目次

略号一覧表 5
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 7
2.5.1.2 目的適応症の臨床的・病態生理学的側面 7
2.5.1.2.1 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の病態・疫学 7
2.5.1.2.2 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の病因 7
2.5.1.2.3 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の診断 9
2.5.1.2.4 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の治療、問題点 9
2.5.1.3 臨床試験に関する科学的背景・根拠 10
2.5.1.3.1 TAP-144 の臨床的意義 10
2.5.1.3.2 臨床的位置付け 11
2.5.1.4 臨床開発計画 11
2.5.1.4.1 開発の経緯 11
2.5.1.4.2 臨床データパッケージ 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 本剤のヒトにおける薬物動態 16
2.5.3.2 本剤及び TAP-144-SR(1M)製剤のヒトにおけるホルモン動態 18
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 試験デザイン 22
2.5.4.2 有効性の評価方法 22
2.5.4.2.1 有効性評価項目 22
2.5.4.2.2 解析対象集団 23
2.5.4.3 患者背景 23
2.5.4.4 有効性の結果 24
2.5.4.4.1 咽頭部バリウム残留率 24
2.5.4.4.2 陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合 39
2.5.4.4.3 その他の副次評価項目 41
2.5.4.4.4 部分集団の有効性 43
2.5.4.5 長期投与時の有効性 44
2.5.4.6 474 試験（自主臨床試験）での有効性（参考資料） 50
2.5.4.7 有効性に関するまとめ 51
2.5.5 安全性の概括評価 51
2.5.5.1 安全性の評価方法 51
2.5.5.2 全般的な曝露状況 53
2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性 53
2.5.5.4 有害事象 53

2.5.5.4.1 有害事象の概要 54
2.5.5.4.2 比較的よくみられる有害事象 54
2.5.5.4.3 発現時期別の有害事象 55
2.5.5.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 56
2.5.5.5 安全性に関するまとめ 59
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 60
2.5.6.1 ベネフィット 60
2.5.6.2 リスク 61
2.5.6.3 結論 61
2.5.7 参考文献 63

表

表 2.5.1-1 臨床開発の経緯 14
表 2.5.1-2 臨床データパッケージの一覧 15
表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料） 20
表 2.5.4-2 有効性評価に用いた臨床試験一覧（参考資料） 21
表 2.5.4-3 投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上除く）で測定したデータ＞（FAS）（06DB 試験） 25
表 2.5.4-4 投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜新 JASMITT 方式で測定したデータ＞（FAS）（06DB 試験） 25
表 2.5.4-5 投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ＞（FAS）（06DB 試験） 25
表 2.5.4-6 投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ＞（FAS）（11DB 試験） 26
表 2.5.4-7 06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）における被験者背景の比較（FAS） 33
表 2.5.4-8 咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）に関する共分散分析 34
表 2.5.4-9 咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）のベースライン値による層別解析〔06DB 試験及び 11DB 試験（FAS）（未治療例）〕 35
表 2.5.4-10 咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与終了時における投与開始時からの変化量に対する多元配置共分散分析〔06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）（FAS）〕 37
表 2.5.4-11 咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与開始時からの変化量に対する経時測定データ解析〔06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）（FAS）〕 38
表 2.5.4-12 時点別の陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合（FAS）（06DB 試験） 39
表 2.5.4-13 時点別の陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合［FAS（未治療例）］（11DB 試験） 40

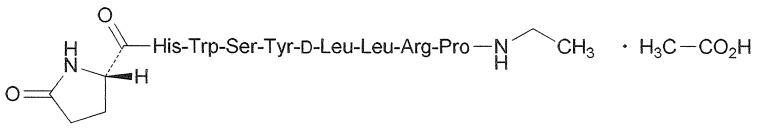
表 2.5.4-14　患者背景 47
表 2.5.4-15　混合効果モデルによる各群の 1 年あたりの傾き 49
表 2.5.5-1　投与群の区分方法（区分 1） 52
表 2.5.5-2　投与群の区分方法（区分 2） 53

図

図 2.5.1-1　AR 遺伝子第 1 エクソン内の CAG リピート数の比較 8
図 2.5.1-2　AR 遺伝子第 1 エクソン内の CAG リピート数と SBMA 発症年齢 8
図 2.5.1-3　変異 AR の核内集積 10
図 2.5.1-4　臨床開発の概要 13
図 2.5.3-1　TAP-144 未変化体の濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差：N=32）（06DB 試験） 17
図 2.5.3-2　TAP-144（代謝物 M-I を含む）の濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差：N=32）（06DB 試験） 18
図 2.5.4-1　初回嚥下後（旧 JASMITT 方式）及び一連の嚥下後（新 JASMITT 方式）の咽頭部バリウム残留率と喉頭侵入との関連（VF 横断研究）右図：初回嚥下後（旧 JASMITT 方式）、左図：一連の嚥下後（新 JASMITT 方式）（Student's t 検定、平均・標準偏差） 27
図 2.5.4-2　ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目の合計点数と咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）との関係（06DB 試験）（FAS）（上図：50%以上の被験者を含む、下図：50%以上の被験者を除く） 29
図 2.5.4-3　ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目の合計点数と咽頭部バリウム残留率との関係（VF 横断研究）（左図：50%以上の被験者を含む、右図：50%以上の被験者を除く） 30
図 2.5.4-4　咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）と喉頭侵入との関連（VF 横断研究）（左図：50%以上の被験者を含む、右図：50%以上の被験者を除く）（Student's t 検定、平均値・標準偏差） 31
図 2.5.4-5　咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の群間差の経時的推移〔06DB 試験及び 11DB 試験（FAS）（未治療例）〕群間差平均値・信頼区間〔信頼係数：90%（太線）及び 95%（細線）〕 36
図 2.5.4-6　咽頭部バリウム残留率〔旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ〕推移図（06DB 試験 + 07OP 試験）（平均値 ± 標準偏差）〔TAP→TAP 群：N=98（開始時）、96（24 週後）、96（48 週後）、92（96 週後）、85（144 週後）、98（終了時）、P→TAP 群：N=96（開始時）、94（24 週後）、95（48 週後）、92（96 週後）、88（144 週後）、96（終了時）〕） 45
図 2.5.4-7　複合エンドポイント（死亡又は入院を要する肺炎）及び死亡の生存曲線〔(a) 複合エンドポイント、(b) 死亡〕 48

図 2.5.4-8　各評価項目の群別経時変化（平均値・標準偏差）〔(a) ALSFRS-R total score、(b) Bulbar-related score、(c) Upper limb-related score、(d) Trunk and lower limb-related score〕 49

略号一覧表

略号	一般名 （略称）	化学構造式	由来
TAP-144	リュープロレリン酢酸塩（JAN） leuprorelin (r-INN)		TAP-144

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
TAP-144-SR(3M)	リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg（3 ヵ月製剤） 乳酸重合体（PLA(3M)）を基剤として TAP-144（11.25 mg）をマイクロカプセル化した注射用 12 週間持続型の徐放性製剤（略号の SR は Sustained Release の略）
TAP-144-SR(1M)	リュープリン注射用 3.75 mg 及び同キット 3.75 mg 並びにリュープリン注射用 1.88 mg 及び同キット 1.88 mg（1 ヵ月製剤） 乳酸・グリコール酸共重合体（3:1）（PLGA）を基剤として TAP-144（3.75 mg）をマイクロカプセル化した注射用 4 週間持続型の徐放性製剤
TAP-144-SR(6M)	リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg（6 ヵ月製剤） 乳酸重合体（PLA(6M)）を基剤として TAP-144（22.5 mg）をマイクロカプセル化した注射用 24 週間持続型の徐放性製剤
ADL	Activities of daily living［日常生活動作］
ALSAQ-5	ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis) assessment questionnaire-5［筋萎縮性側索硬化症評価質問票］
ALSFRS-R	Revised ALS functional rating scale［改訂筋萎縮性側索硬化症運動機能評価スケール］
ALT	Alanine aminotransferase［アラニンアミノトランスフェラーゼ］
AR	Androgen receptor［アンドロゲン受容体］
AST	Aspartate aminotransferase［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ］
BMI	Body Mass Index［体格指数］
CAG	Cytosine, Adenine, Guanine［シトシン、アデニン、グアニンの 3 塩基配列］
CK	Creatine kinase［クレアチンキナーゼ］
FAS	Full analysis set［最大の解析対象集団］
FSH	Follicle stimulating hormone［卵胞刺激ホルモン］
JASMITT	the Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry［液体クロマトグラフィータンデム質量分析］
LH-RH	Luteining hormone-releasing hormone［黄体形成ホルモン放出ホルモン］
MVIC	Maximum voluntary isometric contraction［最大随意等尺性収縮］
NCS	Nerve conduction study［神経伝導検査］
PPS	Per protocol set［治験実施計画書に適合した解析対象集団］
QMG Score	Quantitative myasthenia gravis score［定量的重症筋無力症スコア］
QOL	Quality of life［生活の質］
RIA	Radioimmunoassay［放射免疫測定］
SBMA	Spinal and bulbar muscular atrophy［球脊髄性筋萎縮症］
VF	Videofluorography［嚥下造影］

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

リュープロレリン酢酸塩（開発コード：TAP-144）は武田薬品工業株式会社で合成された高活性の黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストであり、下垂体に作用して性腺刺激ホルモンを分泌させて性腺機能を刺激し、その持続的な刺激によって逆説的抑制効果（paradoxical effect）を惹起させ、下垂体又は性腺における反応性の低下（desensitization）を引き起こす。この作用により性腺機能が抑制され、性ステロイドホルモンの分泌を低下させる。

当社は、TAP-144 の徐放化製剤を開発し、国内において、前立腺癌、閉経前乳癌等の性ホルモン依存性疾患の治療薬として TAP-144-SR(1M)製剤（リュープリン注射用 3.75 mg 及び同キット 3.75 mg 並びにリュープリン注射用 1.88 mg 及び同キット 1.88 mg）、TAP-144-SR(3M)製剤（リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg）、TAP-144-SR(6M)製剤（リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg）の製造販売承認を取得し、臨床の場に供している。

本申請は、TAP-144-SR(3M)製剤（リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg）（以下、本剤）の球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の効能追加に係る一変申請である。

2.5.1.2 目的適応症の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の病態・疫学

SBMA は、成人男性のみに発症する下位運動ニューロン疾患であり、四肢近位部の筋力低下・筋萎縮と球麻痺を主症状とする[1][2]。筋力低下の発症は通常 30～60 歳頃であるが、それ以前に手指振戦や筋痛等を自覚している症例が多い。緩徐進行性の経過を辿り、末期には患者は車イス上又は寝たきりの生活を余儀なくされるばかりではなく、誤嚥性肺炎を繰り返しこれが死因となることが多い[3]。神経障害の他、女性化乳房や肝機能障害、耐糖能異常等をしばしば合併する。

欧米では SBMA 患者が地域によっては人口 10 万人あたり 2～7 人の頻度でみられると報告されている[4][5]。国内の SBMA の特定疾患医療受給者証所持者数は平成 26 年度厚生労働省特定疾患調査研究によれば 1223 人となっており、有病率は 10 万人あたり 1～2 人程度と推計される[6]。

2.5.1.2.2 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の病因

SBMA の病因は、X 染色体長腕近位部に位置するアンドロゲン受容体（AR）遺伝子第 1 エクソン内のシトシン・アデニン・グアニンの 3 つの塩基の繰返し配列（CAG リピート）の異常延長であり、CAG リピート数が長い患者ほど発症が早く、重症となることが報告されている（図 2.5.1-1、図 2.5.1-2）[3][7][8][9][10]。CAG リピートの延長はハンチントン病や脊髄小脳失調症等の他の遺伝性神経変性疾患でもみられ、これらの疾患はポリグルタミン病と総称されている。この名称の由来は、異常延長した CAG リピートが翻訳されることで、原因となる蛋白質のアミノ酸配列のうちグルタミンの連続する部分（ポリグルタミン鎖）が異常に延長することであり、こうした異常蛋白質が神経細胞の核内に集積して神経細胞の機能を障

害し細胞死に至らしめることがポリグルタミン病の病態の中心であると、世界的に広く認識されている[11]。

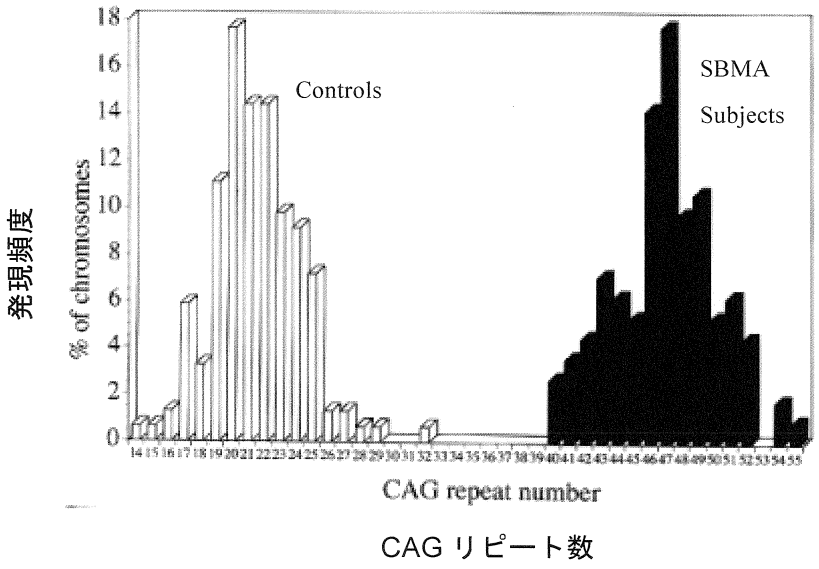


図 2.5.1-1　AR 遺伝子第 1 エクソン内の CAG リピート数の比較

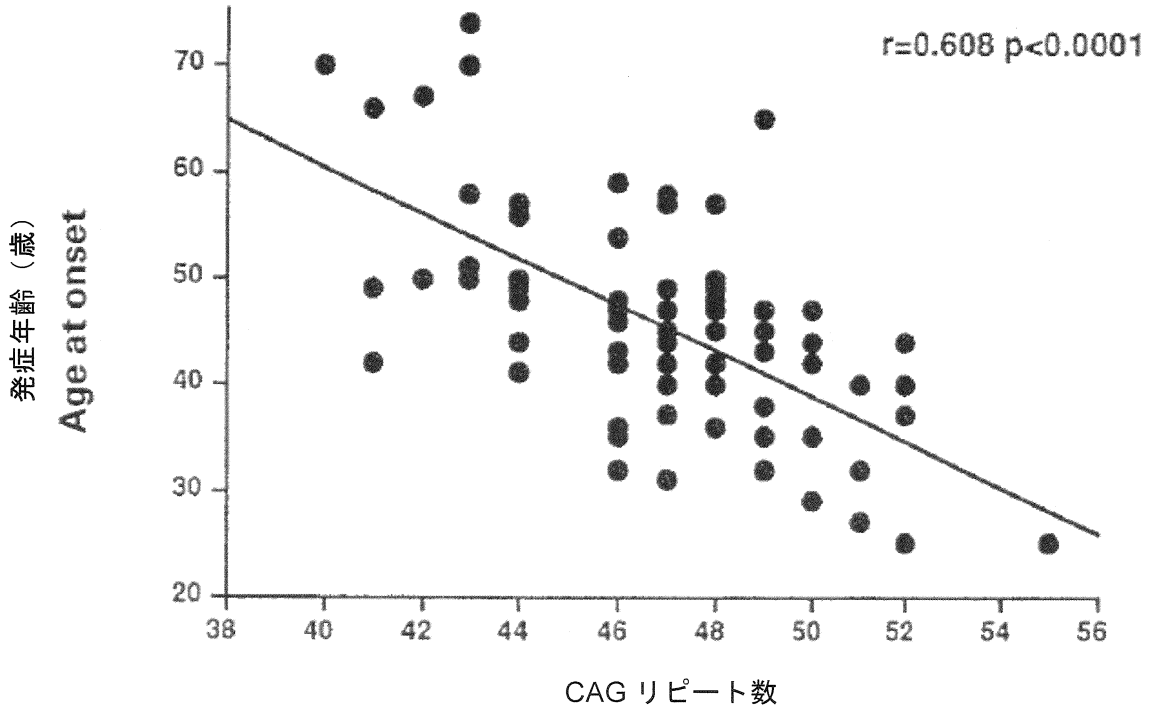


図 2.5.1-2　AR 遺伝子第 1 エクソン内の CAG リピート数と SBMA 発症年齢

2.5.1.2.3 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の診断

SBMA の診断には、球症状を含む下位運動ニューロン徴候と家族歴が重要であり、確定診断は遺伝子検査に基づく AR 遺伝子第 1 エクソン内の CAG リピートが 38 以上とされている[12]。

