3）QMG Score

QMG Score 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 0.3 点（-0.1 点～0.7 点）、P→TAP 群で 1.2 点（0.8 点～1.5 点）であり、P→TAP 群では有意な増加（運動機能の低下）がみられた。群間差（90%信頼区間）は-0.8 点（-1.3 点～-0.3 点）であり、TAP→TAP 群は P→TAP 群と比較して QMG Score 合計点の増加量が有意に小さかった。

4）QOL（日本語版 ALSAQ-5）

日本語版 ALSAQ-5 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 1.2 点（0.6 点～1.8 点）、P→TAP 群で 0.3 点（-0.2 点～0.9 点）であり、TAP→TAP 群で有意な増加（QOL の悪化）がみられた。群間差（90%信頼区間）は 0.9 点（0.1 点～1.7 点）であり、日本語版 ALSAQ-5 合計点の増加量は TAP→TAP 群で有意に大きかった。

各時点での日本語版 ALSAQ-5 合計点は、TAP→TAP 群では、投与開始時と比較して高く、72 週後を除いて有意差がみられた。P→TAP 群では、48 週後以降で投与開始時と比較して高かったが、有意差がみられたのは、72 週後及び 96 週後のみであった。増加量は TAP→TAP 群で大きく、24 週後、48 週後及び 144 週後で、変化量に有意な群間差がみられた。

（2）自主臨床試験・研究での長期使用時の有効性について（参考資料）

TAP-144 の長期効果を評価することを目的として、医師主導治験を開始する前に実施した自主臨床試験・研究の被験者の長期経過を解析した。自主臨床試験で行ったオープン試験及び第 II 相試験（474 試験）では、試験終了後に希望者に対し本剤の継続投与を最長で 6 年間行っており（図 2.5.1-4）、これらの被験者を TAP 群（leuprorelin acetate-treated group; LT group）とした。また、無介入の患者の自然歴研究も自主臨床研究として実施しており[16]、この被験者を無治療群（Non-treated group; NT group）とし、これらの群のデータを比較検討することで、本剤の長期使用の効果を検討した。

検討項目は、死亡又は入院を要する肺炎の複合エンドポイント及び、長期の観察が可能であった運動機能評価スケールの ALSFRS-R total スコア及びサブスコア（Bulbar-related score、Upper limb-related score 及び Trunk and lower limb-related score）などとした。なお、嚥下造影は継続投与試験では実施していなかったため、今回の検討項目には含めていない。

その結果、被験者の背景因子には大きな違いはなかった（表 2.5.4-14）。Kaplan-Meier 法に基づく観察後 5 年目の死亡又は入院を要する肺炎の複合エンドポイントの発生率は、TAP 群が 2.8%、無治療群が 11.1%であり、2 群間の肺炎又は死亡までの期間に有意差がみられた（**図 2.5.4-7**、p=0.021、ログランク検定）。また、各群の ALSFRS-R の total スコア及びサブスコアの経時変化について混合効果モデルを用いて比較したところ、TAP 群の total スコアの 1 年あたりの傾きは無治療群のそれと比べて有意に小さく、サブスコアについては、Trunk and lower limb-related score で、無治療群に比べ、TAP 群が有意な有効性を有することが示された。なお、Bulbar-related score 及び Upper limb-related score では、TAP 群は投与開始後に改善し、長期にわたり無治療群との差が維持された（**図 2.5.4-8**、表 2.5.4-15）。

