 5 例で改善、1 例で悪化が認められた。改善例 5 例中 3 例および悪化例 1 例では再現性や日差変動を考慮すると有意な変化とは判定できなかったが（治療前後の得点差 1.5 点～5.5 点）、精神症候に軽度の改善を認めた 2 例では、それぞれ 7.0 点、9.5 点スコアが増加した。全症例を通じての得点では、投与前後で有意な変化を示さなかった。

4) 安全性

血圧、脈拍数および心電図所見において投与前後で有意な変化は認めなかった。また、有害な随伴症状の発現は特に認めず、赤血球数の低下（1 件）、血色素量の低下（2 件）、ヘマトクリットの低下（1 件）、血小板数の増加（1 件）、GOT の上昇（1 件）、総蛋白の低下（1 件）がみられたが、いずれも本薬に起因するものではなかった。

以上の結果より、脳血管性痴呆患者にタルチレリン水和物 1 日 5mg を 4 週間から 8 週間経口投与することにより、21 例中 2 例で精神症候が軽度改善した。また、内分泌への影響では、治療期に血清 T_4 は有意に上昇し、血清 PRL は軽度上昇する傾向を示したが、血清中 T_3 、H-TSH、GH には明らかな変化を認めなかった。したがって、タルチレリン水和物は脳機能改善作用を有し、安全性の面からも臨床上問題となるような副作用を有しないと結論された。

(7) 内分泌におよぼす影響⁴⁾

5mg×1回/日)¹⁻²⁸⁾

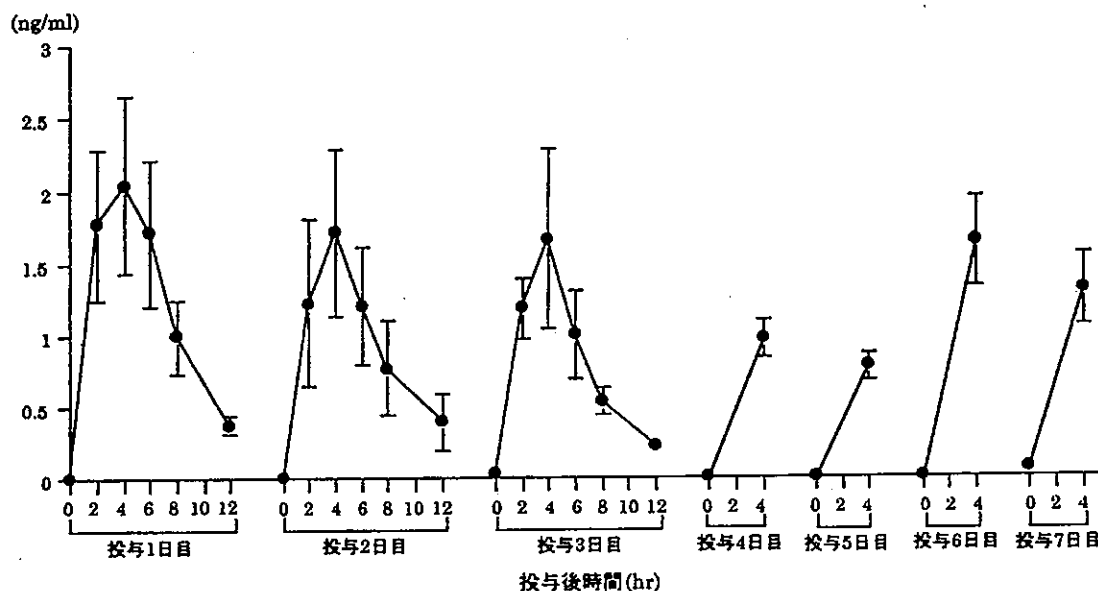
1989年(平成元年)12月から1991年(平成3年)4月にかけて、実施
した第II相オープン試験¹⁻¹⁹⁾16症例の内、7症例について、タルチレリン水和物投
与が脊髄小脳変性症患者の内分泌機能におよぼす影響を検討した。

1) 試験方法

タルチレリン水和物 1回 5mg, 1日1回(朝食後)経口投与し、血漿中タルチレリン水和物濃度および血清中ホルモン濃度(TSH, T₃, T₄, PRL, GH)を測定するため、投与1~3日目は投与前, 投与後2, 4, 6, 8, 12時間, 投与4~7日目は投与前および投与後4時間に採血を行った。

2) 血漿中タルチレリン水和物濃度と血清中ホルモン濃度測定結果

1週間連続投与時の血漿中タルチレリン水和物濃度推移を図ト-26に示す。血漿中タルチレリン水和物濃度は投与後4時間を頂値として、1週間連続測定した血漿中濃度はほぼ安定した推移を示した。

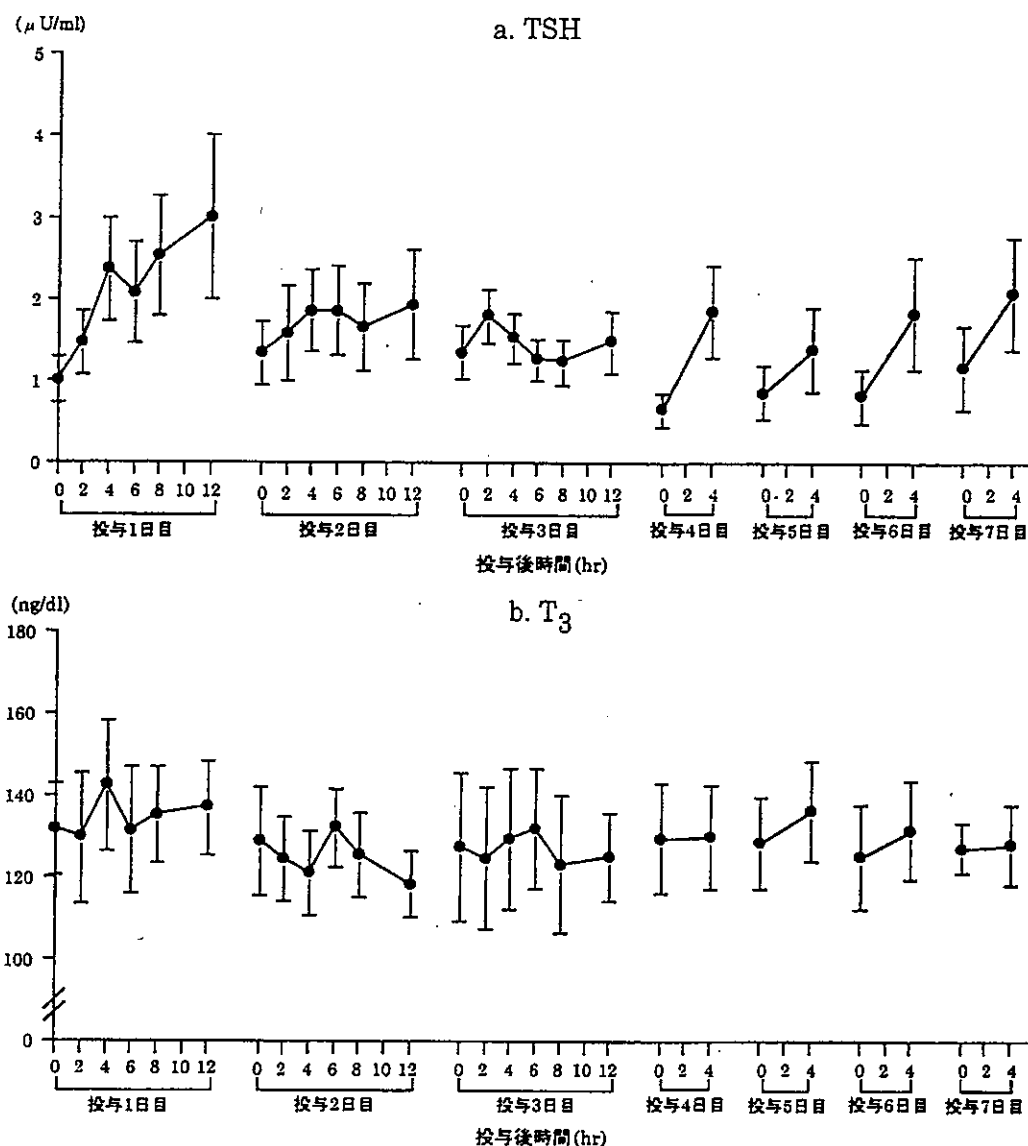


図ト-26 タルチレリン水和物投与後の血漿中タルチレリン水和物濃度
(Mean±S.E.,n=4-7)