以下に参考資料として、難病情報センターにより公開されている本疾患の診断基準を示す（http://www.nanbyou.or.jp/entry/234：2016 年 10 月 14 日閲覧）。

【球脊髄性筋萎縮症の診断基準】

A. 神経所見；以下の神経所見(ア) (イ) (ウ) (エ)のうち 2 つ以上を示す。

(ア)球症状

(イ)下位運動ニューロン徴候

(ウ)手指振戦

(エ)四肢腱反射低下

B. 臨床所見、検査所見

1. 成人発症で緩徐に進行性である
2. 発症者は男性であり、家族歴を有する
3. アンドロゲン不全症候（女性化乳房、睾丸萎縮、女性様皮膚変化など）
4. 針筋電図で高振幅電位などの神経原性変化を認める

C. 鑑別診断が出来ている

D. 遺伝子診断

AR 遺伝子における CAG リピートの異常伸長

＜診断の判定＞

上記の A、B、C をすべてみたすもの、または A と D の両方をみたすものを球脊髄性筋萎縮症と診断する。

家族歴が明らかでない場合、特徴的な症状から臨床的な診断は可能であるものの、確定診断には遺伝子検査が必要となる。

2.5.1.2.4 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の治療、問題点

SBMA に対してアンドロゲン誘導体等の投与が試みられたこともあるが、その有効性は不明である。現状は症状の進行に応じた運動療法や、誤嚥予防、感染予防等の生活指導を行うとともに、耐糖能異常等の随伴症状への対症療法が実施されている[13]が、国内外において、SBMA に対する有効な治療法は確立しておらず、本効能を有する治療薬はない。

2.5.1.3 臨床試験に関する科学的背景・根拠

2.5.1.3.1 TAP-144 の臨床的意義

SBMA の病因は AR 遺伝子第 1 エクソン内の CAG リピートの異常延長であり、CAG リピートによる変異 AR が神経細胞の核内に集積して神経細胞の機能を障害し細胞死に至らしめる。この変異 AR は、男性ホルモンと結合することにより、初めて神経細胞の核内に取り込まれるため、男性ホルモンと結合した変異 AR が SBMA の病態の中心的役割を果たしていると考えられている（図 2.5.1-3）。

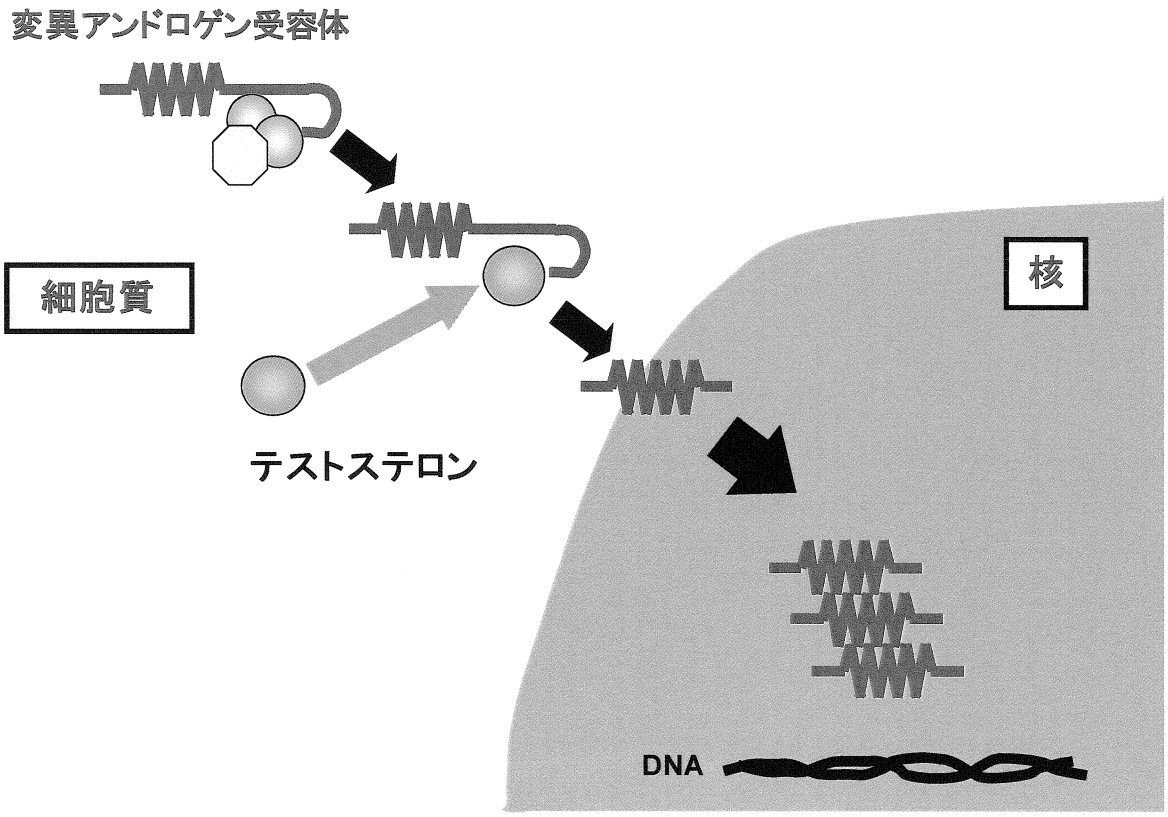


図 2.5.1-3　変異 AR の核内集積

LH-RH アゴニストである TAP-144 は、短期的な投与の場合、下垂体に作用して LH、卵胞刺激ホルモン（FSH）等の性腺刺激ホルモンを分泌させて性腺機能を刺激するが、連続投与することで逆説的抑制効果（paradoxical effect）が惹起され、下垂体又は性腺における反応性の低下（desensitization）を引き起こす。この作用により性腺機能を抑制し、性ステロイドの分泌を低下させ、男性においては副性器（前立腺）を萎縮させ、血清中テストステロン値を去勢レベル以下に低下させる。

このため、本剤によりテストステロンの分泌が低下し、変異 AR とテストステロンとの結合が抑制されることにより、SBMA の病態の中心である変異 AR の神経細胞核内への集積が抑制されると考えられている。

以上より、本剤は、SBMA の病勢の進展を抑制し、SBMA の治療に大きく寄与することが期待される。

2.5.1.3.2 臨床的位置付け

SBMA は成人男性のみに発症する運動ニューロン疾患であり、進行性の神経障害を呈し、ことに運動障害は患者の QOL、日常生活動作（ADL）を著しく低下させる。患者は発症間もなく階段昇降が困難となり、次第に杖や車イスの使用を余儀なくされる。末期には球麻痺や呼吸筋麻痺が顕在化し、呼吸器感染や誤嚥性肺炎を繰り返すこと等により死の転帰をたどる。

このように SBMA は機能予後の極めて不良な神経変性疾患であるが、国内外において、有効な治療法は確立していない。アンドロゲン誘導体の投与が試みられることもあるが、その有効性は不明である。現状は症状の進行に応じた運動療法や、誤嚥予防、感染予防等の生活指導を行うとともに、耐糖能異常等の随伴症状への対症療法が実施されている。また、神経変性という特異で緩徐に進行する病態の分子機構が十分に把握されておらず、さらに対象患者が非常に少ないことから、国内外において治療方法や治療薬の開発が進んでおらず、その治療法の確立が渇望されている。

本剤は、テストステロンの分泌を低下させることにより、SBMA の病態の中心である変異 AR の神経細胞核内への集積を抑制することで神経細胞の機能障害及び細胞死を抑止する治療法である。したがって、本剤投与による治療を行うことにより、嚥下障害等の誤嚥につながる病期への進展を抑制することが期待され、SBMA に対する画期的な治療方法になり得ると考える。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 開発の経緯

SBMA 患者を対象とした本剤及び TAP-144-SR(1M)製剤の国内臨床開発の概要及び経緯について、図 2.5.1-4 及び表 2.5.1-1 に示した。

TAP-144-SR(1M)製剤及び本剤の自主臨床第 II 相試験（UMIN000000474 試験：以下、474 試験）は、名古屋大学神経内科において、TAP-144-SR(1M)製剤及び本剤の SBMA に対する治療効果を予備的に検討するための臨床研究として 2003 年 9 月から 2007 年 2 月にかけて行われた。その結果、TAP-144-SR(1M)製剤及び本剤の投与により、嚥下機能を改善させることが示唆された[14]。

上記第 II 相試験結果に基づき、名古屋大学神経内科では、本剤の SBMA に対する有効性及び安全性の検討と同薬剤の適応拡大を目的とした多施設共同の医師主導治験を計画し、日本神経学会の推薦のもと、日本医師会の治験推進事業に応募し、2005 年 1 月に治験の計画に関する研究として採択され、第 III 相二重盲検比較試験（JASMITT-06DB 試験、以下 06DB 試験）を計画した。また、2006 年 6 月 9 日に SBMA に対する治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

（1）[redacted]相談

[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との治験相談（[redacted]相談：受付番号[redacted]）を行った。その結果、[redacted]

[redacted]を勧められ、機構の助言に基づいて[redacted]開始した。また、[redacted]を実施した。

(2) [redacted]相談

[redacted]、治験相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談：受付番号[redacted]）を行った。その結果、[redacted]助言を得た。

(3) [redacted]相談

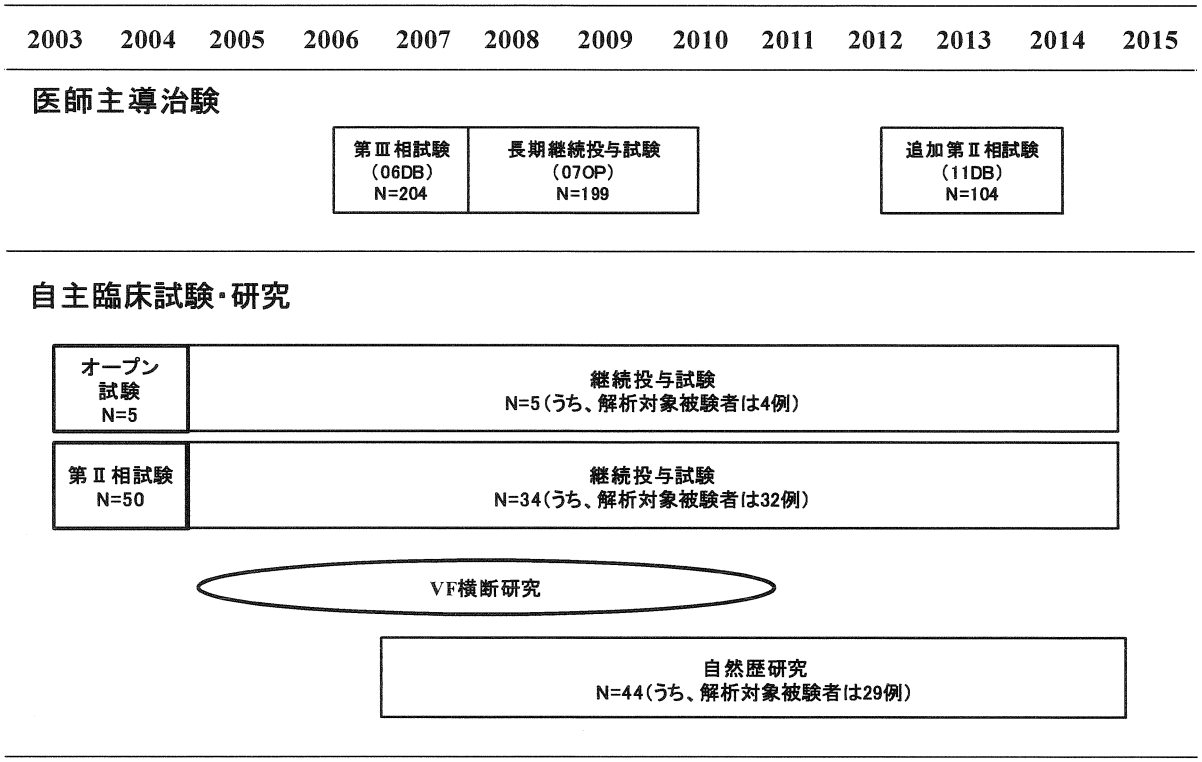
[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談：受付番号[redacted]）した。その結果、[redacted]との機構の見解であった。

上記を踏まえ、[redacted]を行った。

その結果、[redacted]との助言が得られ、[redacted]を実施した。

(4) [redacted]相談

[redacted]を踏まえ、[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号[redacted]）を実施し[redacted]との助言を得た。



N：症例数

図 2.5.1-4　臨床開発の概要

表 2.5.1-1　臨床開発の経緯

試験区分 （試験番号）	対象疾患	資料区分	実施時期	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
自主臨床試験：第 II 相試験 （UMIN000000474 試験）	SBMA	参考	2003.9～ 2007.2														
医師主導治験：第 III 相二重盲検比較試験 （JASMITT-06DB）	SBMA	評価	2006.9～ 2008.3														
医師主導治験：第 III 相長期継続投与試験 （JASMITT-07OP）	SBMA	評価	2007.8～ 2010.2														
医師主導治験：追加第 II 相二重盲検比較試験 （JASMITT-11DB）	SBMA	評価	2012.2～ 2014.2														
[redacted]相談			20[redacted]														
[redacted]相談			20[redacted]														
[redacted]相談			20[redacted]														
[redacted]相談			20[redacted]														