以上より、本剤の長期使用によって真のエンドポイント（死亡又は入院を要する肺炎）及び運動機能の悪化が抑制されることが示唆されたと考えられる。

表 2.5.4-14　患者背景

	LT group[a] analysis set (N = 36) Mean ± SD (range)	NT group[b] analysis set (N = 29) Mean ± SD (range)	*P*-value
Demographic parameters			
Age at baseline (years)	52.2 ± 7.5 (39–66)	53.8 ± 11.9 (31–74)	0.412
Disease duration (years)	10.9 ± 5.6 (2–25)	9.7 ± 5.7 (0–21)	0.382
Age at disease clinical onset (years)	41.3 ± 9.0 (19–58)	44.3 ± 11.8 (25–63)	0.209
CAG repeat length in the androgen receptor gene (number)	48.9 ± 3.3 (44–57)	48.8 ± 4.3 (42–60)	0.916
Hematological parameters			
Creatinine (mg/dL)	0.44 ± 0.13 (0.20–0.90)	0.46 ± 0.10 (0.22–0.66)	0.650
Creatine kinase (IU/L)	1030 ± 599 (108–2559)	1036 ± 639 (144–2420)	0.892
Testosterone (μg/dL)	6.30 ± 1.67 (2.33–9.83)	6.95 ± 2.83 (3.80–15.00)	0.308
Functional parameters			
ALSFRS-R[c]			
Total score	41.2 ± 3.0 (36–47)	41.7 ± 3.9 (33–48)	0.668
Bulbar-related score	10.6 ± 1.1 (7–12)	10.4 ± 1.5 (6–12)	0.440
Upper limb-related score	7.3 ± 0.8 (6–8)	7.2 ± 1.0 (5–8)	0.970
Trunk and lower limb-related score	11.4 ± 1.7 (8–15)	12.2 ± 2.3 (7–16)	0.179

[a] Leuprorelin acetate treatment group, [b] non-treated group, [c] the revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale
Source：公表論文（in press）（5.4-15）Table 1