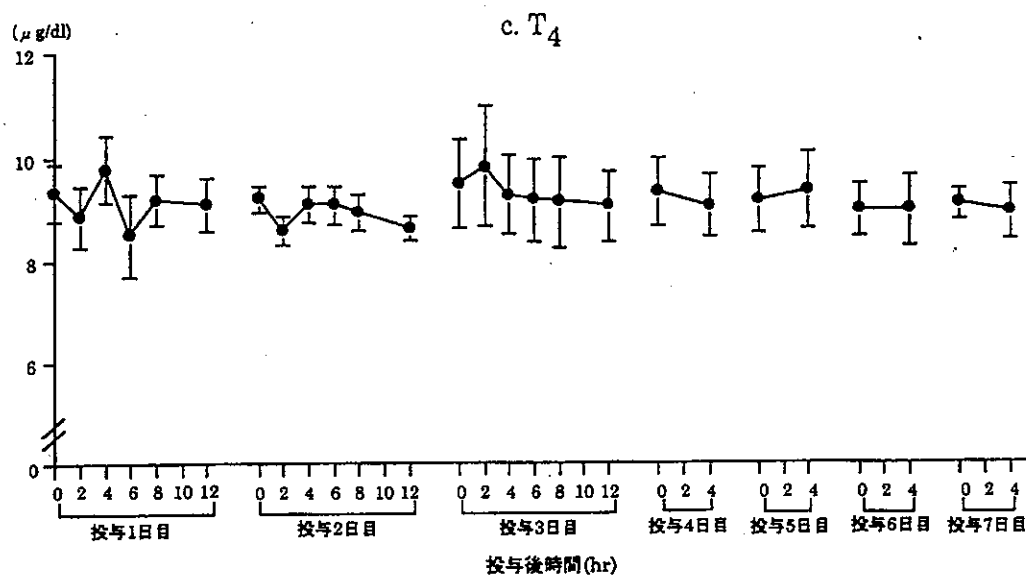
タルチレリン水和物投与後の血清中TSH濃度推移を図ト-27に示す。投与1日目の血清TSH濃度の日内変動では、投与後4時間で有意な上昇を認め、投与後12時間までその作用は持続した。

また、日間変動として各投与日の投与前値と投与後4時間値との変化量(Δ)を、投与1日目を基準として検討した。表ト-114に示すように、投与3日目で変化量の低下を見るも

の、統計学的に有意な日間の変化は認めなかった。図ト-28 に示すように、投与後 4 時間の血漿中タルチレリン水和物濃度は個人差が大きい、血清 TSH 変化量との相関では投与 1, 5 日目で統計的に有意な相関関係が見られ、その他の投与日についても相関傾向が認められた。なお、投与 7 日目までのタルチレリン水和物投与に対する血清 TSH の反応には、いわゆる下垂体における TRH 受容体の脱感作を示唆する変化は認められなかった。



図ト-27 タルチレリン水和物投与後の血清ホルモン濃度の推移 (その 1)
(Mean $\pm$ S.E., n=5-7)

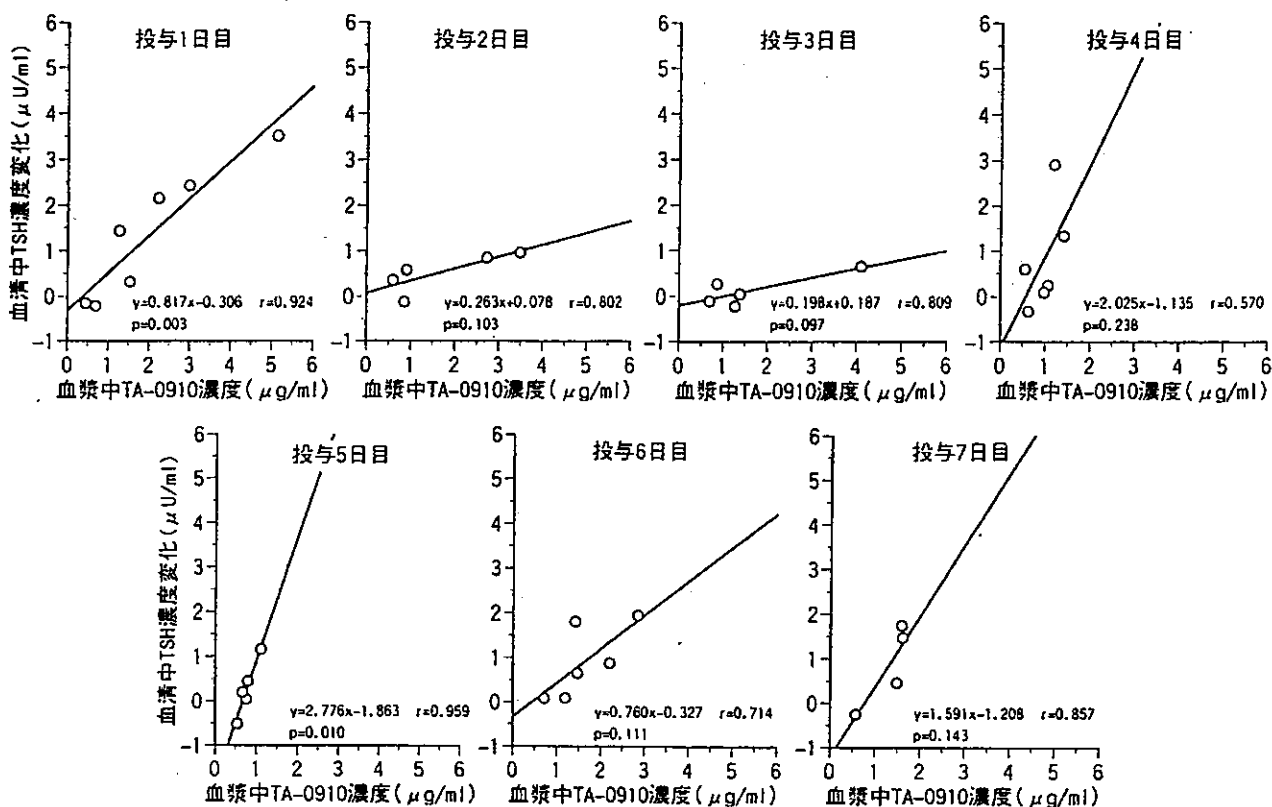


図ト-27 タルチレリン水和物投与後の血清ホルモン濃度の推移 (その2)
(Mean $\pm$ S.E., n=5-7)

表ト-114 タルチレリン水和物投与後の各投与日における血清ホルモン値の変化量

投与日	Δ TSH	Δ T ₃	Δ T ₄	Δ PRL	Δ GH
1	1.36 $\pm$ 0.54	10.6 $\pm$ 6.7	0.44 $\pm$ 0.22	2.51 $\pm$ 1.35	-0.13 $\pm$ 0.30
2	0.53 $\pm$ 0.19	-7.6 $\pm$ 4.3	-0.10 $\pm$ 0.19	3.02 $\pm$ 0.86	-1.56 $\pm$ 1.04
3	0.19 $\pm$ 0.13	1.8 $\pm$ 11.0	-0.23 $\pm$ 0.34	0.07 $\pm$ 0.52	-1.02 $\pm$ 0.69
4	1.21 $\pm$ 0.56	0.6 $\pm$ 4.9	-0.27 $\pm$ 0.24	2.19 $\pm$ 1.52	-0.37 $\pm$ 0.44
5	0.53 $\pm$ 0.34	7.7 $\pm$ 4.9	0.18 $\pm$ 0.17	2.07 $\pm$ 0.36	0.25 $\pm$ 0.66
6	0.92 $\pm$ 0.33	9.5 $\pm$ 8.7	0.02 $\pm$ 0.23	3.60 $\pm$ 0.95	-1.03 $\pm$ 0.70
7	0.91 $\pm$ 0.36	0.8 $\pm$ 6.0	-0.14 $\pm$ 0.31	1.76 $\pm$ 0.56	-1.12 $\pm$ 0.70

Δ : 各投与日の0時間値を基準とした投与後4時間値の変化量(Mean $\pm$ S.E., n=5-7)



図ト-28 タルチレリン水和物投与後4時間の血漿中タルチレリン水和物濃度と血清 TSH 濃度変化の相関関係 (Mean±S.E., n=4-7)

血清 T_3 , T_4 , PRL, GH についても TSH と同様な解析を行った結果, PRL は TSH と同様に投与後4時間を頂値とする日内変動を認めたが, 日間変動では統計学的に有意な変化はなかった. 一方, 血清 T_3 , T_4 は内因性 TSH の上昇にもかかわらず, 日内, 日間変動のいずれも認めなかった. 血清 GH も T_3 , T_4 と同様に有意な増減は認めなかった (表ト-114, 図ト-27).