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

前項に示したこれまでの開発経緯から、臨床データパッケージは表 2.5.1-2 とした。なお、表に示した 4 試験の他、名古屋大学にて実施された自主臨床試験（第 II 相継続投与試験及び 5 名のオープン試験）及び自主臨床研究〔嚥下造影（VF）横断研究[15]及び自然歴研究[16]〕（図 2.5.1-4）について、公表論文より一部結果を参考とした。

表 2.5.1-2　臨床データパッケージの一覧

試験区分（試験番号）	試験デザイン	試験の目的	対象	被験薬 対照薬 投与量・投与経路・投与方法	投与被験者数	評価期間	添付資料番号（資料区分）
医師主導治験：第 III 相二重盲検比較試験（JASMITT-06DB）	二重盲検	有効性及び安全性の検討	SBMA 患者	TAP-144-SR(3M) 11.25 mg プラセボ 12 週間隔で皮下投与	199 例〔TAP-144-SR(3M) 投与群 100 例、プラセボ群 99 例〕	48 週	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2（評価資料）
医師主導治験：追加第 II 相二重盲検比較試験（JASMITT-11DB）	二重盲検	有効性及び安全性の検討	SBMA 患者	TAP-144-SR(3M) 11.25 mg プラセボ 12 週間隔で皮下投与	104 例〔TAP-144-SR(3M) 投与群 53 例、プラセボ群 51 例〕	48 週	5.3.5.1-3（評価資料）
医師主導治験：第 III 相長期継続投与試験（JASMITT-07OP）	非盲検	有効性及び安全性の検討	SBMA 患者	TAP-144-SR(3M) 11.25 mg - 12 週間隔で皮下投与	196 例（TAP→TAP 群 98 例、プラセボ→TAP 群 98 例）	96 週	5.3.5.2-1（評価資料）
自主臨床試験：第 II 相単盲検試験（UMIN000000474）	単盲検	有効性及び安全性の検討	SBMA 患者	単盲検比較期：TAP-144-SR(1M) 3.75 mg 追跡期：TAP-144-SR(3M) 11.25 mg プラセボ（単盲検比較期） 単盲検比較期：4 週間隔で皮下投与 追跡期：12 週間隔で皮下投与	50 例〔TAP-144-SR(1M) 及び TAP-144-SR(3M)投与群 25 例、プラセボ群 25 例〕	48 週（単盲検比較期）及び 96 週（追跡期）	5.3.5.1-4（参考資料）

前述のとおり、対象となり得る患者数が極めて限られており、第 III 相試験を再度実施することは困難であることも踏まえ、これまでに得られた医師主導治験結果の総合的な評価に加えて、図 2.5.1-4 の自主臨床研究の結果も勘案し、リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg について、以下の効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請〔申請区分：（4）新効能医薬品〕を行うものである。

【効能・効果】（下線部：追加効能）

○ 前立腺癌

○ 閉経前乳癌
○ 球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

【用法・用量】（変更なし）
通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25 mgを皮下に投与する。投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤〔TAP-144-SR(3M)製剤〕のSBMA患者に対する06DB試験では、血清中TAP-144未変化体及び血清中TAP-144（代謝物M-Iを含む）濃度を、それぞれ液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法及び放射免疫測定（RIA）法を用いて測定した。いずれの測定方法も定量下限値は0.05 ng/mLであった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 本剤のヒトにおける薬物動態

（1）06DB試験

06DB試験でSBMA患者に本剤〔TAP-144-SR(3M)製剤〕を12週ごとに反復投与し、血清中TAP-144未変化体及びTAP-144（代謝物M-Iを含む）の濃度推移を観察した。各濃度の推移を図2.5.3-1及び図2.5.3-2に示した。

TAP-144未変化体濃度（平均値±標準偏差）は、1時間後には11.579±4.4657 ng/mLであり、3時間後にはピーク（15.891±3.2549 ng/mL）に達した。6時間後には低下し（6.406±1.4589 ng/mL）、12週後～48週後の各投与前では平均値が0.034～0.065 ng/mLであった。

TAP-144（代謝物M-Iを含む）濃度（平均値±標準偏差）は、1時間後には13.057±5.1308 ng/mLであり、3時間後にはピーク（18.699±3.3050 ng/mL）に達した。6時間後には低下し（8.975±1.6377 ng/mL）、12週後～48週後の各投与前では平均値が0.153～0.213 ng/mLであった。

TAP-144未変化体濃度及びTAP-144（代謝物M-Iを含む）濃度は、被験者ごとで大きな差はなかった。

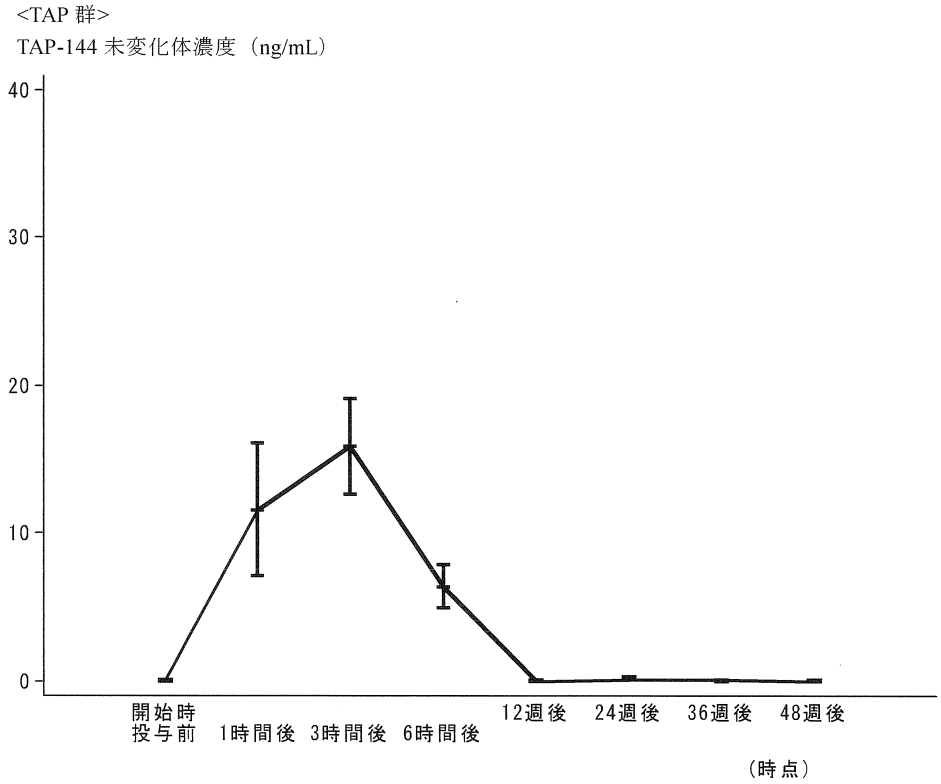


図 2.5.3-1　TAP-144 未変化体の濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差：N=32）（06DB 試験）

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）図 14.2-43

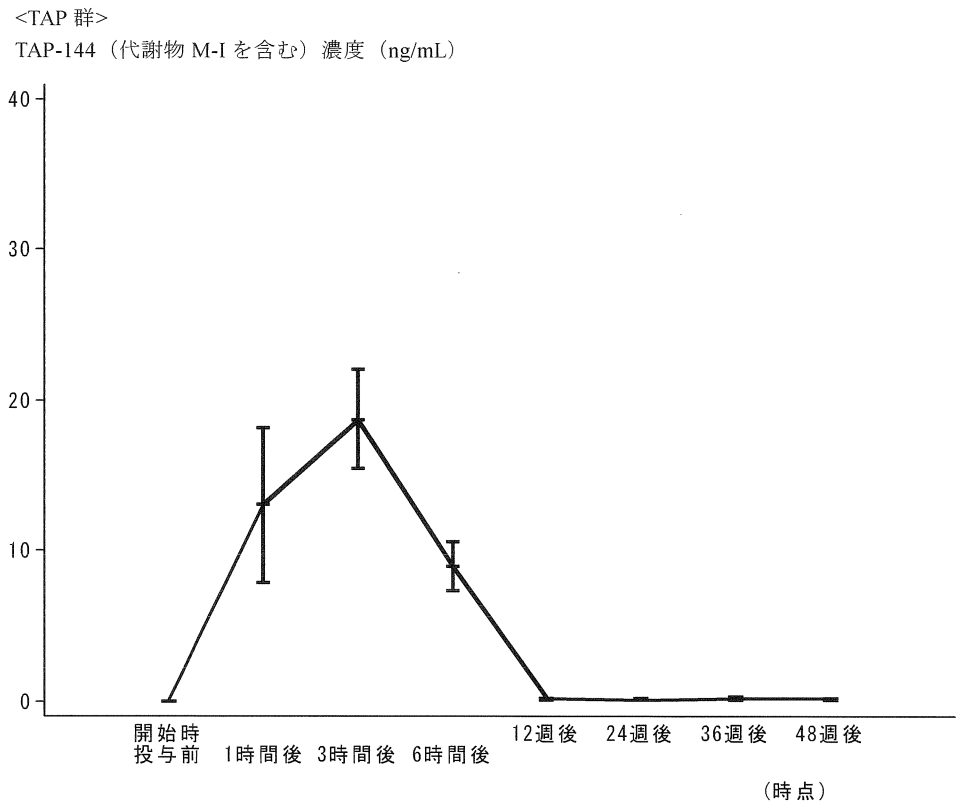


図 2.5.3-2　TAP-144（代謝物 M-I を含む）の濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差：N=32）
（06DB 試験）

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）図 14.2-44

2.5.3.2 本剤及び TAP-144-SR(1M)製剤のヒトにおけるホルモン動態

SBMA 患者での本剤及び TAP-144-SR(1M)製剤投与時のホルモン動態を、06DB 試験、07OP 試験、11DB 試験及び 474 試験で評価した。

（1）06DB 試験

06DB 試験では、SBMA 患者に本剤〔TAP-144-SR(3M)製剤〕を 12 週ごとに反復投与し、血清テストステロン濃度を測定した。

血清テストステロン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与群（TAP 群）では投与開始時の 7.843 ± 2.9627 ng/mL から 12 週後の 0.285 ± 0.1579 ng/mL へと大幅に低下した。その後低値で推移し、48 週後には 0.514 ± 1.2653 ng/mL であった。プラセボ群では、48 週後の血清テストステロン濃度（7.623 ± 2.6867 ng/mL）は投与開始時（7.672 ± 2.5718 ng/mL）と同様の濃度であった。

（2）11DB 試験

11DB 試験では、SBMA 患者に本剤〔TAP-144-SR(3M)製剤〕を 12 週ごとに反復投与し、血清テストステロン濃度を測定した。

血清テストステロン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、TAP 群では投与開始時の 8.53 ± 3.053 ng/mL から 24 週後の 0.21 ± 0.168 ng/mL へと大幅に低下し、48 週後には 0.58 ± 1.494 ng/mL であった。プラセボ群では、48 週後の血清テストステロン濃度（7.71 ± 2.974 ng/mL）は投与開始時（7.86 ± 3.016 ng/mL）と同様の濃度であった。

（3）07OP 試験

07OP 試験では、06DB 試験を終了した SBMA 患者を対象として、本剤〔TAP-144-SR(3M)製剤〕を 12 週ごとに 96 週間（06DB 試験の治験薬投与開始日から起算して 144 週間）継続投与し、血清テストステロン濃度を測定した。

血清テストステロン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、TAP→TAP 群〔06DB 試験で本剤を投与後、07OP 試験で本剤を継続投与〕では投与開始時の 7.843 ± 2.9627 ng/mL から 12 週後の 0.285 ± 0.1579 ng/mL へと大幅に低下した。その後低値で推移し、144 週後には 0.236 ± 0.6716 ng/mL であった。P→TAP 群（06DB 試験でプラセボを投与後、07OP 試験で本剤を投与）では、投与開始時に 7.672 ± 2.5718 ng/mL であり、プラセボ投与を継続した 48 週後（7.623 ± 2.6867 ng/mL）までは投与開始時と同様の濃度であった。本剤投与開始後の 60 週後には 0.322 ± 0.5990 ng/mL へと大幅に低下した。その後低値で推移し、144 週後には 0.237 ± 0.4728 ng/mL であった。

（4）474 試験

474 試験では、単盲検比較期に SBMA 患者に TAP-144-SR(1M)製剤を 4 週ごとに反復投与し、投与開始 48 週後まで血清テストステロン濃度を測定した。

血清テストステロン濃度は、プラセボ群でほとんど変動しなかったのに対し、TAP-144-SR(1M)投与群では投与開始後 4 週間以内に全例で基準値下限未満（<2.7 ng/mL）まで低下した。また、TAP-144-SR(1M)製剤を反復投与することで、血清テストステロン濃度の抑制は維持された。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性を検討した試験の要約を表 2.5.4-1（評価資料）及び表 2.5.4-2（参考資料）に示した。

表 2.5.4-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料）

試験／実施計画書番号（国）	試験目的	試験期間	対象	主要評価項目	副次評価項目 主なその他の評価項目	登録被験者数／計画被験者数	投与薬剤	投与量	投与方法	投与期間	総括報告書添付番号
第 III 相二重盲検比較試験／JASMITT-06DB（日本）	有効性及び安全性の検討	2006.9 ～ 2008.3	SBMA 患者	嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率）	陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合 入院時血清 CK 嚥下機能指標の評価 運動機能指標の評価 QOL の評価 有害事象 骨塩量 ホルモン濃度（血清テストステロン） 薬物動態	TAP-144-SR 102 例／85 例 プラセボ 102 例／85 例	TAP-144-SR (3M) プラセボ	11.25 mg 0 mg	12 週間隔で皮下投与	48 週間	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2
追加第 II 相二重盲検比較試験／JASMITT-11DB（日本）	有効性及び安全性の検討	2012.2 ～ 2014.2	SBMA 患者	嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率）	嚥下機能スコア 嚥下機能指標の評価 QOL の評価 運動機能指標の評価 陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合 入院時血清 CK 酸化ストレスマーカー 有害事象 骨塩量 ホルモン濃度（血清テストステロン）	TAP-144-SR （未治療例） 42 例／40 例 TAP-144-SR （既治療例） 11 例／10 例 プラセボ （未治療例） 44 例／40 例 プラセボ （既治療例） 10 例／10 例	TAP-144-SR (3M) プラセボ	11.25 mg 0 mg	12 週間隔で皮下投与	48 週間	5.3.5.1-3

表 2.5.4-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料）（続き）

試験／実施計画書番号（国）	試験目的	試験期間	対象	主要評価項目	副次評価項目 主なその他の評価項目	登録被験者数／計画被験者数	投与薬剤	投与量	投与方法	投与期間	総括報告書添付番号
第 III 相長期継続投与試験／JASMITT-07OP（日本）	有効性及び安全性の検討	2007.8 ～ 2010.2	SBMA 患者	嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率）	嚥下機能指標の評価 運動機能指標の評価 QOL の評価 有害事象 骨塩量 ホルモン濃度（血清テストステロン）	TAP-144-SR 199 例／152 例	TAP-144-SR (3M)	11.25 mg	12 週間隔で皮下投与	96 週間	5.3.5.2-1