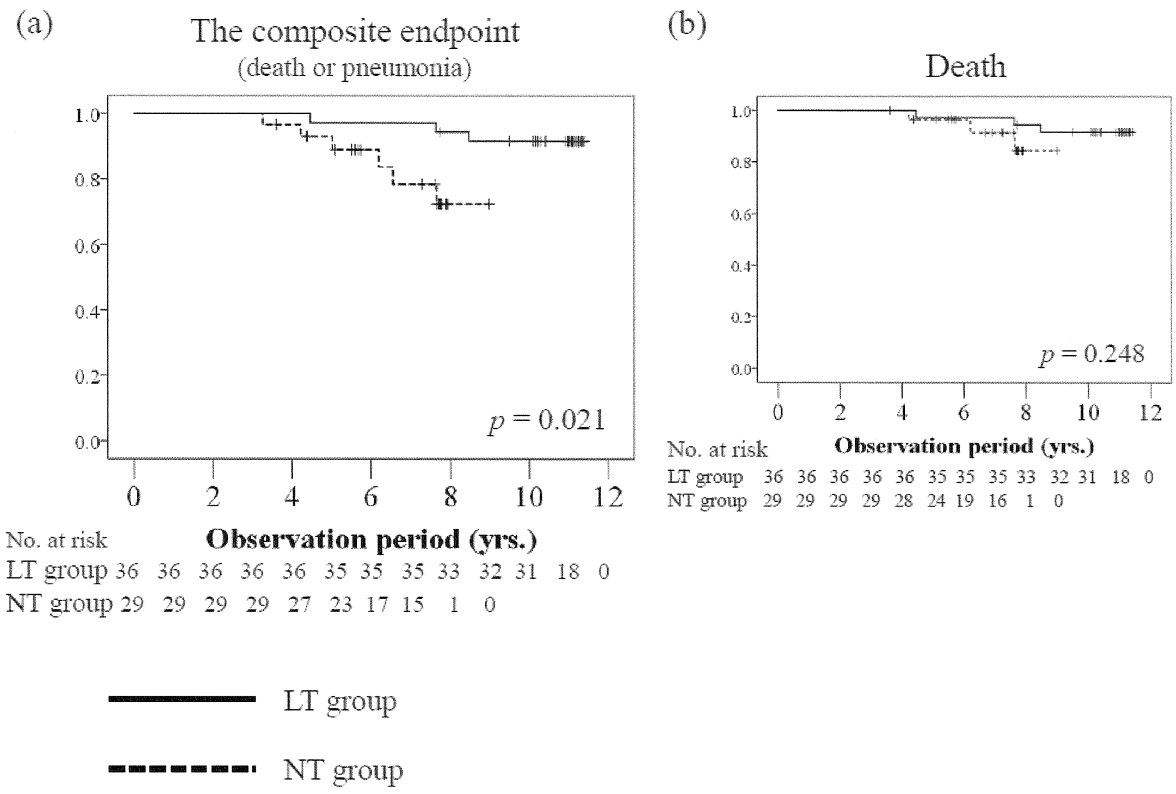


図 2.5.4-7　複合エンドポイント（死亡又は入院を要する肺炎）及び死亡の生存曲線
〔（a）複合エンドポイント、（b）死亡〕

LT group：Leuprorelin acetate treatment group、NT group：non-treated group
Source：公表論文（in press）（5.4-15）Figure 2