以上の結果より, タルチレリン水和物の7日間連続投与により各種ホルモンの日間変動はみられず, TRH に対する下垂体 TRH 受容体の脱感作の発現を示唆する所見も認められなかった.

(8)参考資料(脳波におよぼす影響)

1994年(平成6年)1月より1995年(平成6年)6月にかけて, 自発性の低下, 抑うつ状態, 遷延性意識障害を有す脳血管障害(脳梗塞, 脳出血)患者12例(平均年齢70.8歳)を対象として, タルチレリン水和物の脳波および上記症状におよぼす影響を検討した。

その結果, mini mental state (MMS) は, 投与前3~23点(平均16.4点), 投与後12~30点(平均24.3点)であり, 5mg×2投与群, 10mg×2投与群とも全症例で改善を認め, 投与終了後のMMSの上昇は有意であった($p<0.001$)。

また, 各症例ごとのローレンツパラメータ(S1, S2)について, S1に関しては投与前後において一定の傾向を認めず, 統計学的に有意な変化は認められなかったが, S2は投与前に比べて投与後すべての電極部位で有意な上昇が認められた($p<0.01\sim0.001$)。

試験期間中, 副作用, 合併症および偶発症は認められなかった。10mg1日2回の投与群の1例において薬剤との関連性が不明な中性脂肪の上昇がみられた。その他に中性脂肪の上昇(1例), 血糖の上昇(1例)がみられたが, ともに薬剤との関連性は否定された。一方, 血清ホルモン検査ではTSHあるいは T_4 に投与後低値が認められたが, いずれも正常値範囲を僅かに逸脱したのみであり特に問題があるとは考えられなかった。

以上の結果より, タルチレリン水和物は脳血管障害に対し優れた効果を有することが示された。また, ローレンツパラメーターS2の有意な上昇が認められたことから, その作用機作は皮質下機能を広範囲に賦活することによるものと推定された。

Ⅱ. 臨床試験のまとめ

1. 有効性のまとめ

患者背景因子別全般改善度については、第Ⅱ相試験（オープン試験： ）は本薬の脊髄小脳変性症改善効果を検討した試験であり、一方、第Ⅲ相試験（二重盲検試験）は脊髄小脳変性症悪化抑制効果を中心に検討した試験であるため合算はせず、第Ⅱ相試験については資料 252～254 頁の表トー26 に、第Ⅲ相試験については資料 327～331 頁の表トー85, 86, 87 に示した。

2. 安全性のまとめ

(1) 副作用発現頻度

試験別・副作用の種類および発現頻度を表ト-115 に、また背景因子別・副作用の種類および発現頻度を表ト-116 に示した。

安全性の評価は、第Ⅱ相試験 202 例、第Ⅲ相試験 199 例、臨床薬理試験 80 例の合計 481 例に実施された。副作用の内容は、めまい・ふらつき 5 件、頭痛 4 件などの精神・神経系の副作用 15 件 (3.1%)、悪心 11 件、食欲不振 9 件、胃部不快感 6 件などの消化器系の副作用 36 件 (7.5%)、心房性期外収縮 2 件、動悸 2 件などの循環器系の副作用 7 件 (1.5%)、発疹 4 件などの過敏症状 6 件 (1.2%)、その他の副作用 4 件 (0.8%) であった。

背景因子別・副作用の種類別発現頻度は脊髄小脳変性症の患者 425 例を対象に示した。特定の傾向を示すこともなく、試験薬剤の投与を中止しなければならなかった中止例は 425 例中 15 例 (3.5%) であった。

また、参考資料として「その他疾患」を対象とした臨床試験 213 例についても同表ト-115 にその結果を示した。

(2) 臨床検査値異常

臨床検査値の実施状況として、表ト-117 に各検査項目ごとに投与前後で実施されている症例数（投与後のみの実施であっても有意な異常変動ありと判定されたものも含む）を示した。これらの症例のうち、表ト-118 に薬剤との関連性が否定できなかった臨床検査値異常変動発現例を各項目ごとに例数、件数、発現頻度（異常変動発現件数を臨床検査値評価対象例数で除したもの）で示した。

また、投与前後で臨床検査を実施した症例のうち、投与後の実施が投与終了±14 日以内である症例の臨床検査値解析結果を表ト-119 に示した。

なお、（臨床薬理試験）は（第Ⅱ相試験）の一部抜粋したものであり、
に含まれるものであるため、表ト-115、117、118 における臨床薬理試験の集計対象は として。

表ト-115 試験別・副作用の種類別発現頻度一覧表

資料番号						合 計			
試験の区分		第Ⅱ相試験		第Ⅲ相試験		臨床薬理試験		その他疾患	
代表施設及び施設数		他20施設		他88施設		他11施設		122施設	
安全性評価対象例数		202		199		80		481	
異常症状発現例数		20		28		4		52	
異常症状発現件数		22		41		5		68	
異常症状の種類 (%)		発現 件数	発現件数/ 安全性 評価対象 例数 (%)	発現 件数	発現件数/ 安全性 評価対象 例数 (%)	発現 件数	発現件数/ 安全性 評価対象 例数 (%)	発現 件数	発現件数/ 安全性 評価対象 例数 (%)
精神・ 神経系	興奮							2	0.9%
	頭がボーとする			1	0.5%		1	0.2%	
	夜間譫妄							1	0.5%
	眠気			1	0.5%		1	0.2%	
	めまい・ふらつき*			5	2.5%		5	1.0%	1
	振戦の増悪			1	0.5%		1	0.2%	
	ロレツが回らぬ			1	0.5%		1	0.2%	
	痙攣**			1	0.5%		1	0.2%	1
	頭痛	2	1.0%	2	1.0%		4	0.8%	
	浮遊感	1	0.5%				1	0.2%	
小計		3	1.5%	12	6.0%		15	3.1%	5
消化器系	悪心	7	3.5%	3	1.5%	1	1.3%	11	2.3%
	嘔吐								1
	下痢	1	0.5%	2	1.0%		3	0.6%	
	咽がつまる感じ			1	0.5%		1	0.2%	
	喉のヒリヒリ感			1	0.5%		1	0.2%	
	胃部不快感	4	2.0%	2	1.0%		6	1.2%	1
	食欲不振	4	2.0%	5	2.5%		9	1.9%	
	腹痛	1	0.5%	1	0.5%		2	0.4%	
	便秘			1	0.5%		1	0.2%	
	口渇					2	2.5%	2	0.4%
腹部膨満感									1
小計		17	8.4%	16	8.0%	3	3.8%	36	7.5%
循環器系	血圧・脈拍数の変動***)			2	1.0%		2	0.4%	
	動悸			2	1.0%		2	0.4%	
	心房性期外収縮			2	1.0%		2	0.4%	
	胸痛			1	0.5%		1	0.2%	
	熱感								1
小計				7	3.5%		7	1.5%	1
過敏症状	発疹	1	0.5%	2	1.0%	1	1.3%	4	0.8%
	光線過敏			1	0.5%		1	0.2%	
	湿疹			1	0.5%		1	0.2%	
	小計	1	0.5%	4		1	1.3%	6	1.2%
その他	後頸部・後頭部の拍動感	1	0.5%				1	0.2%	
	TSH高値			1	0.5%		1	0.2%	
	腰痛					1	1.3%	1	0.2%
	女性化乳房								1
	発汗増多			1	0.5%		1	0.2%	
	漏尿排尿コントロール低下								1
小計		1	0.5%	2	1.0%	1	1.3%	4	0.8%
合計		22	10.9%	41	20.6%	5	6.3%	68	14.1%
								14	6.6%