表 2.5.4-2　有効性評価に用いた臨床試験一覧（参考資料）

試験／実施計画書番号（国）	試験目的	試験期間	対象	主要評価項目	副次評価項目 主なその他の評価項目	登録被験者数／計画被験者数	投与薬剤	投与量	投与方法	投与期間	総括報告書添付番号
第 II 相単盲検試験／UMIN000000474（日本）	有効性及び安全性の検討	2003.9 ～ 2007.2	SBMA 患者	運動機能指標の評価（ALSFRS-R）	嚥下機能 1C2（抗ポリグルタミン抗体）陽性細胞数の割合 肺機能 血清 AST、ALT、CK レベル Beck うつ評価 臨床検査 有害事象 ALSFRS-R サブスコア MVIC NCS ホルモン濃度（血清テストステロン）	単盲検比較期： TAP-144-SR 25 例／20 例 プラセボ 25 例／20 例 追跡期： TAP-144-SR 34 例 無治療 15 例	TAP-144-SR (1M) プラセボ TAP-144-SR (3M) なし	3.75 mg 0 mg 11.25 mg —	4 週間隔で皮下投与 12 週間隔で皮下投与	48 週間 96 週間	5.3.5.1-4

2.5.4.1 試験デザイン

評価資料とした3試験（06DB試験、11DB試験及び07OP試験）の試験デザインを以下に要約する。

06DB試験及び11DB試験は、遺伝子検査にて診断が確定したSBMA患者を対象に本剤又はプラセボを投与する無作為割付二重盲検並行群間比較第III相及び追加第II相試験であった。計画被験者数は、06DB試験では計170例〔本剤群（以下、TAP群）85例、プラセボ群85例〕、11DB試験では計100例〔TAP群50例（未治療例40例、既治療例10例）、プラセボ群50例（未治療例40例、既治療例10例）〕とした（未治療例／既治療例：本治験に登録された被験者のうち、過去にLH-RHアゴニストが投与されたことがない／ある被験者）。被験者に対し本剤（TAP-144として11.25 mg）又はプラセボのいずれかの投与を開始し、以後12週ごとに4回投与を行った。主要評価項目は嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率）とした。なお、11DB試験の主たる評価対象は未治療例としたが、既治療例についても同様の評価を行った。

07OP試験は、06DB試験で本剤又はプラセボを投与されたSBMA患者を対象とする非対照長期継続投与試験であった。計画被験者数は、目標被験者数として152例とした。本治験では06DB試験終了後、本治験薬の継続投与を希望する被験者に対して、同意を取得したうえで、本剤（TAP-144として11.25 mg）を非盲検法にて12週ごとに96週間にわたり投与し、有効性及び安全性を評価した。主要評価項目は嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率）とした。

2.5.4.2 有効性の評価方法

2.5.4.2.1 有効性評価項目

2.5.4.2.1.1 咽頭部バリウム残留率

SBMA患者では病状の進行に伴い球麻痺が必発し、特に進行例では誤嚥から嚥下性肺炎を生じる頻度が極めて高く、軽症例であっても潜在的な嚥下障害・球麻痺を有していることが少なくない[17][18]。このため、SBMA患者の予後を規定する因子として嚥下障害の程度は非常に重要であり、四肢筋力低下よりも直接死因に関わるものである。SBMA患者の誤嚥のリスクを最も適切に反映する嚥下造影検査における定量的指標は、誤嚥の頻度と相関することが知られている咽頭部バリウム残留率である[19][20]と考えられるため、いずれの試験とも「咽頭部バリウム残留率」を主要評価項目として採用した。

咽頭部バリウム残留率の評価方法として、SBMA患者を対象にした本剤の開発では、a）初回嚥下後（旧JASMITT方式）の咽頭部バリウム残留率が50%以上の被験者を含めた評価〔以下、旧JASMITT方式（50%以上含む）〕、b）初回嚥下後（旧JASMITT方式）の咽頭部バリウム残留率が50%以上の被験者を除いた評価〔以下、旧JASMITT方式（50%以上除く）〕、及びc）一連の嚥下後（新JASMITT方式）の評価（以下、新JASMITT方式）の3つの方法を採用した。これらの評価方法の適切性については2.5.4.4.1（3）に述べた。

2.5.4.2.1.2 その他の有効性の評価項目

06DB試験及び11DB試験の主な副次評価項目として、SBMAの中心的病態を反映する指標である陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合、また入院時血清CK、

ALSFRS-R、定量的重症筋無力症スコア（QMG Score）及びQOL〔日本語版筋萎縮性側索硬化症評価質問票（ALSAQ）-5〕を設定した。これらの評価項目の設定根拠は2.7.3.1.2.2に示した。なお、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の臨床的意義について、2.5.4.4.2（3）に述べた。

2.5.4.2.2 解析対象集団

06DB試験及び11DB試験では解析対象集団として、「最大の解析対象集団」（FAS）、「治験実施計画書に適合した解析対象集団」（PPS）、「安全性データの解析対象集団」の3種類の解析対象集団を設定した。有効性解析の主たる解析対象集団として用いるFASは「無作為化された被験者のうち、治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」として定義した。また、11DB試験では、未治療例と既治療例でこれらの解析を実施した。なお、07OP試験及び11DB試験の既治療例では、PPSの解析はしなかった。

2.5.4.3 患者背景

（1）06DB試験

FAS全体の年齢は53.9 ± 9.21歳（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、罹病期間は13.02 ± 7.860年、咽頭部バリウム残留率は旧JASMITT方式（50%以上除く）で測定したデータ（165例）で9.12 ± 10.219%、新JASMITT方式で測定したデータ（194例）で8.65 ± 10.970%であった。

新JASMITT方式で測定したデータによる咽頭部バリウム残留率を除き、その他の主要な人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.1.2（1）参照）。

（2）11DB試験

FAS（未治療例）全体の年齢は50.6 ± 8.38歳（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、筋力低下発症からの経過期間は7.11 ± 4.458年、スクリーニング時の咽頭部バリウム残留率は旧JASMITT方式（1回法）で11.96 ± 15.298%、旧JASMITT方式（3回法）で11.94 ± 12.534%、旧JASMITT方式（10 mL）で7.55 ± 9.321%、新JASMITT方式（1回法）で9.17 ± 12.898%、新JASMITT方式（3回法）で8.97 ± 8.699%、新JASMITT方式（10 mL）で5.00 ± 5.330%であった。

筋力低下発症からの経過年数が、プラセボ群と比較してTAP群で短い傾向を示した（p=0.210、2標本t検定）が、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性には、投与群間で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.1.2（2）参照）。

（3）07OP試験

FAS全体の二重盲検比較試験（06DB試験）開始時の年齢は53.9 ± 9.21歳（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、罹病期間は13.02 ± 7.860年、咽頭部バリウム残留率は旧JASMITT方式（50%以上除く）で測定したデータ（165例）で9.12 ± 10.219%、新JASMITT方式で測定したデータ（194例）で8.65 ± 10.970%、旧JASMITT方式（50%以上含む）で測定したデータ（195例）で19.44 ± 26.745%であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、新 JASMITT 方式で測定したデータによる 06DB 試験開始時の咽頭部バリウム残留率が TAP→TAP 群で高く（p=0.013、2 標本 t 検定）、罹病期間が 2 年未満又は 5 年未満の被験者数の割合に投与群間で差があった他は、投与群間で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.1.2（4）参照）。

2.5.4.4 有効性の結果

本項では、評価資料とした 06DB 試験及び 11DB 試験の結果の概要を示した。なお、本剤の長期投与時の有効性を評価した 07OP 試験（評価資料）及び 474 試験（参考資料）の結果は、2.5.4.5 及び 2.5.4.6 にそれぞれ示した。

2.5.4.4.1 咽頭部バリウム残留率

（1）06DB 試験

FAS のうち旧 JASMITT 方式（50%以上除く）で測定したデータが得られた被験者（TAP 群 79 例、プラセボ群 77 例）を対象に、投与開始時と投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の咽頭部バリウム残留率とその変化量の要約統計量並びに変化量の平均値の両側 90%信頼区間を表 2.5.4-3 に示した。投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-1.01%（-2.69%～0.66%）、プラセボ群で 0.25%（-1.11%～1.61%）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-1.27%（-3.41%～0.88%）であった。咽頭部バリウム残留率の投与終了時における投与開始時からの平均変化量はプラセボ群と比べ TAP 群で大きかったが、主解析として計画された 2 標本 t 検定で比較したところ、有意な群間差は認められなかった（p=0.331、2 標本 t 検定）。

新 JASMITT 方式で測定したデータが得られた被験者（TAP 群 97 例、プラセボ群 96 例）を対象に同様の解析を行った結果を表 2.5.4-4 に示した。投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-1.55%（-3.73%～0.64%）、プラセボ群で 1.66%（0.08%～3.24%）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-3.21%（-5.89%～-0.52%）であった。咽頭部バリウム残留率の投与終了時における投与開始時からの平均変化量はプラセボ群と比べ TAP 群で大きく、2 標本 t 検定による群間比較の結果、p=0.049 であった（2 標本 t 検定）。しかしながら、群間差がみられたベースライン値で調整した結果、投与終了時の群間差は有意とならなかった。

開封後の追加解析として実施した、旧 JASMITT 方式（50%以上含む）の咽頭部バリウム残留率は、投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-5.08%（-8.59%～-1.56%）、プラセボ群で 0.18%（-2.90%～3.26%）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-5.26%（-9.92%～-0.60%）であった（表 2.5.4-5）。咽頭部バリウム残留率の投与終了時における投与開始時からの平均変化量はプラセボ群と比べ TAP 群で大きく、2 標本 t 検定による群間比較の結果、p=0.063 であった（2 標本 t 検定）。

表 2.5.4-3　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上除く）で測定したデータ＞（FAS）（06DB 試験）

単位(%)

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP群	79	9.17	10.370	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0
	プラセボ群	77	7.77	8.283	0.0	2.00	5.00	10.00	35.0
投与終了時	TAP群	79	8.16	7.353	0.0	2.00	5.00	10.00	30.0
	プラセボ群	77	8.03	7.182	0.0	3.50	5.00	10.00	35.0
変化量	TAP群	79	-1.01	8.933	-30.0	-3.00	0.00	3.00	25.0
	プラセボ群	77	0.25	7.161	-20.0	-1.50	0.00	2.50	25.0

＊ 投与開始時からの変化量

	投与群	平均値	両側90%信頼区間		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		2標本t検定 p値	2標本Wilcoxon 検定p値
			下限値	上限値		下限値	上限値		
変化量*	TAP群	-1.01	-2.69	0.66	-1.27	-3.41	0.88	0.331	0.393
	プラセボ群	0.25	-1.11	1.61					

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-1

表 2.5.4-4　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜新 JASMITT 方式で測定したデータ＞（FAS）（06DB 試験）

単位(%)

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP群	97	10.58	13.532	0.0	2.00	5.00	15.00	70.0
	プラセボ群	96	6.68	7.192	0.0	2.00	5.00	7.50	35.0
投与終了時	TAP群	97	9.04	11.298	0.0	2.00	5.00	10.00	80.0
	プラセボ群	96	8.34	11.173	0.0	2.00	5.00	10.00	65.0
変化量	TAP群	97	-1.55	12.938	-55.0	-3.00	0.00	2.00	45.0
	プラセボ群	96	1.66	9.321	-20.0	-0.50	0.00	2.00	45.0

＊ 投与開始時からの変化量

	投与群	平均値	両側90%信頼区間		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		2標本t検定 p値	2標本Wilcoxon 検定p値
			下限値	上限値		下限値	上限値		
変化量*	TAP群	-1.55	-3.73	0.64	-3.21	-5.89	-0.52	0.049	0.044
	プラセボ群	1.66	0.08	3.24					

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-2

表 2.5.4-5　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ＞（FAS）（06DB 試験）

単位(%)
＊ 投与開始時からの変化量
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP群	98	20.30	27.077	0.0	3.50	7.50	25.00	100.0
	プラセボ群	96	18.65	26.641	0.0	2.00	5.00	20.00	100.0
投与終了時	TAP群	98	15.22	20.374	0.0	3.50	7.50	20.00	100.0
	プラセボ群	96	18.83	24.555	0.0	3.50	7.50	20.00	100.0
変化量*	TAP群	98	-5.08	20.959	-80.0	-5.00	0.00	3.00	70.0
	プラセボ群	96	0.18	18.152	-85.0	-3.50	0.00	5.00	48.0

単位(%)
＊ 投与開始時からの変化量
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

	投与群	平均値	両側90%信頼区間		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		2標本t検定 p値	2標本Wilcoxon 検定p値
			下限値	上限値		下限値	上限値		
変化量*	TAP群	-5.08	-8.59	-1.56	-5.26	-9.92	-0.60	0.063	0.118
	プラセボ群	0.18	-2.90	3.26					

Source：06DB 試験　総括報告書追補（5.3.5.1-2）表 5.1-1

（2）11DB 試験

06DB 試験における追加解析結果に基づき、その再現性を検討するために、11DB 試験では咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）を主要評価項目として設定した。本指標の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（両側 90%信頼区間、以下同様）は、11DB 試験（未治療例）の TAP 群で-2.88%（-6.52%～0.77%）、プラセボ群で-1.42%（-5.06%～2.23%）であった。その群間差（TAP 群－プラセボ群）は-1.46%（-6.56%～3.63%）

であり、有意な差はみられなかった（表 2.5.4-6）。本治験では、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が 50%以上の被験者数が評価対象 84 例のうち 5 例と少なく、全体として 06DB 試験よりも咽頭部バリウム残留率のベースライン値が低かったことが、11DB 試験の群間差が小さくなるような影響を及ぼしたと考えられる（2.5.4.4.1（4））。

表 2.5.4-6　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ＞（FAS）（11DB 試験）

単位（%）
＊ 投与開始時からの変化量
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP群	41	10.67	11.842	1.0	3.50	7.50	15.00	60.0
	プラセボ群	42	11.73	15.437	2.0	3.50	7.50	10.00	65.0
投与終了時	TAP群	41	7.79	9.804	1.0	3.50	5.00	10.00	55.0
	プラセボ群	42	10.31	15.798	1.0	2.00	5.00	7.50	80.0
変化量*	TAP群	41	-2.88	13.862	-55.0	-5.50	0.00	1.00	40.0
	プラセボ群	42	-1.42	14.026	-45.0	-5.00	-1.50	1.50	55.0

単位（%）
＊ 投与開始時からの変化量
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

	投与群	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定
			下限値	上限値	下限値	上限値		下限値	上限値	下限値	上限値	p値
変化量*	TAP群	-2.88	-6.52	0.77	-7.25	1.50	-1.46	-6.56	3.63	-7.55	4.63	0.634
	プラセボ群	-1.42	-5.06	2.23	-5.79	2.95						