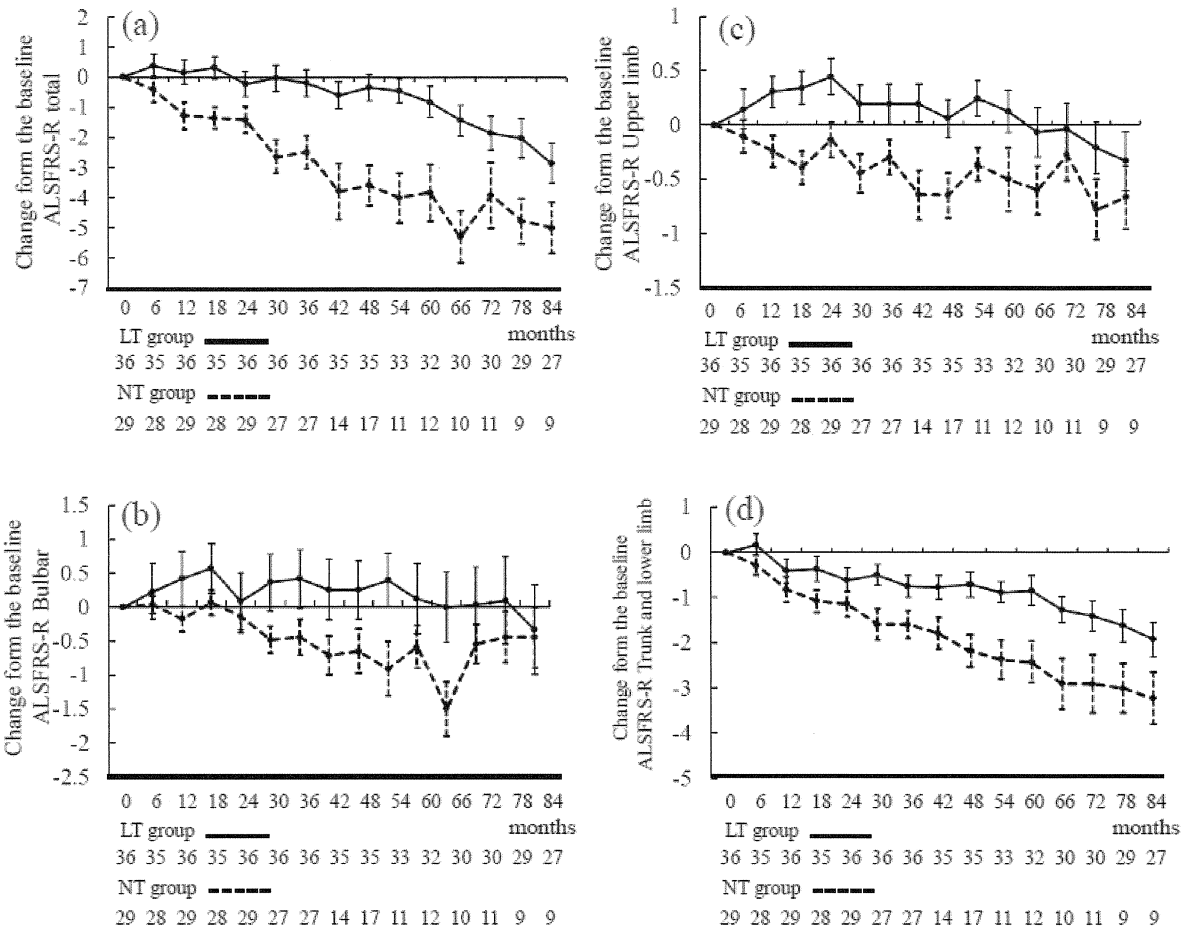


図 2.5.4-8　各評価項目の群別経時変化（平均値・標準偏差）〔（a）ALSFRS-R total score、（b）Bulbar-related score、（c）Upper limb-related score、（d）Trunk and lower limb-related score〕

LT group：Leuprorelin acetate treatment group、NT group：non-treated group
Source：公表論文（in press）（5.4-15）Figure 1

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

	LT group[a] (N = 36)	NT group[b] (N = 29)	Difference	*P*-value
ALSFRS-R[c] total score	-0.486 [-1.090, 0.118]	-0.963 [-1.232, -0.694]	0.477 [0.142, 0.811]	0.005
Bulbar-related score	-0.110 [-0.360, 0.140]	-0.202 [-0.314, 0.091]	0.093 [-0.046, 0.231]	0.189
Upper limb-related score	-0.102 [-0.396 , 0.092]	-0.132 [-0.218 , -0.045]	0.030 [-0.078 , 0.137]	0.589
Trunk and lower limb-related score	-0.269 [-0.641, 0.103]	-0.555 [-0.721, -0.390]	0.286 [0.080, 0.493]	0.007

[a] Leuprorelin acetate treatment group, [b] non-treated group, [c] the revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale
Source：公表論文（in press）（5.4-15）Table 2

（3）長期投与時の有効性のまとめ

緩徐進行性の SBMA 患者の自然歴では、筋力低下の出現から 15～17 年程度で歩行に杖が必要となったり、車いすでの移動となることが多いとされている[3]。そのような運動機能の

観察に長期間を要する疾患に対し、医師主導治験の長期継続投与試験である 07OP 試験での本剤の投与期間は 06DB 試験を含めて最大で 3 年間（144 週間）であった。また、07OP 試験では全例が TAP を投与されたために比較対照群がなく、また、本剤以外に国内において SBMA における長期観察データは収集されていないことから、その有効性の評価には限界があったものと考えられる。自主臨床試験・研究では、約 10 年間観察した結果、SBMA 患者における真のエンドポイント（死亡又は入院を要する肺炎）及びその他の検討項目においても、いくつかの項目を除き TAP 群は無治療群に比べ優れた有効性を示したことから、本剤の長期使用は、嚥下障害の悪化を抑制することが示唆されたと考えられる。

2.5.4.6 474 試験（自主臨床試験）での有効性（参考資料）

名古屋大学神経内科で、06DB 試験に先立ち 2003 年 9 月から 2007 年 2 月に自主臨床試験として実施された 474 試験の有効性に関する結果の概要を以下に示す。本試験の有効性に関する結果の詳細は 2.7.3.3.2.3 に記載した。

1）患者背景

単盲検比較期での各群〔TAP-144-SR(1M)投与群 25 例、プラセボ群 25 例〕の年齢の平均値（標準偏差）は TAP-144-SR(1M)投与群で 52.8 歳（± 7.4）及びプラセボ群で 52.0 歳（± 8.9）、CAG リピート数の平均値（標準偏差）は TAP-144-SR(1M)投与群で 48.5（± 3.2）及びプラセボ群で 48.1（± 2.5）であり、単盲検比較期・追跡期ともに投与群間で差はみられなかった。