*) : ふらつき, めまい, ふらふら感, 足に力が入らぬ, **) : てんかん様発作含む ***) : 血圧上昇, 頻脈の増悪

表ト-116 背景因子別・副作用の種類別発現頻度一覧表

背景因子	要因	評価対象例数	異常症状発現				中止		異常症状の種類・件数									
			精神・神経系		その他				頭がボーとする 件数 中止例	眠気 件数 中止例	めまい・ふらつき 件数 中止例	振戦の増悪 件数 中止例	ロレッツが回らぬ 件数 中止例					
			例数	率(%)	件数	率(%)	例数	率(%)										
診断名	脊髄小脳変性症	425	50	11.8	66	15.5	11	2.6	1	1	1	5	2	1	1	1		
	オリブ橋小脳萎縮症	181	11	6.1	14	7.7	2	1.1	1									
	晩発性小脳皮質萎縮症	68	15	22.1	21	30.9	4	5.9				1						
	Holmes型遺伝性運動失調症	57	8	14.0	13	22.8	1	1.8		1	1	2	1		1	1		
	Menzel型遺伝性運動失調症	52	9	17.3	9	17.3	2	3.8				1	1					
	Joseph病	31	4	12.9	6	19.4	2	6.5				1						
	Shy-Drager症候群	5	1	20.0	1	20.0	0											
	DRPLA	4	1	25.0	1	25.0	0						1					
	Friedreich運動失調症	3	0		0		0											
	その他	20	0		0		0											
	不詳	4	1	25.0	1	25.0	0											
性別	男	235	26	11.1	33	14.0	2	0.9				2						
	女	190	24	12.6	33	17.4	9	4.7	1	1	1	3	2	1	1	1		
年齢	19	1	0		0		0											
	20～29	9	1	11.1	1	11.1	0											
	30～39	28	2	7.1	2	7.1	0						1					
	40～49	87	10	11.5	12	13.8	3	3.4				2	1					
	50～59	133	14	10.5	19	14.3	3	2.3										
	60～69	123	14	11.4	20	16.3	2	1.6				1						
	70～79	42	9	21.4	12	28.6	3	7.1	1	1	1	2	1		1	1		
	80～89	2	0		0		0											
	65歳未満	329	36	10.9	48	14.6	7	2.1				3	1	1				
	65歳以上	96	14	14.6	18	18.8	4	4.2	1	1	1	2	1		1	1		
前治療の有無	無	237	25	10.5	36	15.2	5	2.1	1	1	1	2	1	1	1	1		
	有	182	24	13.2	29	15.9	5	2.7				3	1					
	効果：有効	14	4	28.6	5	35.7	1	7.1										
	効果：やや有効	77	4	5.2	7	9.1	1	1.3				1						
	効果：無効	76	13	17.1	14	18.4	2	2.6				2	1					
	効果：不明	15	3	20.0	3	20.0	1	6.7										
	不明	6	1	16.7	1	16.7	1	16.7										
重症度	軽度	19	2	10.5	3	15.8	0											
	軽度	138	19	13.8	25	18.1	4	2.9	1			1	1	1				
	中等度	226	24	10.6	31	13.7	5	2.2				2						
	重度	41	4	9.8	6	14.6	2	4.9		1	1	2	1		1	1		
	極度	1	1	100.0	1	100.0	0											
罹病期間	1年未満	10	1	10.0	1	10.0	0		1									
	3年未満	101	8	7.9	11	10.9	1	1.0				2						
	5年未満	74	9	12.2	12	16.2	0											
	10年未満	134	12	9.0	14	10.4	4	3.0				2	1					
	10年以上	106	20	18.9	28	26.4	6	5.7		1	1	1	1	1	1	1		
合併症の有無	有	181	27	14.9	35	19.3	9	5.0	1	1	1	5	2		1	1		
	無	244	23	9.4	31	12.7	2	0.8						1				
併用薬の有無	有	300	39	13.0	54	18.0	10	3.3	1	1	1	5	2	1	1	1		
	無	125	11	8.8	12	9.6	1	0.8										
投与期間	2週未満	6	4	66.7	6	100.0	3	50.0		1	1	1	1		1	1		
	4週未満	62	8	12.9	9	14.5	1	1.6										
	8週未満	44	5	11.4	7	15.9	3	6.8										
	12週未満	55	4	7.3	5	9.1	1	1.8				1	1					
	12週以上	258	29	11.2	39	15.1	3	1.2	1			3	1					
投与量	10mg×1回/日	14	0		0		0											
	5mg×2回/日	242	30	12.4	44	18.2	10	4.1		1	1	5	2	1	1	1		
	<10mg/日	56	8	14.3	9	16.1	0		1									
	>10mg/日	113	12	10.6	13	11.5	1	0.9										

[illegible]

表ト-117 臨床検査値実施状況一覧表

資料番号					合 計			
試験の区分		第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験	臨床薬理試験		その他疾患		
代表施設及び施設数		他20施設	他88施設	他11施設	122施設	他33施設		
臨床検査値評価対象例数		180	197	76	453	206		
臨床検査項目								
血液学検査	赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)		178	193	71	442	199	
	血色素量(g/dl)		178	193	71	442	200	
	ヘマトクリット(%)		178	193	71	442	200	
	白血球数(/mm ³)		178	193	71	442	201	
	血小板数(×10 ⁴ /mm ³)		177	193	59	429	196	
血液生化学的検査	GOT (U)		178	197	75	450	205	
	GPT (U)		178	197	75	450	205	
	γ-GTP (U)		141	194	39	374	192	
	ALP (IU1)		7	28	0	35	1	
	ALP (IU2)		162	153	61	376	159	
	ALP (KA)		7	7	1	15	40	
	CK (U)		135	173	38	346	148	
	LDH (U)		177	192	74	443	200	
	総コレステロール(mg/dl)		176	195	72	443	200	
	HDL-コレステロール(mg/dl)		57	0	17	74	52	
	中性脂肪(mg/dl)		168	188	47	403	183	
	BUN (mg/dl)		177	196	67	440	203	
	クレアチニン(mg/dl)		177	194	69	440	200	
	尿酸(mg/dl)		45	0	0	45	9	
	総ビリルビン(mg/dl)		170	192	24	386	131	
	硫酸亜鉛混濁試験 (U)		57	0	0	57	52	
	総蛋白(g/dl)		174	193	46	413	198	
	アルブミン(g/dl)		0	182	19	201	0	
	アミラーゼ (U)		0	143	16	159	0	
	血糖(mg/dl)		140	171	46	357	170	
	ヘモグロビンA _{1c} (%)		2	0	0	2	11	
	血清電解質	Na (mEq/l)	177	192	51	420	202	
		K (mEq/l)	177	195	51	423	202	
		Cl (mEq/l)	177	192	50	419	202	
	尿検査	尿蛋白 (定性)		158	177	72	407	170
		尿糖 (定性)		159	177	72	408	170
		尿ウロビリノーゲン (定性)		159	0	53	212	170
尿沈渣 (正異)		131	0	52	183	86		

表ト-118 試験別臨床検査値異常変動一覧表

資料番号								合 計			
試験の区分		第Ⅱ相試験		第Ⅲ相試験		臨床薬理試験				その他疾患	
代表施設及び施設数		他20施設		他88施設		他11施設		122施設		他33施設	
臨床検査値評価対象例数		180		197		76		453		206	
臨床検査値異常変動発現例数		11		29		5		45		25	
臨床検査値異常変動発現件数		17		53		12		82		40	
臨床検査値異常変動の種類		異常 件数	異常件数 ／評価対 象例数(%)	異常 件数	異常件数 ／評価対 象例数(%)	異常 件数	異常件数 ／評価対 象例数(%)	異常 件数	異常件数 ／評価対 象例数(%)	異常 件数	異常件数 ／評価対 象例数(%)
血液学的検査	赤血球数↑			1	0.5%			1	0.2%		
	赤血球数↓									4	1.9%
	血色素量↓									4	1.9%
	ヘマトクリット↓									3	1.5%
	白血球数↑	1	0.6%					1	0.2%	1	0.5%
	白血球数↓									2	1.0%
	血小板数↓					1	1.3%	1	0.2%		
血生化学的検査	GOT↑	2	1.1%	5	2.5%	2	2.6%	9	2.0%	5	2.4%
	GPT↑	5	2.8%	10	5.1%	2	2.6%	17	3.8%	6	2.9%
	γ-GTP↑	2	1.1%	5	2.5%	1	1.3%	8	1.8%	2	1.0%
	ALP(U)↑			7	3.6%			7	1.5%	1	0.5%
	CK↑	1	0.6%	3	1.5%			4	0.9%	1	0.5%
	LDH↑	1	0.6%	3	1.5%			4	0.9%	2	1.0%
	総コレステロール↑			2	1.0%			2	0.4%		
	HDL-コレステロール↓	2	1.1%					2	0.4%	1	0.5%
	中性脂肪↑	1	0.6%	7	3.6%	2	2.6%	10	2.2%	1	0.5%
	中性脂肪↓			1	0.5%			1	0.2%		
	BUN↑			3	1.5%			3	0.7%	1	0.5%
	総ビリルビン↑			2	1.0%			2	0.4%	1	0.5%
	総蛋白↓	1	0.6%					1	0.2%		
	血糖↑			2	1.0%			2	0.4%	2	1.0%
	血糖↓			1	0.5%			1	0.2%		
	血清 電解質	K↑								1	0.5%
		K↓								1	0.5%
		Cl↑				1	1.3%	2	0.4%		
尿検査	尿蛋白			1	0.5%	2	2.6%	3	0.7%		
	尿糖					1	1.3%	1	0.2%	1	0.5%
合 計		17	9.4%	53	26.9%	12	15.8%	82	18.1%	40	19.4%