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-2

（3）主要評価項目の適切性に関する考察

前述のとおり、11DB 試験（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）では、06DB 試験でみられた咽頭部バリウム残留率の群間差と同様な統計学的有意性を追認することはできなかった。この結果を踏まえ、評価方法を含む主要評価項目の適切性について事後的に考察した。

1）旧 JASMITT 方式と新 JASMITT 方式の適切性について

初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）と一連の嚥下後の咽頭部バリウム残留率（新 JASMITT 方式）のどちらが医学的に適切であるか、嚥下有識者の意見や名古屋大学病院を受診した SBMA 患者のうち、対象に合致した順に VF 検査を行った SBMA 患者 111 例の成績（以下、VF 横断研究）を踏まえ事後的に検討した（111 例のその他の試験・研究への参加状況は、474 試験：49 例、自然歴研究：39 例、06DB 試験：10 例、その他：13 例）。その結果、主に以下の理由により嚥下機能をより直接的に評価し得る初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）の方が臨床評価方法として適切であると考えられた。

- 国際的に行われている Logemann らの方法[20]は初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率である。
- 一連の嚥下後の咽頭部バリウム残留率（新 JASMITT 方式）は分割嚥下（1 回で嚥下しきれないために、複数回に分けて行われる嚥下）を反映するために考案されたが、逆に嚥下能力を過大評価してしまう可能性がある。
- 分割嚥下における 2 回目以降の飲み込みは代償を反映している可能性があり、嚥下機能をより直接的に評価するには初回嚥下後が医学的に妥当と考えられる。

・何回までの飲み込みを「一連の嚥下」とするかについては評価者（読影者）の主観が排除できないが、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率ではこのようなリスクが少ない。
・SBMA 患者における嚥下造影時のバリウムの喉頭侵入は、バリウムが声門上に侵入する異常所見で誤嚥の前段階とみなせるが、06DB 試験では喉頭侵入の程度が評価されていないこと、また 11DB 試験では喉頭侵入ありの例が少なかったため、VF 横断研究の成績で検討したところ、誤嚥に直結する喉頭侵入の有無は、分割嚥下後に比べて初回嚥下後において関連が示唆された（図 2.5.4-1）。

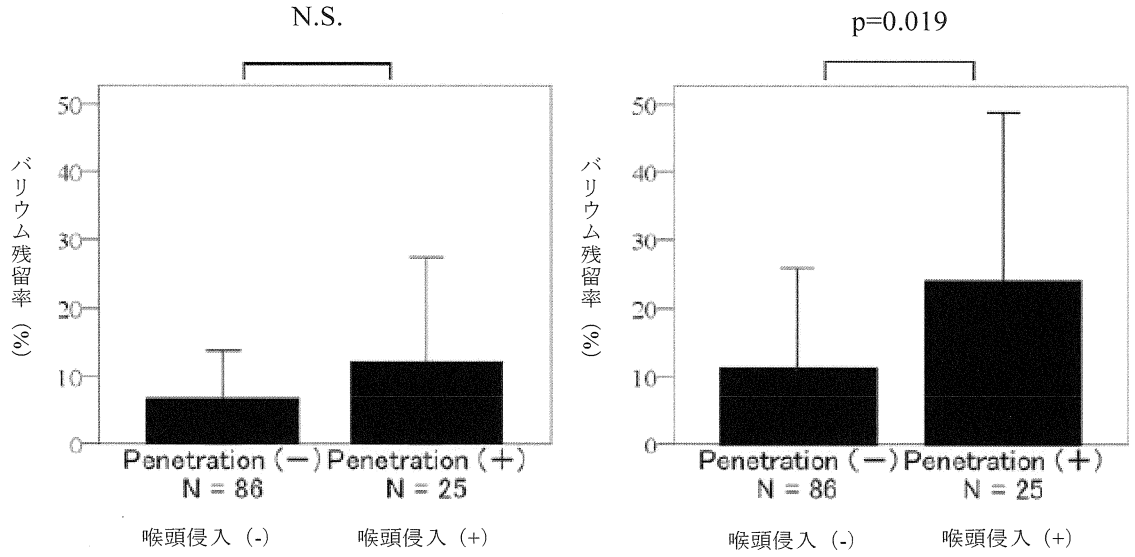


図 2.5.4-1　初回嚥下後（旧 JASMITT 方式）及び一連の嚥下後（新 JASMITT 方式）の咽頭部バリウム残留率と喉頭侵入との関連（VF 横断研究）右図：初回嚥下後（旧 JASMITT 方式）、左図：一連の嚥下後（新 JASMITT 方式）（Student's t 検定、平均・標準偏差）

Source：VF 横断研究　公表論文（in press）（5.4-14）Figure 5

2）旧 JASMITT 方式の妥当性について

① 旧 JASMITT 方式と ALSFRS-R 球麻痺関連項目との関連性に基づく妥当性の検討

残留率が 50%以上の被験者を含めた場合と除いた場合における、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）への影響を評価するため、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）と ALSFRS-R 球麻痺関連項目との関連性を検討した。

06DB 試験の試験開始時のデータにおいて、ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目（言語、唾液、嚥下）の合計スコアが低い患者、すなわち嚥下状態が悪い患者で咽頭部バリウム残留率が増加する傾向がみられたが、50%以上の被験者（評価対象 195 例のうち 30 例）を含めた場合の方が、50%以上の被験者を除いた場合よりもその傾向が明確であった（図 2.5.4-2）。

一方、11DB 試験の未治療例の試験開始時のデータでは、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が 50%以上の被験者数が評価対象 84 例のうち 5 例と少なかったため、VF 横断研究で検討したところ、50%以上の被験者（評価対象 111 例のうち 12 例）を含めた場合の方が、50%以上の被験者を除いた場合よりも ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目の合計が低い患者で咽頭部バ

リウム残留率が増加する傾向が明確であり、06DB 試験でみられた関連性が追認された（図 2.5.4-3）。

したがって、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）は球麻痺関連症状の重症度との関連性がみられ、かつ、残留率が 50%以上の被験者も対象に含めて評価することで、球麻痺関連症状の重症度との関連性がより強くなる指標であると考えられる。

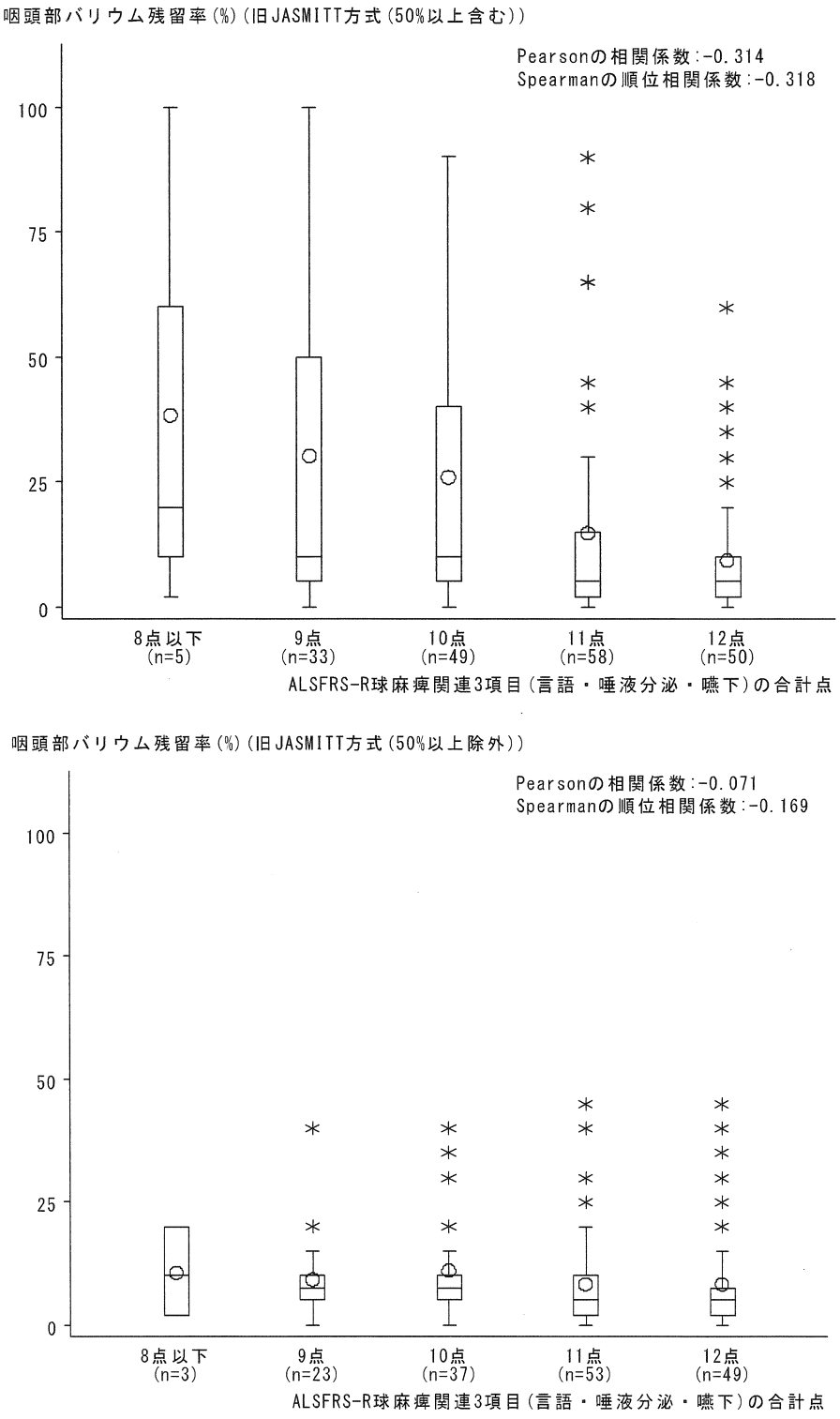


図 2.5.4-2　ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目の合計点数と咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）との関係（06DB 試験）（FAS）（上図：50%以上の被験者を含む、下図：50%以上の被験者を除く）

Source：06DB 試験　総括報告書追補（5.3.5.1-2）図 5.4-1

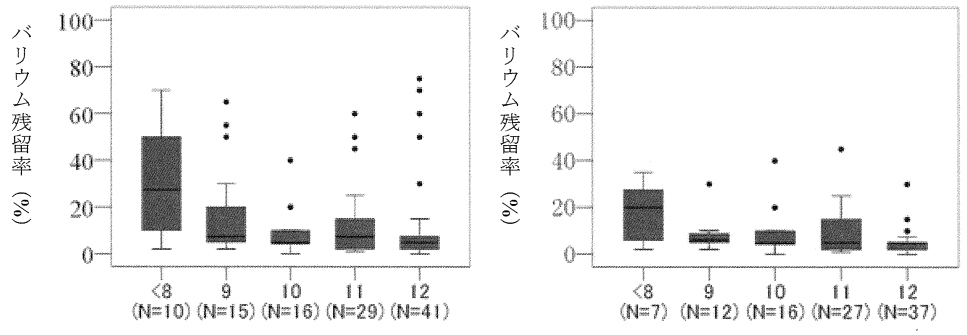


図 2.5.4-3　ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目の合計点数と咽頭部バリウム残留率との関係（VF 横断研究）（左図：50%以上の被験者を含む、右図：50%以上の被験者を除く）

Source：VF 横断研究　公表論文（in press）（5.4-14）Figure 4

② 旧 JASMITT 方式と喉頭侵入との関連性に基づく妥当性の検討

咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）の妥当性を確認するため、旧 JASMITT 方式と喉頭侵入との関連性を、該当症例が含まれている前述の VF 横断研究のデータを用いて検討した。

その結果、残留率が 50%以上の被験者を含めた場合には、喉頭侵入を呈した患者の方が、喉頭侵入がみられなかった患者に比べ、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）は有意に高値を示した。一方、50%以上の被験者を除いた場合には、有意な差はみられなかった（図 2.5.4-4）。

したがって、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）は、残留率が 50%以上の被験者も対象に含めて評価することで、誤嚥リスクとの関連性がより強くなる指標であると考えられた。

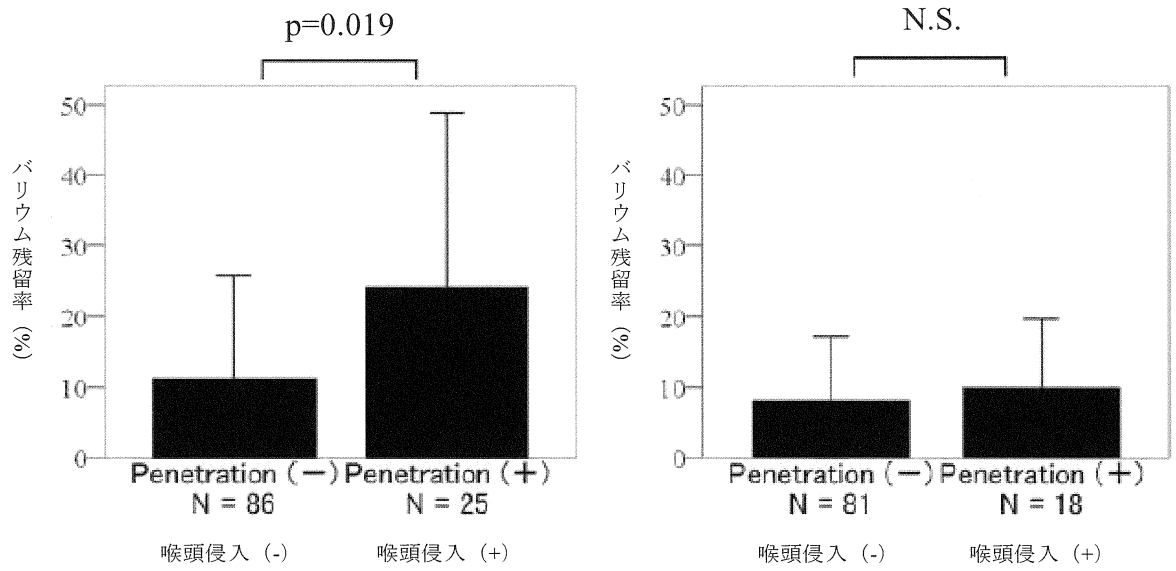


図 2.5.4-4　咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）と喉頭侵入との関連（VF 横断研究）（左図：50%以上の被験者を含む、右図：50%以上の被験者を除く）（Student's t 検定、平均値・標準偏差）

Source：VF 横断研究　公表論文（in press）（5.4-14）Figure 5

前述の①及び②の検討結果から、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）は、残留率が 50%以上の被験者も評価対象に含めて評価することで、球麻痺関連症状の重症度及び誤嚥のリスクとの関連性がより強くなり、SBMA 患者の嚥下機能の評価指標として適切であると考えられた。