2）ALSFRS-R（主要評価項目）

単盲検比較期の投与開始 48 週後における投与開始前からの ALSFRS-R スコアの変化量は TAP 群で-0.76 ± 2.70（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、プラセボ群で-0.88 ± 2.11 であった。ALSFRS-R スコアの変化量には TAP 群とプラセボ群の間に差がみられなかった。

3）咽頭部バリウム残留率

嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率）を本試験の有効性の副次評価項目とし、主たる評価指標は、投与開始 48 週後における投与開始時（0 週後）からの変化量とした。

咽頭部バリウム残留率は、投与開始 48 週後における投与開始前からの変化量が TAP 群で-1.00 ± 5.17%、プラセボ群で-0.58 ± 15.79%であり、群間に有意な差はなかった。

4）陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合

陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合は、投与開始 48 週後に TAP 群で 20.65 ± 15.79%、プラセボ群で 47.80 ± 22.40%であり、TAP 群ではプラセボ群に比べて有意に低かった。

5）入院時血清 CK

筋障害のマーカーである入院時血清 CK は、投与開始 48 週後における投与開始前からの変化量が、TAP 群で-120.54 ± 183.93 IU/L、プラセボ群で 5.80 ± 259.22 IU/L であった。

本試験では TAP の投与により低下する傾向がみられた。

2.5.4.7 有効性に関するまとめ

本剤の有効性を評価する第 III 相検証試験として実施した 06DB 試験では、主要評価項目である咽頭部バリウム残留率で改善傾向が示された。一方、追加第 II 相試験として実施した 11DB 試験（未治療例）では、改善傾向はみられたものの、06DB 試験でみられた群間差に対して統計学的有意性を追認することはできなかった。11DB 試験では、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た。

また、副次評価項目として設定した、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は、06DB 試験と 11DB 試験ともにすべての時点においてその群間差は同じ方向性を示し、一貫して有意な群間差を示した。

本剤の長期の有効性について、第 III 相長期継続投与試験（07OP 試験）では、06DB 試験を終了した被験者に対して本剤を 96 週間継続投与した結果、本剤の長期の有効性を示唆する結果が得られた。さらに、名古屋大学神経内科にて実施された自然歴に関する自主臨床研究の結果、SBMA 患者における真のエンドポイント（死亡又は入院を要する肺炎）でも TAP 群は無治療群に比べ優れた有効性を示したことから、本剤の長期使用によって嚥下障害の悪化が抑制されることが示唆されたと考えられる。

以上の結果より、TAP-144 は異常な AR の核内集積を阻害し、SBMA の進行を遅らせ、特に、嚥下機能の低下を抑制することにより、本疾患の主要な死亡原因である誤嚥性肺炎の発現リスクを低減することが期待できる。

2.5.5 安全性の概括評価

SBMA 患者に対する本剤の安全性は、06DB 試験、07OP 試験及び 11DB 試験で評価した。

2.5.5.1 安全性の評価方法

06DB/07OP 試験と 11DB 試験（未治療例：過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのない患者）では本剤の用法用量は同一であり、試験対象とした患者集団も安全性評価上の差異は特にないことから、より高い感度での本剤の安全性評価を行うため、これらの試験及び患者集団の併合解析を行った。なお、11DB 試験で既治療例（過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者）は、06DB/07OP 試験と重複登録となることを許容して計画されたことから、本概要でのすべての併合解析の対象としなかった。11DB 試験の既治療例の安全性に関する集計結果では、本概要に示した併合解析結果と比較して特筆すべき点はなかった。

07OP 試験は 06DB 試験の継続投与試験であり、本剤の用法用量は一定であることから、06DB/07OP 試験の TAP→TAP 群（06DB 試験で本剤投与後、07OP 試験でも本剤を継続投与した被験者群）では同一被験者の両試験での安全性評価を併合した。また、11DB 試験の被験者集団でも、本剤の用法用量は同一であり、試験対象とした被験者集団でも安全性評価上の差異は特にないことから、TAP 群として併合した。一方、06DB/07OP 試験のプラセボ→TAP 群（06DB 試験でプラセボ投与後、07OP 試験で本剤を投与した被験者群）では部分的な交差投与計画となっており、しかも各投与期は 48 週又は 96 週と長いことから、集計内容に応じて、以下の試験区分 1 及び区分 2 を集計対象として設定した。