表ト-119 臨床検査値解析結果一覧表

臨床検査項目		臨床検査前後 実施例	投与前後の臨床検査値				Wilcoxonの 符号付き 順位検定 p 値			
			投与前			投与後				
			mean	±	S. D.	mean		±	S. D.	
血液学検査	赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	477	434.4	±	48.7	435.4	±	51.2	p = 0.6110	
	血色素量(g/dl)	478	13.4	±	1.6	13.3	±	1.7	p = 0.0046	
	ヘマトクリット(%)	478	40.2	±	4.6	39.9	±	4.8	p = 0.0130	
	白血球数(/mm ³)	479	6051	±	1655	5972	±	1648	p = 0.2068	
	血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	466	23.8	±	8.0	24.1	±	8.1	p = 0.3211	
血液生化学的検査	GOT (U)	485	21.2	±	11.2	21.1	±	11.6	p = 0.2910	
	GPT (U)	485	20.9	±	15.9	21.1	±	18.4	p = 0.9239	
	γ-GTP (U)	413	24.4	±	26.3	23.5	±	24.3	p = 0.0074	
	ALP (IU1)	22	90.1	±	41.6	98.7	±	44.7	p = 0.5660	
	ALP (IU2)	392	172.7	±	70.2	175.3	±	62.0	p = 0.1182	
	ALP (KA)	45	8.0	±	2.8	7.8	±	2.7	p = 0.2561	
	CK (U)	374	88.1	±	97.0	77.2	±	68.1	p = 0.0000	
	LDH (U)	479	309.4	±	95.7	299.4	±	94.9	p = 0.0004	
	総コレステロール(mg/dl)	475	195.1	±	36.5	186.4	±	35.9	p = 0.0000	
	HDL-コレステロール(mg/dl)	105	47.5	±	13.0	46.5	±	11.7	p = 0.4391	
	中性脂肪(mg/dl)	431	130.2	±	72.9	124.0	±	70.1	p = 0.0398	
	BUN(mg/dl)	476	14.6	±	4.8	14.7	±	4.7	p = 0.6957	
	クレアチニン(mg/dl)	478	0.8	±	0.2	0.8	±	0.2	p = 0.0000	
	尿酸(mg/dl)	42	4.9	±	1.8	4.6	±	1.2	p = 0.2478	
	総ビリルビン(mg/dl)	379	0.6	±	0.3	0.6	±	0.3	p = 0.0476	
	総蛋白(g/dl)	463	7.0	±	0.6	7.0	±	0.6	p = 0.0084	
	アルブミン(g/dl)	138	4.3	±	0.3	4.3	±	0.3	p = 0.2957	
	アミラーゼ (U)	110	122.1	±	68.1	120.2	±	57.5	p = 0.1824	
	硫酸亜鉛混濁試験 (U)	79	7.7	±	3.7	7.7	±	3.7	p = 0.8201	
	血糖(mg/dl)	388	101.8	±	31.0	101.9	±	28.7	p = 0.4456	
	ヘモグロビンA ₁ C(%)	12	4.9	±	0.7	5.1	±	0.7	p = 0.5930	
	血清 電解質	Na (mEq/l)	468	141.5	±	3.0	141.4	±	2.7	p = 0.5115
		K (mEq/l)	471	4.1	±	0.4	4.1	±	0.4	p = 0.7711
		Cl (mEq/l)	468	103.9	±	3.9	103.8	±	3.4	p = 0.2321

効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案）及びその設定根拠

I. 効能・効果及びその設定根拠	389
II. 用法・用量及びその設定根拠	393
III. 使用上の注意（案）及びその設定根拠	396

◎効能 効果、用法・用量、使用上の注意(案) 及びその設定根拠

I. 効能 効果及びその設定根拠

1. 効能・効果

脊髄小脳変性症における運動失調の改善

【効能・効果に関連する使用上の注意】

運動失調を呈する類似疾患が他にも知られていることから、病歴の聴取および全身の理学的所見に基づいた確定診断のうえ投与を行なうこと。

2. 設定根拠

TRH の注射剤は、遷延性意識障害、脊髄小脳変性症の治療薬として臨床使用されている。本薬は経口投与可能であり、また、TSH 分泌刺激効果が TRH に比べ弱い特性を有している。従って、効果が期待される複数の疾患の中から、長期間の外来治療を要し、病態にあった治療薬剤のない脊髄小脳変性症に対して臨床試験が行われた。

脊髄小脳変性症患者では小脳皮質に投射している ACh, DA, NA, 5-HT 神経系の機能低下が示唆されている。ラットを用いて ACh, DA, 5-HT ならびに NA の各神経伝達系に対するタルチレリンの影響を、海馬、大脳皮質、線条体、側坐核、前頭皮質、視床下部の脳部位にて神経化学実験手技を用いて検討したところ、タルチレリンは上記神経伝達物質の遊離・合成を促進しているという成績が得られている(資料 161～166 頁)。タルチレリンは TRH 受容体に結合後に作用を発現するが(資料 167～168 頁)、小脳へ投射している ACh, DA, NA, 5-HT 神経系の起始核である橋核、中脳腹側被蓋、青斑核、縫線核にも TRH 受容体が存在していることから(資料 168 頁; Manaker ら, 1985)、タルチレリン投与時には小脳においても ACh, DA, NA, 5-HT の遊離・合成が促進され神経伝達の活性化が行われているものと推測された。

運動失調症モデル動物として、遺伝的に小脳・脳幹に障害を示すローリングマウスナゴヤ(RMN)、3-アセチルピリジン(3-AP)により下オリーブおよび登上線維の一部に変性を引き起こした 3-AP 処置ラット、物理的に脊髄損傷を引き起こした脊髄圧迫ラットを用いた。これらのモデル動物は、脊髄小脳変性症の脳幹小脳型、小脳型、脊髄型の運動失調症の患者を模したものである。RMN の歩行時の転倒指数(転倒回数/自発運動量)に対しては、単回および反復経口投与ともに用量依存的な改善作用を示した。3-AP 処置ラットの歩行解析では歩角に用量依存的な改善がみられた。また、脊髄損傷により脊髄圧迫ラットにおいては運動失調を含む神経症候の回復に促進効果がみられた。これらの結果より、機能低下した神経系が活性化されて小脳機能が上昇し、運動失調の改善につながるものと推測され、本剤が運動失調に改善作用を有することが期待された。

オープン試験が全国 16 施設で独立に行われ、その成績のまとめを表ト-17（資料 244 頁）、表ト-18, 19（資料 245 頁）、表ト-26（資料 252～254 頁）に示した。脊髄小脳変性症に対する運動失調検査に基づいた全般改善度での有効率は「中等度改善」以上では 8.2%（12 例/147 例）、「軽度改善」以上では 49.7%（73 例/147 例）であり、「著明改善」も 2 例にみられた。また、病型間に有効性の差はみられなかった。運動失調検査で「軽度改善」以上で 30%以上の有効率が得られた検査は歩行障害 30.3%、構音障害 34.6%、書字障害 30.2%であった。日常生活動作の有効率は検査に比べやや低く、歩行の 29.2%が最高であった。