③ 旧 JASMITT 方式の信頼性について

11DB 試験では咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）の 3 回法として嚥下造影を一時期に 3 回行う評価を副次的に行なっていたため、同試験の試験開始時の 3 回法のデータを用いて信頼性（再現性）を検討した。

その結果、50%以上の被験者を含めた全体での信頼性（再現性）は、級内相関係数（平均測定値）が 0.909 と良好であり、3 回とも 50%未満であった患者に絞った級内相関係数（0.848）と比較しても良好な信頼性（再現性）が認められた。この結果は、バリウム残留率の高値は測定ノイズによる外れ値ではなく、再現性のあるシグナルであり、それらの高値を評価対象に含めることで、より広いレンジで再現性のある測定ができていると解釈し得る。

したがって、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）は、残留率が 50%以上の被験者も対象に含めて評価することで、より信頼性（再現性）の高くなる指標であると考えられた。

3）主要評価項目の適切性に関する考察のまとめ

上記のように、11DB 試験では残留率が 50%以上の被験者数が少なかったことから妥当性の検討は難しかったが、06DB 試験及び VF 横断研究により、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式）は、一連の嚥下後の咽頭部バリウム残留率（新 JASMITT 方式）よ

りも嚥下機能を適切に評価できる方法であることが確認された。また、11DB 試験の結果も踏まえ、旧 JASMITT 方式は、残留率が 50%以上の被験者も対象に含めて評価することで信頼性（再現性）が高くなる指標であると考えられた。よって、追加第 II 相試験として実施した 11DB 試験で主要評価項目を咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）に設定したことは適切であったと考えられる。

（4）06DB 試験及び 11DB 試験における本剤の有効性に関する考察

11DB 試験で主要評価項目に設定した、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（両側 90%信頼区間、以下同様）について、06DB 試験では TAP 群で-5.08%（-8.59%～-1.56%）、プラセボ群で 0.18%（-2.90%～3.26%）であった。その群間差は-5.26%（-9.92%～-0.60%）であり、有意な差がみられた。これに対し、11DB 試験（未治療例）の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値は TAP 群で-2.88%（-6.52%～0.77%）、プラセボ群で-1.42%（-5.06%～2.23%）であった。その群間差は-1.46%（-6.56%～3.63%）であり、有意な差はみられなかった。

1）06DB 試験と 11DB 試験の結果の比較について

両試験における統計的有意性の違いは、追加第 II 相試験として実施した 11DB 試験が、実施可能性の点から十分な検出力を保持し得ない計画であったことが一つの要因であったと考えられる（06DB 試験成績の想定下で 11DB 試験の検出力は約 30%）。

また、11DB 試験（未治療例）の群間差は 06DB 試験に比べ小さかったが、2.5.4.4.1（3）2）③で示したように評価方法の信頼性の高さを踏まえると、評価方法として咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）を採用したことが試験間の差の主な原因ではないと考えられる。そこで、両試験の被験者背景項目の分布を比較したところ、11DB 試験（未治療例）では 06DB 試験に比べ、筋力低下発症からの経過年数が短く、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）のベースライン値が低い傾向がみられたが、これら以外に、両試験間で背景項目の分布の大きな違いはみられなかった（表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7　06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）における被験者背景の比較（FAS）

項目	試験	群	例数	平均値	標準偏差
年齢(歳)	06DB	TAP群	100	53.6	9.22
		プラセボ群	99	54.2	9.23
	11DB	TAP群	42	51.4	8.85
		プラセボ群	42	49.8	7.91
筋力低下発症からの経過年数(年)	06DB	TAP群	100	12.72	8.378
		プラセボ群	99	13.31	7.330
	11DB	TAP群	42	6.49	3.621
		プラセボ群	42	7.72	5.135
咽頭部バリウム残留率(%)(初回嚥下後)1回法(投与開始時)	06DB	TAP群	98	20.30	27.077
		プラセボ群	97	18.56	26.516
	11DB	TAP群	42	12.20	15.341
		プラセボ群	42	11.73	15.437
咽頭部バリウム残留率(%)(一連の嚥下後)1回法(投与開始時)	06DB	TAP群	97	10.58	13.532
		プラセボ群	97	6.72	7.162
	11DB	TAP群	42	9.13	12.768
		プラセボ群	42	9.21	13.182
日本語版ALSAQ-5合計点(投与開始時)	06DB	TAP群	100	10.1	3.43
		プラセボ群	99	10.7	3.80
	11DB	TAP群	42	9.6	3.53
		プラセボ群	42	9.5	3.29
日本語版ALSFRS-R合計点(投与開始時)	06DB	TAP群	100	40.8	3.56
		プラセボ群	99	41.0	3.74
	11DB	TAP群	42	41.9	3.09
		プラセボ群	42	41.1	3.20
QMG Score合計点(投与開始時)	06DB	TAP群	100	7.2	2.98
		プラセボ群	99	6.8	2.81
	11DB	TAP群	42	5.1	3.08
		プラセボ群	42	6.1	2.57
陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合(%)(投与開始時)	06DB	TAP群	100	20.59	15.013
		プラセボ群	99	20.73	13.995
	11DB	TAP群	42	24.03	13.455
		プラセボ群	42	28.61	10.212
血清CK(IU/L)(投与開始時)	06DB	TAP群	100	754.2	443.17
		プラセボ群	99	784.4	479.75
	11DB	TAP群	41	754.7	464.48
		プラセボ群	42	832.1	397.02

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）表 11.2（01）
初回嚥下後：旧 JASMITT 方式、一連の嚥下後：新 JASMITT 方式

被験者の背景項目の違いは、11DB 試験では筋力低下発症からの年数が短い患者を積極的に組み入れたことと、それに伴い対象となる患者集団が限定されて、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）のベースライン値の高い患者層が、11DB 試験では 06DB 試験に比べ結果的に少なく組み入れられてしまったことが考えられた。そのベースライン値については、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与終了時における投与開始時からの変化量を従属変数とした共分散分析において、両試験とも明らかな要因反応関係を示しており、咽頭部バリウム残留率のベースライン値が主要評価項目の結果に大きく影響を与える要因であることが示唆された（表 2.5.4-8）。

表 2.5.4-8　咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）に関する共分散分析

（1）06DB 試験（FAS）

応答変数	説明変数	推定値	t値	p値	共分散分析				
					自由度	平方和	平均平方	F値	p値
変化量	切片 β_0	-5.07	-0.72	0.475	--	--	--	--	--
	投与群 β_1	-4.46	-1.93	0.055	1	960.68	960.68	3.71	0.055
	投与開始時における咽頭部バリウム残留率 β_2	-0.43	-9.74	<0.001	1	24568.23	24568.23	94.94	<0.001
	年齢（歳） β_3	0.27	2.09	0.037	1	1134.86	1134.86	4.39	0.037
	罹病期間（年） β_4	-0.10	-0.69	0.490	1	123.65	123.65	0.48	0.490

	調整済み平均値	両側90%信頼区間		調整済み平均値の群間差	両側90%信頼区間	
		下限値	上限値		下限値	上限値
TAP群	-4.68	-7.37	-1.99	-4.46	-8.28	-0.63
プラセボ群	-0.22	-2.94	2.49			

β_1 に対する検定結果が主要な結果
統計モデル：咽頭部バリウム残留率の投与終了時における投与開始時からの変化量
　= β_0 + β_1（投与群）+ β_2（調整因子）+ β_3（調整因子）+ β_4（調整因子）+ 誤差 〔正規分布〕
投与群（カテゴリ変数）はCLASS変数に指定し、次のように取り扱った 0:プラセボ群、1:TAP群
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

Source：06DB 試験　総括報告書追補（5.3.5.1-2）表 7-6

（2）11DB 試験〔FAS（未治療例）〕

応答変数	説明変数	推定値	t値	p値	共分散分析				
					自由度	平方和	平均平方	F値	p値
変化量	切片 β_0	6.94	1.58	0.118	-	-	-	-	-
	投与群 β_1	-1.08	-0.39	0.697	1	23.89	23.89	0.15	0.697
	投与開始時における咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法 β_2 5%以上～20%未満*	-2.34	-0.75	0.452	2	2269.54	1134.77	7.23	0.001
	投与開始時における咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法 β_2 20%以上*	-15.80	-3.66	<0.001					
	筋力低下発症からの経過年数 β_3	-7.87	-2.17	0.032	1	741.62	741.62	4.72	0.032
	CAGリピート数 β_4	2.44	0.83	0.407	1	108.95	108.95	0.69	0.407

*5%未満との比較

	調整済み平均値	標準誤差	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		調整済み平均値の群間差	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値		下限値	上限値	下限値	上限値
TAP群	-2.90	2.512	-7.08	1.28	-7.90	2.10	-1.08	-5.69	3.53	-6.60	4.44
プラセボ群	-1.82	2.373	-5.77	2.13	-6.55	2.90					

β_1 に対する検定結果が主解析
統計モデル：咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法の投与終了時における投与開始時からの変化量
　= β_0 + β_1（投与群）+ β_2（調整因子）+ β_3（調整因子）+ β_4（調整因子）+ 誤差 〔正規分布〕
投与群（カテゴリ変数）はCLASS変数に指定し、次のように取り扱った 1:TAP群、2:プラセボ群
投与開始時における咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法 1:20%以上、2:5%以上～20%未満、3:5%未満
調整因子（筋力低下発症からの経過年数）1:10年未満、2:10年以上
調整因子（CAGリピート） 1:49以下、2:50以上
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-1

さらに、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与終了時における投与開始時からの変化量をそのベースライン値で層別した結果（表 2.5.4-9、層別の区切は層

別割付で用いた5%及び20%とした）では、各層とも少数例のためばらつきはあるものの、両試験で各層における群間差の方向性は類似しており、ベースライン値が高い層では大きな群間差が両試験ともみられた。

表 2.5.4-9　咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）のベースライン値による層別解析〔06DB 試験及び 11DB 試験（FAS）（未治療例）〕

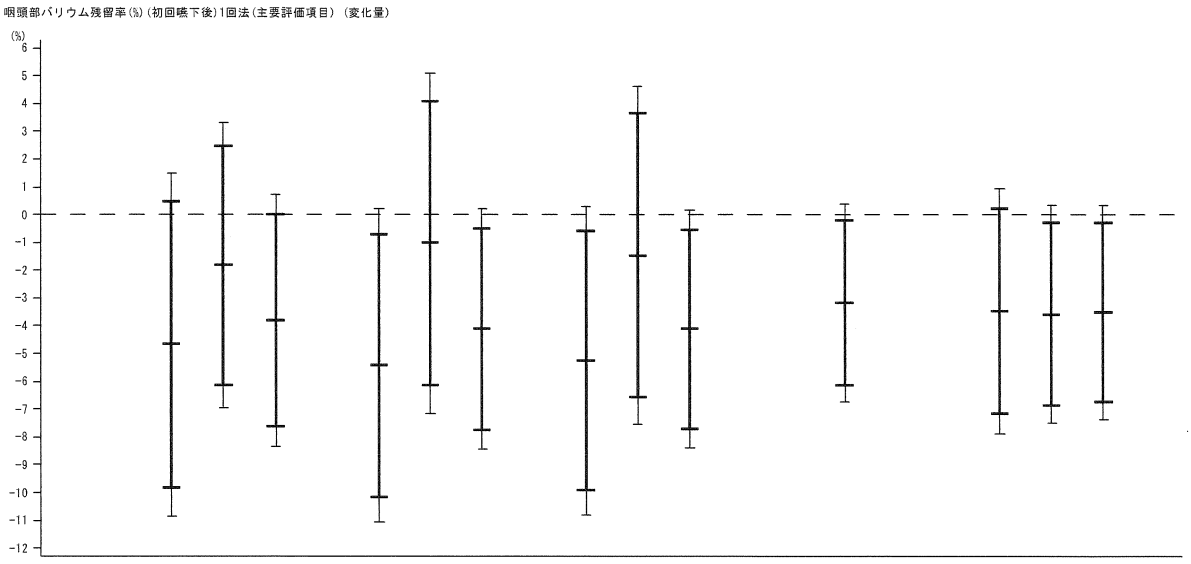
		06DB						11DB					
		TAP			プラセボ			TAP			プラセボ		
咽頭部バリウム残留率	時点	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
5%未満	投与開始時	27	1.80	0.912	33	2.06	1.059	13	2.50	0.866	13	2.69	0.778
	投与終了時	27	4.24	3.409	33	5.12	8.527	13	5.92	7.834	13	3.35	1.784
	変化量	27	2.44	3.194	33	3.06	8.456	13	3.42	7.365	13	0.65	1.713
5%以上～20%未満	投与開始時	41	7.83	3.299	38	7.83	3.030	22	9.09	4.049	22	7.84	2.352
	投与終了時	41	9.18	9.510	38	13.86	13.961	22	7.91	10.974	22	7.59	7.284
	変化量	41	1.35	9.187	38	6.03	13.278	22	-1.18	10.164	22	-0.25	7.406
20%以上	投与開始時	30	54.00	26.891	25	57.00	26.418	6	34.17	14.289	7	40.71	19.881
	投与終了時	30	33.37	27.366	25	44.50	31.705	6	11.42	9.542	7	31.79	29.037
	変化量	30	-20.63	31.342	25	-12.50	26.536	6	-22.75	19.580	7	-8.93	32.655

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）表 11.4（02）

以上のことから、11DB 試験（未治療例）は 06DB 試験よりも咽頭部バリウム残留率のベースライン値が低かったことが、11DB 試験の群間差に小さくなるような影響を及ぼしたと考えられる。

2）06DB 試験と 11DB 試験の結果の方向性について

咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与終了時における投与開始時からの変化量について、両試験の群間差の平均値及びその信頼区間の経時的推移を示した（図 2.5.4-5）。前述の 1）で述べたように、咽頭部バリウム残留率のベースライン値の分布が試験間で異なった影響により群間差の大きさの違いが試験間でみられたものの、両試験ともに全時点で一貫して、TAP 群がプラセボ群よりも改善する方向の群間差を示した。



		06DB	11DB	併合	06DB	11DB	併合	06DB	11DB	併合	併合	24週後	48週後	投与終了時
		24週後			48週後			投与終了時			24-48週後 経時解析*	併合試験 調整解析*		
TAP群	N=	96	41	137	96	40	136	98	41	139				
プラセボ群	N=	94	42	136	95	42	137	96	42	138				
t-検定	P=	0.136	0.479	0.099	0.058	0.737	0.062	0.063	0.634	0.058	0.079	0.122	0.073	0.074

*試験及び投与群を固定効果とし、開始時バリウム残留率、筋力低下発症からの経過年数を共変量とした調整解析

図 2.5.4-5　咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の群間差の経時的推移〔06DB 試験及び 11DB 試験（FAS）（未治療例）〕群間差平均値・信頼区間〔信頼係数：90%（太線）及び 95%（細線）〕

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）図 11.8（01）

さらに、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与開始時からの変化量について、06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）の試験間差並びに群間差を、投与終了時の多元配置共分散分析（表 2.5.4-10）及び 24 週時と 48 週時の経時測定データ解析（表 2.5.4-11）により検討した。