オープン試験では施設間で評価方法、試験成績にばらつきがみられた。そこで、検査の評価方法および判定基準を統一化するため運動失調評価マニュアルを作成した。同様に、患者の訴えを調査したうえで、網羅的な患者アンケートが作成された。新たな評価方法の妥当性および薬剤の有効性を、評価方法の作成に関与した 4 施設共同で、プラセボを対照薬としてクロスオーバー法による二重盲検試験が行われた。その全般改善度の優劣比較の成績を表ト-43（資料 275 頁）に示した。セレジスト群が優れると判定されたものはセレジスト先行群の I 期とプラセボ先行群の II 期の合計の 51.9%（27 例/52 例）であり、プラセボ群が優れると判定されたものは 26.9%（14 例/52 例）と統計的に有意にセレジスト群が優れていた。運動失調検査に基づく運動失調改善度ではセレジスト群が優れる傾向（ $p=0.078$ ）がみられ、患者アンケートに基づく全般症状改善度ではプラセボに比べ、優れると判定される率は高かったが有意差は見られなかった（ $p=0.184$ ）。病型別優劣比較においてオープン試験と同様に病型間に有効性の差は認められなかった。個々の検査においては指鼻試験（ $p=0.094$ ）、打点試験（ $p=0.093$ ）で優れる傾向が窺えたが、有意な変化が得られた検査項目はみられなかった。クロスオーバー法を用いたプラセボとの二重盲検試験の結果、本薬はプラセボに比較し、運動失調検査、患者アンケートによる症状評価に基づく全般改善度の優劣比較で、有意に優れることが示されるとともに、新たな評価方法にて薬効が検出可能であることが示唆された。

脊髄小脳変性症は病状が緩徐に進行してゆく疾患であり、自然経過により重症度が徐々に悪化してゆく。薬剤投与により一時的に改善効果が得られても、長期的には投与前の状態に戻ってゆく。このような症状の変化は、薬剤が無効となったためか症状が進行したためかの判断ができないという問題が残される。そこで、長期投与時の病状の進行に与える効果を評価するため、プラセボ対照の群間二重盲検法による試験が実施された。表ト-64（資料 306 頁）に主要評価項目である投与 28 週後の全般改善度成績および図ト-8（資料 307 頁）に Kaplan-Meier 法による全般改善度の累積悪化率を示した。28 週後の悪化率はセレジスト投与群で 30.4%（51 例/168 例）、プラセボ投与群で 45.9%（78 例/170 例）であり、Wilcoxon の順位和検定において有意にセレジスト群が優れていた。Kaplan-Meier 法による累積悪化率曲線では、セレジスト群が悪化発現を遅延しているが log-rank 検定では有意差がなかった（ $p=0.130$ ）。しかし、28

週後の累積悪化率の差の 95%信頼区間は-24.1~-4.1%とセレジスト群で悪化率は明らかに低かった。また、病型間の全般改善度を表ト-86 (資料 329 頁) におよび Kaplan-Meier 法による累積悪化率を図ト-10 (資料 330 頁) に示した。オリブ橋小脳萎縮症および Joseph 病においてプラセボ群の悪化率が高く、一般的に知られる通り病型間に病状の進展に差が見られた。一方、病状の進展速度の遅い疾患では改善率が高く、病型により薬効の表われ方に差が見られた。この進展速度が早く、他の病型に比べ症例数が確保されたオリブ橋小脳萎縮症においては、log-rank 検定で有意にセレジスト群が優れる結果が得られており、本剤の効果は 52 週を通じて得られることが示された。運動失調検査においてはクロスオーバー法による二重盲検試験同様、打点試験で優れる傾向 ($p=0.073$) が得られた (表ト-66, 資料 309 頁)。以上の二重盲検群間比較試験の結果、本薬は運動失調に改善効果を示すとともに、投与 28 週後の悪化する症例の比率を軽減させることが示された。

・第Ⅲ相試験の病型診断の再確認および再解析の結果

第Ⅲ相試験実施時の診断の考え方は 1987 年の厚生省特定疾患運動失調症調査研究班に基づき実施されている。その後、遺伝性運動失調症に関する診断の考え方は大きく進歩しており、新しい遺伝子診断名による再評価 (遺伝子診断の実施の有無および遺伝子診断や臨床症状の変化による脊髄小脳変性症の病型変更の有無) を、治験に参加した実施医療機関の医師に依頼した。

有効性評価対象の 384 例における遺伝子診断実施率は 29.4% (113 例) で、このうち病型変更のあったものは 6.3% (24 例) であった。遺伝子診断を実施しなかった 271 例で病型を変更したものは 4.7% (18 例) であり、全体では 10.9% (42 例) の病型診断が変更されている。その内訳の中で主なものは、Holmes 型遺伝性失調症から SCA 3 (Joseph 病) への 7 例、ついで LCCA から OPCA への 4 例であるが、これらは病状が進行したことによる小脳局所型から多系統が障害される型への変動であった。

この調査結果をもとに、遺伝子診断名を最新の厚生省の研究班の診断基準に基づく病型でまとめ直した解析結果を表ト-87 (資料 331 頁)、図ト-11 (資料 332 頁) に示した。

孤発型脊髄小脳変性症である OPCA に対しては、累積悪化率での log-rank 検定、28 週後の悪化率ともに有意にプラセボに比べ優れていた。同様に 28 週後の全般改善度においても同様の差が認められた。一方、CCA においては悪化率に 2 群間の差を認めなかったが、28 週後の全般改善度では「軽度改善」以上でセレジスト群 29.6% (8 例/27 例)、プラセボ群 11.1% (3 例/27 例) とセレジスト群で有意差を認めなかったが改善率は高かった。

一方、遺伝性脊髄小脳変性症に対しては、遺伝性 CCA、遺伝性 OPCA、Joseph 病のいずれも累積悪化率の log-rank 検定にて有意差を認めなかったが、28 週後の悪化率においては、遺伝性 CCA、Joseph 病にて有意にセレジスト群が優れることが認められた。また、28 週後の全

般改善度では、Joseph病で有意にプラセボ群より優れていた。

これらの病型に対する各検査および日常動作に対する重症度変化を表トー88～92（資料 333～335 頁）に示した。OPCA に対しては、個々の症状でプラセボに有意な差を示す項目は認められなかった。CCA に対しては、書字障害、指鼻試験の上肢失調に関連する 2 つの検査でプラセボに比し優れる傾向を示しており、症状進展が緩徐で予後良好な CCA に対しては改善方向で差異がみられやすいことが示唆された。遺伝性 CCA では打点試験、踵膝叩き試験、日常動作の上肢、下肢の運動失調において、プラセボに比し優れる傾向が認められた。遺伝性 OPCA には個々の検査においても差がみられなかったが、Joseph病においては歩行障害において有意にプラセボに優れることが認められた。

各検査および日常動作の重症度変化に対しては、OPCA においてプラセボとの差がみられていない。そこで、患者の投与前重症度による分析を行った。その結果、OPCA の中等度～重度の患者に対して、打点試験で有意に優れており、中等度～重度の患者においては上肢の運動失調で有効性が示唆された（表トー94、資料 336 頁）。

以上の通り、各患者の診断名見直しの結果、限定された例数であったが、OPCA のみならず、Joseph 病（SCA3）および遺伝性 CCA においてもプラセボに比べ有意に優れることが見出された。また、いくつかの検査項目、日常動作の重症度変化で、プラセボに比べ、有意あるいは有意な傾向を認められ、病型による差異は認められるが、セレジストは上肢、体幹などの運動失調に症状改善が示唆された。

以上の臨床試験成績より、セレジストは脊髄小脳変性症における運動失調の改善効果が確認されたため、上記効能効果を設定した。

Ⅱ. 用法 用量及びその設定根拠

1. 用法・用量

通常、成人にはタルチレリン水和物として1回5mg、1日2回（朝、夕）食後に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 設定根拠

臨床第Ⅰ相試験において、本薬の0.5～40mgでの単回投与試験が、健常人男子志願者（1群：6例）にて検討され、用量依存的な血中濃度およびAUCの上昇が認められた。下垂体-甲状腺系のホルモンもTSH、T₃、T₄の順で上昇し、用量依存性を示した。これらの変化はTSHでは5mgより、甲状腺ホルモンは10mgより有意差を認めた。また、10mg以上の投与量で、血圧の上昇がみられ、甲状腺ホルモンの影響と考えられた。また、消化器症状、頭重・頭痛などの副作用が10,20mg投与時には各1例に、40mg投与時には4例に発現した。

脊髄小脳変性症に対する臨床第Ⅱ相オープン試験が、全国16施設にて独立に検討された。個々の施設にて用法用量、投与期間などの投与スケジュールが異なり、1日用量は2.5～45mg、用法は1日1～3回で用いられている。また、運動失調の評価方法も通常各施設で用いられている方法が使われたため、施設間で差がみられた。従って、詳細な解析はせずに全体の傾向を把握するために、症状に併せて適宜増減され適切な用量が検討された試験での最終投与量別の全般改善度を表ト-29（資料259頁）に示した。「軽度改善」以上の改善率は1日用量として5mgで41.7%（5例/12例）、10mgで66.7%（16例/24例）、20mgで20.0%（2例/10例）、30mgで40.0%（4例/10例）、40mgでは69.2%（18例/26例）であった。投与パターンを種々試みられた結果のまとめであり、一概に比較することはできないが、増量により有効率は多少とも増加する場合が多かった。しかし、最終用量別有効率の差は小さく、用量間に大きな差異はないと考えられた。

一方、副作用は8.8%（13例/147例）に認められ、その1日投与量別の発現率は5mgで6.3%（5例/80例）、10mgで3.3%（3例/91例）、20mgで4.5%（2例/44例）、30mgで2.7%（1例/37例）、40mgで7.1%（2例/28例）であり、用量間に副作用の内容（悪心、嘔気、食欲不振などの消化器症状と頭痛・頭重）の違いはみられなかった。20mg以上の高用量群は漸増法にて行われた症例が多く、実際より副作用発現率が低く見積もられていると考えられるが、中止した症例は全例で3例であり、副作用面では、40mgまで概ね安全に用いられると考えられた。また、各用量連投時の下垂体-甲状腺ホルモン系への影響を表ト-20（資料247頁）に示した。TSHには投与量による反応性の差はみられないが、甲状腺ホルモンを用量依存的に

上昇させる作用がうかがわれた。

オープン試験成績では、著効例が認められたことにより本薬の有効性が示唆されたが、施設間の成績にばらつきがみられた。従って、評価方法を標準化し判定を統一化するために運動失調検査マニュアルが作成され、マニュアル作成に参加した4施設でのプラセボとのクロスオーバー二重盲検試験が実施された。新たな評価マニュアルを用いることおよび本薬の有効性を見極めることより、オープン試験において安全性が確認されている最大量の20mgの1日2回を用いて試験が行われた。その結果、全般改善度の優劣比較にてプラセボに比較し有意に優れる結果が得られた(表ト-42, 資料274頁)。一方、副作用は、本薬投与時に12.7%(7例/55例)、プラセボ投与時に1.8%(1例/56例)と副作用発現は本薬投与時に多くみられた(表ト-45, 資料277頁)。本試験では、血中ホルモン濃度の測定は行われなかったが、血圧・脈拍数の評価で、図ト-6(資料279頁)に示す通り、脈拍数が本薬投与時に有意な上昇を示したことから甲状腺ホルモンの上昇が示唆された。従って、1日20mgの2回投与は有効であると考えられたが、副作用がやや多く、交感神経を亢進させる程度に甲状腺ホルモンの遊離を促進していることが伺われた。

脊髄小脳変性症は緩徐に進行する神経変性疾患であり、治療期間は長期に及ぶ。ホルモンは相互に調節を受けているため連続投与時は単回投与時とは反応性が異なり、下垂体-甲状腺系ホルモンの活性化状態は潜在化していると考えられる。従って、単回投与時のホルモン動態が投与量毎の下垂体-甲状腺系の活性化状態を示すと考えられる。本薬の臨床第Ⅱ相試験までの成績より、TRHに比べ甲状腺ホルモン分泌促進作用は弱い、1回10mg以上の高用量を投与すると甲状腺ホルモンによる交感神経刺激作用が発現している。長期的な下垂体-甲状腺系の亢進がどのような影響を及ぼすか不明である。一方、本薬の運動失調改善作用は基礎試験の結果から、甲状腺ホルモンを介した作用ではないと考えられること、それに加えて本薬の作用は受容体を介した作用であり、長期投与時には過剰刺激により作用の減弱をもたらす可能性があることが推測された。また、本薬の血中と脳内での静注後の $t_{1/2}$ は、ラットでは血中23.1分、脳内52.4～63.5分であり、脳内と血中での薬物消失過程に差異があることが予測された。実際に、ローリングマウスナゴヤを用いた運動失調に対する薬理試験では、単回投与により運動失調改善作用が用量依存的に3～5時間の持続しか認められないが、同用量の連続投与においては、投与後24時間に亘り作用が持続しており、高用量群では投与終了2週間後でも作用が認められ、連続投与時には血中濃度と薬効の持続性に乖離が認められた。

これらの検討に基づき、最長1年に亘る第Ⅲ相試験の用法用量は、第Ⅰ相試験の単回投与時に血圧・脈拍数に影響がみられず、臨床第Ⅱ相のオープン試験にて有効性がみられている5mgの1日2回投与を選択した。本投与量を用いて第Ⅲ相試験を実施することは、平成6年1月17日の新医薬品第二調査会にて事前審査され了承されている。

プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験の結果、28 週後の全般改善度にて Wilcoxon の順位和検定で有意に本薬が優れる結果が示され、Kaplan-Meier 法より求めた 28 週後の悪化率も有意な抑制がみられた。副作用の発現率は、セレジスト群は 14.1% (28 例/199 例) であり、プラセボ群 13.5% (28 例/208 例) と差はみとめられず、副作用の内容別発現率にも差は認められなかった (表ト-78, 資料 318, 319 頁)。また、長期に亘る血中ホルモン値に及ぼす影響が検討され (表ト-80, 資料 322 頁)、TSH が投与 8 週後にのみ有意な上昇が認められ、また、甲状腺ホルモンは投与期間 (52 週間) を通して有意な上昇が認められ、その増加率は T₃、T₄ ともにおよそ 15% で安定していた。しかし、試験期間中血圧・脈拍数の上昇および臨床症状に影響はみられず (表ト-82, 資料 324 頁)、投与終了 4 週間にはいずれのホルモンも投与前のレベルに回復していた。

以上の臨床試験の結果、5 mg の 1 日 2 回投与での有効性が確認され、長期投与に伴う作用の減弱はみられず、また、副作用の発現頻度はプラセボと比較して差がみられなかった。血中甲状腺ホルモン濃度では 15% の上昇がみられたが、血圧・脈拍数に影響は認められず、投与終了により投与前のレベルに低下したことより、臨床上の意義は小さいものと考えられた。以上より、5 mg 1 日 2 回投与は脊髄小脳変性症の治療に適した用法用量と考えられた。

なお、健常成人男子にて食事の影響が検討され、セレジスト錠食後投与時の AUC は空腹時投与の約 75% であり、食事により吸収の低下がみられた。これは食後投与時の腸管内容量の増加による受動吸収の低下の可能性が高いと考えられる。一方、本剤は胃酸分泌および消化管運動亢進作用を有しており、胃粘膜障害を引き起こすことが懸念された。従って、全ての臨床試験は食後投与にて行なっている。高齢患者においては消化性潰瘍のリスクが大きくなるものと考えられ、用法としては食後が好ましいと考えられた。

以上より、本薬の用法・用量は「通常、成人にはタルチレリン水和物として 1 回 5 mg、1 日 2 回 (朝、夕) 食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」と設定した。

Ⅲ. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

【使用上の注意（案）】

警告，禁忌，相互作用については該当なし

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

腎機能障害のある患者

（重度の腎機能障害患者1名で血漿中濃度が約4.2倍上昇したことから，腎機能障害患者に対しては慎重に投与すること。）

2. 重要な基本的注意

内分泌異常のある患者には臨床症状を観察し，必要に応じて血中ホルモン濃度を測定することが望ましい。

3. 副作用

調査例数481例中，52例(10.8%)に68件の副作用が報告された。主な副作用は動悸，血圧および脈拍数の変動，悪心・嘔吐，下痢，食欲不振，胃部不快感，口渇，腹痛，頭痛，めまい・ふらつき，GOTの上昇，GPTの上昇， γ -GTPの上昇，ALPの上昇，BUNの上昇，発疹であった。