その結果、どちらのモデル解析においても、咽頭部バリウム残留率のベースライン値は強い要因反応関係を示した（いずれも $p<0.001$）。背景の分布に関して調整した結果では、試験間差（06DB 試験－11DB 試験）の調整済推定値及びその両側 90%信頼区間は、それぞれ 1.53%（-2.32%～5.38%）及び 1.01%（-2.23%～4.25%）と推定され、統計学的に有意ではなかった（$p=0.511$ 及び $p=0.608$）。また、調整後の両試験共通の群間差（TAP 群－プラセボ群）は、それぞれ-3.51%（-6.75%～-0.28%）及び-3.18%（-6.16%～-0.20%）と推定され、統計学的に有意であった（$p=0.074$ 及び $p=0.079$）。両モデル解析の結果はよく類似していた。

表 2.5.4-10　咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与終了時における投与開始時からの変化量に対する多元配置共分散分析〔06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）（FAS）〕

応答変数	説明変数		推定値	t値	p値	共分散分析				
						自由度	平方和	平均平方	F値	p値
変化量	切片 β_0		3.93	1.29	0.199	-	-	-	-	-
	投与群 β_1		-3.51	-1.79	0.074	1	847.33	847.33	3.21	0.074
	投与開始時における咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法 β_2	5%以上～20%未満*	-0.34	-0.15	0.883	2	18330.33	9165.16	34.75	<0.001
		20%以上*	-19.28	-7.27	<0.001					
	筋力低下発症からの経過年数(年) β_3		-1.38	-0.65	0.516	1	111.24	111.24	0.42	0.516
	試験 β_4		1.53	0.66	0.511	1	113.85	113.85	0.43	0.511

*5%未満との比較

	調整済み平均値	標準誤差	90%信頼区間		95%信頼区間		調整済み平均値の群間差	90%信頼区間		95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値		下限値	上限値	下限値	上限値
TAP群	-6.05	1.512	-8.55	-3.56	-9.03	-3.07	-3.51	-6.75	-0.28	-7.38	0.35
プラセボ群	-2.54	1.486	-4.99	-0.08	-5.46	0.39					
06DB	-3.53	1.193	-5.50	-1.56	-5.88	-1.18	1.53	-2.32	5.38	-3.06	6.12
11DB	-5.06	1.966	-8.30	-1.81	-8.93	-1.19					

β_1 に対する検定結果が主解析
統計モデル：咽頭部バリウム残留率(初回嚥下後)1回法の投与終了時における投与開始時からの変化量
$= \beta_0 + \beta_1$(投与群) $+ \beta_2$(調整因子) $+ \beta_3$(調整因子) $+ \beta_4$(調整因子) + 誤差 〔正規分布〕
投与群(カテゴリ変数)はCLASS変数に指定し、次のように取り扱った 1:TAP群、2:プラセボ群
投与開始時における咽頭部バリウム残留率(初回嚥下後)1回法 1:20%以上、2:5%以上～20%未満、3:5%未満
調整因子（筋力低下発症からの経過年数）1:10年未満、2:10年以上
調整因子（試験）1:06DB試験、2:11DB試験
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）表 11.6（01）

表 2.5.4-11　咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与開始時からの変化量に対する経時測定データ解析〔06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）（FAS）〕

固定効果の解

応答変数	固定効果		推定値	自由度	t値	p値	90%信頼区間		95%信頼区間	
							下限値	上限値	下限値	上限値
変化量	切片 β_0		3.65	263	1.37	0.170	-0.73	8.02	-1.58	8.87
	投与群 β_1		-3.18	263	-1.76	0.079	-6.16	-0.20	-6.73	0.38
	時点 β_2		1.24	263	1.23	0.220	-0.43	2.91	-0.75	3.24
	試験 β_3		1.01	263	0.51	0.608	-2.23	4.25	-2.86	4.88
	投与開始時における咽頭部バリウム残留率(初回嚥下後)1回法 β_4	5%以上～20%未満*	0.09	263	0.09	0.930	-1.68	1.86	-2.02	2.21
		20%以上*	-16.40	263	-5.02	<0.001	-21.80	-11.01	-22.84	-9.96
	筋力低下発症からの経過年数 β_5		-2.12	263	-1.00	0.318	-5.61	1.38	-6.28	2.05

*5%未満との比較

固定効果の検定結果

固定効果	自由度(分子)	自由度(分母)	F値	p値
投与群 β_1	1	263	3.10	0.079
時点 β_2	1	263	1.51	0.220
試験 β_3	1	263	0.26	0.608
投与開始時における咽頭部バリウム残留率(初回嚥下後)1回法 β_4	2	263	12.58	<0.001
筋力低下発症からの経過年数 β_5	1	263	1.00	0.318

最小二乗平均値

固定効果		自由度	調整済み平均値	90%信頼区間		95%信頼区間	
				下限値	上限値	下限値	上限値
薬剤群	TAP群	263	-4.90	-7.60	-2.20	-8.12	-1.68
	プラセボ群	263	-1.72	-4.18	0.73	-4.65	1.21
時点	24週後	263	-2.69	-5.00	-0.38	-5.45	0.07
	48週後	263	-3.93	-6.15	-1.71	-6.58	-1.28
試験	06DB	263	-2.81	-4.92	-0.69	-5.33	-0.28
	11DB	263	-3.82	-6.93	-0.71	-7.53	-0.11

最小二乗平均値の固定効果の水準間差

固定効果の水準間差	自由度	調整済み平均値の群間差	90%信頼区間		95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値
TAP群-プラセボ群	263	-3.18	-6.16	-0.20	-6.73	0.38
24週後-48週後	263	1.24	-0.43	2.91	-0.75	3.24
06DB-11DB	263	1.01	-2.23	4.25	-2.86	4.88

統計モデル：咽頭部バリウム残留率(初回嚥下後)1回法の投与終了時における投与開始時からの変化量
$= \beta_0 + \beta_1$(投与群) $+ \beta_2$(時点) $+ \beta_3$(調整因子) $+ \beta_4$(調整因子) $+ \beta_5$(調整因子) + 誤差 {正規分布}
共変量はCLASS変数に指定し、次のように取り扱った 1:TAP群、2:プラセボ群
投与開始時における咽頭部バリウム残留率(初回嚥下後)1回法 1:20%以上、2:5%以上～20%未満、3:5%未満
調整因子(試験) 1:06DB試験、2:11DB試験
調整因子(筋力低下発症からの経過年数) 1:10年未満、2:10年以上
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした
分散共分散構造として "Unstructured" を適用し、誤差分散はsandwich法により推定した

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）表 11.7（01）

以上のことから、11DB 試験の主要評価項目に関して、咽頭部バリウム残留率のベースライン値の影響により 06DB 試験と 11DB 試験で、群間差に見かけ上の違いがみられたものの、これを調整することにより、大きな試験間差は見られなかった。11DB 試験はその試験規模の限界等から 06DB 試験でみられた群間差と同様な統計的有意性は追認できなかったが、06DB 試験と 11DB 試験の結果は整合していると考えられ、06DB 試験で示唆された本剤の有効性を 11DB 試験は支持しているものと考えた。

2.5.4.4.2 陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合

（1）06DB 試験

投与開始時と投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合とその変化量の要約統計量並びに変化量の平均値の両側 90%信頼区間を表 2.5.4-12 に示した。

投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-11.94%（-14.10%～-9.78%）、プラセボ群で 2.74%（0.72%～4.77%）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-14.68%（-17.63%～-11.74%）であった。陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の平均値は投与開始時からプラセボ群では増加し、TAP 群では減少した（$p<0.001$、2 標本 t 検定）。

陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合を被験者ごとにみると、プラセボ群では一定の傾向はみられなかったが、TAP 群では多くの被験者で投与後に減少がみられた。

表 2.5.4-12　時点別の陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合（FAS）（06DB 試験）

単位（%）
＊ 投与開始時からの変化量

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	1標本t検定p値
TAP群	測定値	開始時	100	20.59	15.013	0.0	7.88	17.02	32.13	65.2	18.10	23.08	
		24週後	100	7.53	8.079	0.0	1.39	4.22	12.62	46.3	6.19	8.87	
		48週後	98	8.38	8.195	0.0	2.01	5.93	11.50	40.6	7.01	9.75	
		終了時	100	8.65	8.337	0.0	2.34	6.02	12.01	40.6	7.27	10.03	
	変化量*	24週後	100	-13.06	12.631	-53.8	-20.68	-9.27	-3.75	9.4	-15.16	-10.96	<0.001
		48週後	98	-11.90	13.114	-51.5	-20.43	-9.55	-2.54	14.1	-14.10	-9.70	<0.001
		終了時	100	-11.94	13.004	-51.5	-20.19	-9.55	-2.59	14.1	-14.10	-9.78	<0.001
プラセボ群	測定値	開始時	98	20.60	14.005	0.0	10.00	19.38	30.01	61.5	18.25	22.95	
		24週後	98	23.02	13.173	0.0	13.67	22.19	31.61	56.3	20.81	25.23	
		48週後	98	23.35	14.330	0.0	11.76	21.92	32.82	64.2	20.94	25.75	
		終了時	98	23.35	14.330	0.0	11.76	21.92	32.82	64.2	20.94	25.75	
	変化量*	24週後	98	2.41	11.697	-30.5	-4.42	2.13	10.82	29.6	0.45	4.38	0.043
		48週後	98	2.74	12.056	-23.7	-3.75	1.69	9.50	38.9	0.72	4.77	0.026
		終了時	98	2.74	12.056	-23.7	-3.75	1.69	9.50	38.9	0.72	4.77	0.026

単位（%）
＊ 投与開始時からの変化量

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	2標本t検定p値
群間差	測定値	開始時	-0.01	-3.43	3.40	0.994
		24週後	-15.49	-18.05	-12.93	<0.001
		48週後	-14.97	-17.72	-12.21	<0.001
		終了時	-14.70	-17.44	-11.95	<0.001
	変化量*	24週後	-15.48	-18.34	-12.62	<0.001
		48週後	-14.64	-17.61	-11.67	<0.001
		終了時	-14.68	-17.63	-11.74	<0.001

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-5

（2）11DB 試験

FAS（未治療例）を解析対象として、投与後の各時点（48 週後及び投与終了時）における投与開始時（スクリーニング時）からの陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合とその変化量について、群別に要約統計量を算出した結果を表 2.5.4-13 に示した。

FAS（未治療例）のTAP群の48週後及び投与終了時における陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の変化量の平均値（90%信頼区間）は、-11.94%（-15.04%～-8.83%）であり、投与開始時と比べて有意に減少した。プラセボ群の48週後及び投与終了時における陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は6.56%（3.41%～9.71%）であり、投与開始時と比べて有意に増加した。48週後及び投与終了時の投与開始時からの変化量の群間差（90%信頼区間）は、-18.50%（-22.88%～-14.12%）であり、有意な群間差がみられた（p<0.001、2標本t検定）。

陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合は、TAP群では治験薬投与開始後に減少する被験者が多く、プラセボ群では投与開始後に増加する被験者が多かった。

表 2.5.4-13　時点別の陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合［FAS（未治療例）］（11DB 試験）

単位（%）
＊ 投与開始時からの変化量
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値	1標本t検定 p値	1標本Wilcoxon検定 p値
TAP群	測定値	開始時	40	23.43	13.447	1.3	12.34	25.64	32.12	49.8	19.84	27.01	19.13	27.73		
		24週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		48週後	40	11.49	10.855	0.2	1.91	9.92	17.42	43.9	8.60	14.38	8.02	14.96		
		終了時	40	11.49	10.855	0.2	1.91	9.92	17.42	43.9	8.60	14.38	8.02	14.96		
	変化量*	24週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		48週後	40	-11.94	11.666	-38.7	-20.41	-11.99	-6.99	26.4	-15.04	-8.83	-15.67	-8.21	<0.001	<0.001
		終了時	40	-11.94	11.666	-38.7	-20.41	-11.99	-6.99	26.4	-15.04	-8.83	-15.67	-8.21	<0.001	<0.001
プラセボ群	測定値	開始時	42	28.61	10.212	8.0	20.80	28.32	33.41	55.4	25.96	31.26	25.43	31.79		
		24週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		48週後	42	35.17	14.519	5.6	25.49	37.13	44.92	68.0	31.40	38.94	30.65	39.70		
		終了時	42	35.17	14.519	5.6	25.49	37.13	44.92	68.0	31.40	38.94	30.65	39.70		
	変化量*	24週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		48週後	42	6.56	12.139	-19.2	-0.94	8.61	14.62	36.8	3.41	9.71	2.78	10.34	0.001	<0.001
		終了時	42	6.56	12.139	-19.2	-0.94	8.61	14.62	36.8	3.41	9.71	2.78	10.34	0.001	<0.001

単位（%）
＊ 投与開始時からの変化量
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値	2標本t検定 p値	2標本Wilcoxon検定 p値
群間差	測定値	開始時	-5.18	-9.56	-0.81	-10.41	0.05	0.052	0.062
		24週後	-	-	-	-	-	-	-
		48週後	-23.68	-28.41	-18.95	-29.34	-18.03	<0.001	<0.001
		終了時	-23.68	-28.41	-18.95	-29.34	-18.03	<0.001	<0.001
	変化量*	24週後	-	-	-	-	-	-	-
		48週後	-18.50	-22.88	-14.12	-23.74	-13.26	<0.001	<0.001
		終了時	-18.50	-22.88	-14.12	-23.74	-13.26	<0.001	<0.001

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-25

（3）陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の減少の臨床的意義について

06DB 試験及び 11DB 試験において、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の減少はTAP群で顕著であったが、咽頭部バリウム残留率や運動機能スコアでは、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合ほどの改善はみられなかった。これは、本治療が対症療法でなく、神経変性を根本から抑止するものであり、臨床指標により短期間で有意な差をもった治療効果を示すことができなかったためと考えられる。

SBMA の病態の根幹は、原因蛋白質である変異 AR が運動ニューロンの核内にテストステロン依存性に蓄積することであり、TAP-144 に期待される薬理効果は、この変異 AR の核内集積を抑制することよって運動ニューロンの変性を抑制することである[21]。

SBMA は単一遺伝子変異による全身疾患であり、主症状は下位運動ニューロン変性による筋力低下及び筋萎縮であるが、変異遺伝子の産物である変異 AR の核内集積は神経細胞のみならず陰嚢皮膚や膵、前立腺、精巣等の分裂細胞においても認められ、本疾患が系統的変性疾患であることを示唆している[22]。SBMA 患者で高率にみられる耐糖能異常、睾丸萎縮といった合併症は、こうした非神経組織における変異 AR の集積が関与していると考えられる[23]。SBMA 患者同様、原因遺伝子を導入したトランスジェニックマウスにおいても変異 AR の核内集積は神経組織のみならず膵や前立腺、骨格筋等の非神経組織にも及んでいる。さらに、注目すべきことは、去勢又は TAP-144 による変異蛋白質の核内集積の抑制効果は神経組織のみならず全身の組織において一様に認められており、その治療効果は非分裂細胞、分裂細胞に関わらず発揮されることである[24]。これらの知見を考慮すると、非神経組織の生検により SBMA の病態を把握することが可能であり、脊髄の代用となる非神経組織を指標として TAP-144 の治療効果を判定することは論理的であると考えられる。