(1) 重大な副作用

ときに**痙攣**があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行なうこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

1) まれに一過性の血圧低下，意識喪失等の**ショック様症状**があらわれることがある。

2) 下垂体腺腫患者に投与した場合，まれに頭痛，視力，視野障害等を伴う**下垂体卒中**があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には外科的治療など適切な処置を行うこと。

3) まれに**血小板減少**があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

副作用が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1%～5%未満
循環器	動悸，血圧および脈拍数の変動
消化器	悪心・嘔吐，下痢，食欲不振，胃部不快感，口渇，腹痛

肝	臓	GOT, GPT, γ -GTP, AL-P, TGの上昇
腎	臓	BUNの上昇
精神神経系		頭痛、めまい・ふらつき
過 敏 症		発疹

4. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に注意して投与すること。

5. 妊婦・授乳婦への投与

- 1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）
- 2) 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。（動物実験で乳汁中に移行することが報告されている）

6. 小児への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

【設定根拠】

本薬の非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づき下記のように設定した。設定にあたっては、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日）、の通知に準拠し、また、同種・同効品の使用上の注意を参考にした。

○警告、禁忌

本試験成績では警告に該当する事例はなかった。また、同種・同効品の使用上の注意を参考にした結果、禁忌に該当する項目はないと判断し、設定しなかった。

1. 慎重投与

重度の腎機能障害患者1名で血漿中濃度が約4.2倍上昇したことから、腎機能障害患者に対しては慎重に投与する必要があると判断され、本項を設定した。

2. 重要な基本的注意

表申—1に示すごとく、内分泌異常のある患者5例における血圧・脈拍数に関する副作用はみられなかった。しかしながら、表ト—81（資料323頁）に示した第Ⅲ相試験における血清中ホルモン濃度検査値異常発現率は投与後8週後におけるTSHの異常高値発現率が11.7%（プラセボ群は2.4%）、52週後におけるTSHの異常高値発現率が6.1%（プラセボ群は2.5%）であったことから、内分泌異常のある患者については臨床症状を観察し、必要に応じて血中ホルモン濃度を測定することがのぞましいと判断し、本項を設定した。

○相互作用

本剤はペプチダーゼによって代謝され、本剤の血漿蛋白結合率は低く、肝薬物代謝酵素に影響は認められなかった（資料200, 204頁）。また、併用薬別副作用発現頻度（表申—2）に示すように、特定の併用薬による副作用増強などの臨床症状は認められなかった。以上の結果および同種・同効品の使用上の注意には相互作用に該当する項目がないことから、本項は設定しなかった。

3. 副作用

臨床試験における副作用発現頻度一覧（表ト—115, 資料381頁）、臨床検査値異常変動一覧（表ト—118, 資料386頁）、臨床検査値変動図（資料別冊）および同種・同効品の副作用に基づき、本項を設定した。

4. 高齢者への投与

臨床試験結果は表ト—116（資料383, 384頁）背景因子別・副作用の種類別発現頻度一覧表に示すごとく、高齢者（65歳以上）における副作用は65歳未満の症例と比べ、頻度、種類ともほぼ同様で、特に高齢者に留意すべき所見は認められなかった。しかしながら、本剤は主として腎臓から排泄され、高齢者では腎機能が低下していることが多く高い血中濃度が持続するおそれがあること、および同種・同効品を参照し、本項を設定した。

5. 妊婦・授乳婦への投与

生殖・発生毒性試験として、親動物の生殖機能及び胎児・出生児に薬物投与の影響を認めなかった。臨床試験では使用経験がないことから、本項を設定した。また、授乳期母ラットへの経口投与により、投与後、乳汁中の濃度が上昇していること（図へー15、資料 207 頁）より本項を設定した。

6. 小児への投与

小児に対する臨床使用経験はなく、安全性が確立していないことより本項を設定した。

7. 適用上の注意

本剤は PTP 包装であり、同様の包装の薬剤で誤飲が報告されていることより、本項を設定した。

表申－1 合併症別副作用発現頻度一覧表

背景因子				評価対象 例数	副作用発現例数・発現頻度			
					例数	率 (%)	件数	率 (%)
合併症	心疾患	虚血性	あり	31	2	6.5	3	9.7
			なし	663	62	9.4	79	11.9
		その他	あり	9	0		0	
			なし	685	64	9.3	82	12.0
	不整脈	あり	19	0			0	
		なし	675	64	9.5		82	12.1
	甲状腺疾患	あり	5	1	20.0		1	20.0
		なし	689	63	9.1		81	11.8
	腎疾患	あり	9	2	22.2		2	22.2
		なし	685	62	9.1		80	11.7
	肝疾患	あり	28	3	10.7		4	14.3
		なし	666	61	9.2		78	11.7

上記の副作用中に、血圧・脈拍数の変動に関するものはなかった。

表申－2 併用薬別副作用発現頻度一覧

背景因子			評価対象 例数	副作用発現例数・発現頻度			
				例数	率 (%)	件数	率 (%)
併用薬	①抗うつ薬	あり	100	14	14.0	16	16.0
		なし	594	50	8.4	66	11.1
	②鎮痙剤	あり	60	7	11.7	10	16.7
		なし	634	57	9.0	72	11.4
	③脳循環代謝改善薬	あり	265	21	7.9	27	10.2
		なし	429	43	10.0	55	12.8
	④ジギタリス製剤	あり	10	1	10.0	1	10.0
		なし	684	63	9.2	81	11.8

①抗うつ剤併用時の副作用の内訳：頭痛、動悸、悪心、めまい・ふらつき（以上各2件）

TSH 高値、胃部不快感、興奮、口渇、腰痛、女性化乳房、発疹、血圧・脈拍数の変動

②鎮痙剤併用時の副作用の内訳：胃部不快感、めまい・ふらつき、食欲不振（以上各2件）

呂律が回らぬ、悪心、眠気、漏尿排尿コントロール低下

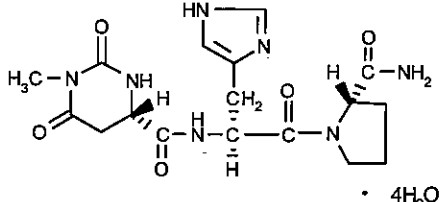
③脳循環代謝改善薬の副作用の内訳：めまい・ふらつき、胃部不快感、悪心（以上各3件）

食欲不振、口渇（以上各2件）、興奮、痙攣、咽がつまる感じ、下痢、発疹、血圧・脈拍数の変動、女性化乳房、心房性期外収縮、頭がボーとする、頭痛、腹痛、漏尿排尿コントロール低下、悪心・嘔吐

④ジギタリス製剤の副作用の内訳：胃部不快感

以上、特定の併用薬による副作用の増強などの臨床症状は認められなかった。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(-)-N-[(S)-ヘキサヒドロ-1-メチル-2,6-ジオキサ-4-ヒドリジン-5-カルボニル]-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド四水和物					
構造式						
効能・効果	脊髄小脳変性症における運動失調の改善					
用法・用量	通常、成人にはタルチレリン水和物として1回5mg、1日2回（朝、夕）食後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：タルチレリン水和物 製剤：セレジスト錠5（1錠中タルチレリン水和物を5mg含有）					
毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)	経口	静脈内	皮下	
	マウス♂	>5000		>2000	>5000	
	♀	>5000		>2000	>5000	
	ラット♂	>5000		799	>5000	
	♀	>5000		946	>5000	
	イヌ♂	>2000		>1000	—	
	♀	>2000		≒500	—	
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
		ラット	4週間	経口	0, 3, 30, 300	30
		ラット	13週間	経口	0, 3, 30, 300	30
		イヌ	13週間	経口	0, 0.5, 5, 50	0.5
	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
		ラット	52週間	経口	0, 3, 30, 300	30
		イヌ	52週間	経口	0, 0.15, 1.5, 15	1.5
副作用	副作用発現率 52/481=10.8%			臨床検査異常発現率 45/453=9.9%		
	副作用の種類		件数	臨床検査異常の種類		件数
	悪心		11	GPT上昇		17
	食欲不振		9	中性脂肪上昇		10
	胃部不快感		6	GOT上昇		9
	目眩・ふらつき		5	γ-GTP上昇		8
	頭痛		4	AL-P上昇		7
	発疹		4等	LDH上昇		4等
会社	田辺製薬株式会社			原体：製造、製剤：製造		