実際に、剖検データによる解析では陰嚢皮膚の変異 AR のびまん性核内集積は脊髄での変異 AR のびまん性核内集積を反映することが示されており、さらに生検における変異 AR の核内集積の程度は患者の運動機能スコアと相関したことから、非神経組織で生検可能な組織のうち、陰嚢皮膚が最も有用な部位と考えられる[25]。さらに、自主臨床試験として実施された 474 試験中に不整脈のため突然死した被験者の病理学的解析により、運動ニューロン内に蓄積した変異 AR の量が本剤又は TAP-144-SR(1M)製剤の投与に伴い減少していることも示唆されている[14]。

以上、06DB 試験と 11DB 試験の両試験の臨床指標では、試験期間中に抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の減少の臨床的意義を明確に示すことはできなかったが、剖検データの解析結果を始め、公表文献からの報告を鑑みると、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合は SBMA の病態の根幹に対する本治療法の効果を臨床で最も直接的に評価できる方法であり、06DB 試験と 11DB 試験でみられた本剤投与による陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の減少は、本治療法の最も重要な薬理作用が再現性を持って示されたと考えられる。

2.5.4.4.3 その他の副次評価項目

06DB 試験及び 11DB 試験で共通の副次評価項目として、入院時血清 CK、ALSFRS-R、QMG Score 及び QOL（日本語版 ALSAQ-5）を評価した。以下に各試験で得られた結果の概要を示した（詳細は 2.7.3.3.2.1（2）2）～5）、2.7.6.1 及び 2.7.6.2 参照）。

2.5.4.4.3.1 入院時血清 CK

（1）06DB 試験

入院時血清 CK の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-121.5 IU/L（-162.2 IU/L～-80.8 IU/L）、プラセボ群で-19.6 IU/L（-65.5 IU/L～26.2 IU/L）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-101.9 IU/L（-162.8 IU/L

～-41.0 IU/L）であった。入院時血清 CK の投与終了時における投与開始時からの変化量は TAP 群で大きかった（p=0.006、2 標本 t 検定）。

各時点での入院時血清 CK の平均値は、プラセボ群では、24 週後に上昇後、48 週後には投与開始時レベルまで低下した。TAP 群では、経時的に投与開始時からの低下がみられた（24 週後：p=0.150、48 週後：p<0.001、1 標本 t 検定）。変化量の群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は、24 週後では-88.6 IU/L（-148.9 IU/L～-28.3 IU/L）、48 週後では-111.0 IU/L（-171.1 IU/L～-50.9 IU/L）であり、いずれの時点でも差がみられた（24 週後：p=0.016、48 週後：p=0.002、2 標本 t 検定）。

（2）11DB 試験

FAS（未治療例）の TAP 群の 48 週後及び投与終了時における入院時血清 CK の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は-129.62 IU/L（-187.33 IU/L～-71.90 IU/L）であり、投与開始時と比べて有意に減少した。プラセボ群の 48 週後及び投与終了時における入院時血清 CK の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は-50.90 IU/L（-134.93 IU/L～33.12 IU/L）であり、投与開始時と比べて減少する傾向はみられたが、有意な減少ではなかった。48 週後及び投与終了時のいずれの時点においても入院時血清 CK の投与開始時からの変化量に有意な群間差はみられなかった。

2.5.4.4.3.2 ALSFRS-R

（1）06DB 試験

ALSFRS-R の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-0.4 点（-0.8 点～0.1 点）、プラセボ群で-0.1 点（-0.5 点～0.3 点）であった。投与終了時の群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-0.2 点（-0.8 点～0.4 点）であり、差はみられなかった（p=0.537、2 標本 t 検定）。

ALSFRS-R 合計点の変化の傾向に群間差はみられなかった。

（2）11DB 試験

FAS（未治療例）の TAP 群、プラセボ群ともに、日本版 ALSFRS-R の合計点の平均値は投与後のいずれの時点（24 週後、48 週後及び投与終了時）においても投与開始時からの有意な減少がみられた。いずれの時点においても日本版 ALSFRS-R の合計点の投与開始時からの変化量に有意な群間差はみられなかった。

2.5.4.4.3.3 QMG Score

（1）06DB 試験

QMG Score の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-0.1 点（-0.4 点～0.2 点）、プラセボ群で 0.2 点（-0.1 点～0.5 点）であった。投与終了時の群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-0.3 点（-0.8 点～0.1 点）であり、差はみられなかった（p=0.204、2 標本 t 検定）。

QMG Score 合計点の変化の傾向に群間差はみられなかった。

（2）11DB 試験

FAS（未治療例）の TAP 群では、QMG Score の合計点の平均値は投与後のいずれの時点においても投与開始時と比べて有意に増加した。プラセボ群では、QMG Score の合計点の平均値は 24 週後では投与開始時からの減少がみられ、48 週後及び投与終了時では投与開始時と比べて増加する傾向がみられたが、いずれも有意な変化ではなかった。24 週後の投与開始時からの変化量の群間差の点推定値（90%信頼区間）は 0.80 点（0.18 点～1.42 点）であり、有意な群間差がみられたが、48 週後及び投与終了時では QMG Score の合計点の投与開始時からの変化量に有意な群間差はみられなかった。

2.5.4.4.3.4 QOL（日本語版 ALSAQ-5）

（1）06DB 試験

日本語版 ALSAQ-5 合計点の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で 1.0 点（0.5 点～1.5 点）、プラセボ群で 0.1 点（-0.3 点～0.6 点）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は 0.9 点（0.2 点～1.5 点）であった。日本語版 ALSAQ-5 合計点の投与終了時における投与開始時からの増加量の幅は TAP 群で大きかった（p=0.033、2 標本 t 検定）。

各時点での日本語版 ALSAQ-5 合計点は、TAP 群では経時的に高くなる傾向がみられた（24 週後：p=0.008、48 週後：p=0.001、1 標本 t 検定）。プラセボ群ではほとんど変動がなかった。投与開始時からの変化量の群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は、24 週後では 0.9 点（0.2 点～1.5 点）、48 週後では 0.8 点（0.1 点～1.5 点）であり、増加量の幅は TAP 群で大きい傾向がみられた（24 週後：p=0.036、48 週後：p=0.055、2 標本 t 検定）。

（2）11DB 試験

FAS（未治療例）の TAP 群、プラセボ群ともに、日本語版 ALSAQ-5 の合計点の平均値は投与後のいずれの時点においても投与開始時と比べて有意に増加した。いずれの時点においても日本語版 ALSAQ-5 の合計点の投与開始時からの変化量に有意な群間差はみられなかった。

2.5.4.4.4 部分集団の有効性

（1）06DB 試験

旧 JASMITT 方式（50%以上除く）による評価では、TAP 群、プラセボ群のいずれも、年齢が低い部分集団、罹病期間が 10 年以下の部分集団、及び投与開始時の咽頭部バリウム残留率が 5%を超える部分集団で、咽頭部バリウム残留率の変化量が大きい傾向がみられた。

新 JASMITT 方式による評価では、TAP 群、プラセボ群のいずれも、年齢が低い部分集団、罹病期間が 10 年を超える部分集団、及び投与開始時の咽頭部バリウム残留率が 5%を超える部分集団で、咽頭部バリウム残留率の変化量が大きい傾向がみられた。各部分集団での咽頭部バリウム残留率のばらつきが大きいことを考慮すると、いずれの部分集団でも、特記すべき群間差はみられなかった。

旧 JASMITT 方式（50%以上含む）の評価では、TAP 群、プラセボ群のいずれも、投与開始時の咽頭部バリウム残留率が 7.5%を超える部分集団で咽頭部バリウム残留率がより減少す

る傾向がみられた。年齢及び罹病期間については、各部分集団の被験者数とばらつきを考慮すると、部分集団間で特記すべき差はみられなかった。なお、すべての部分集団でTAP群の変化量の方がプラセボ群より大きい傾向がみられた。

(2) 11DB試験

投与開始時の咽頭部バリウム残留率による層別解析では、投与開始時の咽頭部バリウム残留率が5%以上20%未満及び20%以上の部分集団で、TAP群、プラセボ群ともに咽頭部バリウム残留率が投与開始時と比べて減少する傾向がみられた。咽頭部バリウム残留率は、投与開始時の咽頭部バリウム残留率が5%以上20%未満の部分集団と比べて20%以上の部分集団で減少率の幅が大きく、特に20%以上の部分集団ではTAP群の方が減少率の幅が大きかった。筋力低下発症からの経過年数による層別解析では、筋力低下発症から10年未満の部分集団で、TAP群、プラセボ群ともに咽頭部バリウム残留率が投与開始時と比べて減少する傾向がみられた。CAGリピート数による層別解析では、CAGリピート数が49以下及び50以上のいずれの部分集団でも、TAP群、プラセボ群ともに咽頭部バリウム残留率が投与開始時と比べて減少する傾向がみられたが、TAP群ではCAGリピート数が49以下の部分集団と比べて50以上の部分集団で減少率が高かった。

各部分集団での咽頭部バリウム残留率のばらつきが大きいことを勘案すると、いずれの部分集団でも、特記すべき群間差はみられなかった。

2.5.4.5 長期投与時の有効性

本剤のSBMA患者に対する長期投与時の有効性について、06DB試験を終了した被験者を対象に実施した第III相長期継続投与試験（07OP試験）、及び医師主導治験の開始前に名古屋大学神経内科で実施された自主臨床試験・研究での長期使用時の結果の概要を以下に示す。

(1) 07OP試験

06DB試験を終了した被験者を対象として、本剤を96週間（06DB試験の治験薬投与開始日から起算して144週間）継続投与した際の長期投与時の有効性を07OP試験にて検討した。なお、06DB試験でプラセボ又は本剤が投与されたいずれの被験者も、07OP試験では本剤が投与されるデザインであった。

1) 咽頭部バリウム残留率

旧JASMITT方式（50%以上含む）で測定したデータが得られた被験者194例において、投与開始144週後における主要評価項目の咽頭部バリウム残留率は、TAP→TAP群で-4.32%（-8.61%～-0.02%）、P→TAP群で-2.49%（-5.61%～0.63%）であり、TAP→TAP群で投与開始時からの有意な減少がみられた。咽頭部バリウム残留率の投与開始時からの平均変化量はP→TAP群と比べTAP→TAP群で大きかったが、群間差（90%信頼区間）は-1.83%（-7.08%～3.42%）であり、有意な群間差はみられなかった（図2.5.4-6）。

時点別にみると、TAP→TAP群では、投与開始24週後から咽頭部バリウム残留率の減少がみられ、咽頭部バリウム残留率の変化量の平均値（90%信頼区間）は、48週後、96週後、144週後、及び投与終了時にそれぞれ-5.18%（-8.77%～-1.60%）、-9.31%（-12.95%～-5.67%）、

-4.32%(-8.61%～-0.02%)、及び-4.70%(-8.52%～-0.88%)であった(それぞれ p=0.018、p<0.001、p=0.098、及び p=0.043、1 標本 t 検定)。P→TAP 群では、投与開始時からほとんど変動がみられなかった。変化量の群間差(90%信頼区間)は、48 週後及び 96 週後でそれぞれ-5.43%(-10.16%～-0.71%)及び-8.30%(-13.48%～-3.11%)であったが、144 週後及び投与終了時では群間差は-1.83%及び-2.11%と小さかった(図 2.5.4-6)。

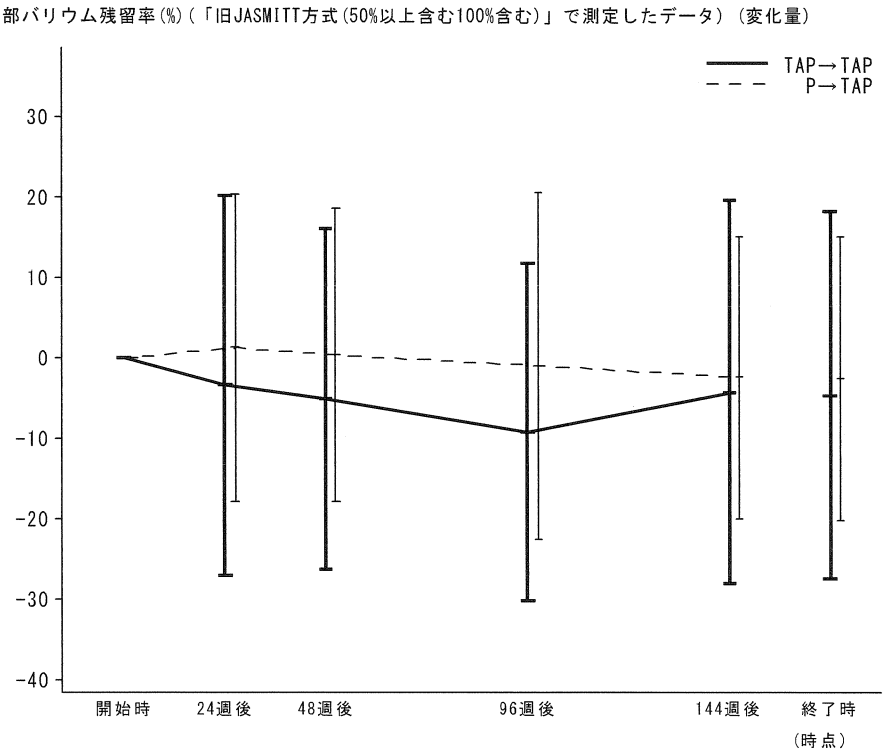


図 2.5.4-6　咽頭部バリウム残留率〔旧 JASMITT 方式(50%以上含む)で測定したデータ〕推移図(06DB 試験 + 07OP 試験)(平均値 ± 標準偏差)〔TAP→TAP 群:N=98(開始時)、96(24 週後)、96(48 週後)、92(96 週後)、85(144 週後)、98(終了時)、P→TAP 群:N=96(開始時)、94(24 週後)、95(48 週後)、92(96 週後)、88(144 週後)、96(終了時)〕)

Source:07OP 試験　総括報告書(5.3.5.2-1)図 14.2-8

2) ALSFRS-R

日本版 ALSFRS-R 合計点の投与開始 144 週後における投与開始時からの変化量の平均値(90%信頼区間)は TAP→TAP 群で-1.1 点(-1.7 点～-0.6 点)、P→TAP 群で-1.1 点(-1.5 点～-0.6 点)であり、両群とも有意に減少(悪化)した。群間差(90%信頼区間)は-0.1 点(-0.8 点～0.6 点)であり、差はみられなかった。

日本版 ALSFRS-R 合計点の平均値は両群とも投与後に時間経過とともに減少し、96 週後以降及び投与終了時で、投与開始時と比較して有意に減少(悪化)した。変化量に群間差はみられなかった。

被験者ごとの日本版 ALSFRS-R 合計点の推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。