（1）区分 1

本剤を新規投与された被験者における安全性評価の全体集計を行うことを目的に、TAP 群として以下の有害事象の併合集計を行った。

・06DB/07OP 試験の TAP→TAP 群で、06DB 試験の本剤投与期（48 週間）及び 07OP 試験の本剤投与期（96 週間）の計 144 週間に発現した有害事象。

・06DB/07OP 試験のプラセボ→TAP 群で、06DB 試験終了後、07OP 試験の本剤投与期（96 週間）に発現した有害事象。

・11DB 試験（未治療例）の TAP 群で、本剤投与期（48 週間）に発現した有害事象。

なお、併合した 06DB/07OP 試験の TAP 群でのベースライン値は 06DB 試験の投与開始前のデータを採用し、有害事象の発現時期は本剤の初回投与暦日から起算した。

一方、区分 1 でのプラセボ群は、11DB 試験（未治療例）のプラセボ群のみとして集計した。

投与群の区分方法（区分 1）を表 2.5.5-1 に示した（表中の太字下線部分が TAP 群及びプラセボ群となる）。

表 2.5.5-1　投与群の区分方法（区分 1）

試験	薬剤群	投与薬剤	
		48 週間⇒	96 週間
06DB/07OP	TAP→TAP 群	**TAP**	**TAP**
	プラセボ→TAP 群	プラセボ	**TAP**
11DB（未治療例）	TAP 群	**TAP**	-
	プラセボ群	**プラセボ**	-
11DB（既治療例）	TAP 群	TAP	-
	プラセボ群	プラセボ	-

TAP：TAP-144-SR(3M)

（2）区分 2

区分 1 の集計は、11DB 試験（未治療例）のプラセボ群に比べ、06DB/07OP 試験の TAP 群の評価期間は 2～3 倍長く、プラセボ群との比較ができない。したがって、TAP 群とプラセボ群の比較可能性を保持した併合集計を区分 2 として、06DB 試験と 11DB 試験（未治療例）の対応する薬剤群同士（治験薬投与 48 週後まで）を併合して評価することとした。

本区分で、TAP 群として併合した有害事象は以下のとおりである。

・06DB/07OP 試験の TAP→TAP 群で、06DB 試験の本剤投与期（48 週間）に発現した有害事象。

・11DB 試験（未治療例）の TAP 群で発現した有害事象。

一方、本区分でプラセボ群として併合した有害事象は以下のとおりである。

・06DB/07OP 試験のプラセボ→TAP 群のうち、06DB 試験のプラセボ投与期（48 週間）に発現した有害事象。

・11DB 試験（未治療例）のプラセボ群で発現した有害事象。

投与群の区分方法（区分 2）を表 2.5.5-2 に示した（表中の太字下線部分が TAP 群及びプラセボ群となる）。

表 2.5.5-2　投与群の区分方法（区分 2）

試験	薬剤群	投与薬剤	
		48 週間⇒	96 週間
06DB/07OP	TAP→TAP 群	**TAP**	TAP
	プラセボ→TAP 群	**プラセボ**	TAP
11DB（未治療例）	TAP 群	**TAP**	-
	プラセボ群	**プラセボ**	-
11DB（既治療例）	TAP 群	TAP	-
	プラセボ群	プラセボ	-

TAP：TAP-144-SR(3M)

2.5.5.2 全般的な曝露状況

06DB 試験、07OP 試験及び 11DB 試験に登録され、治験薬投与を受けた被験者数は、区分 1 で TAP 群 240 例及びプラセボ群 42 例、区分 2 で TAP 群 142 例及びプラセボ群 141 例であった。

区分 1 の TAP 群の治験薬投与回数は 4 回が 42 例（17.5%）、8 回が 91 例（37.9%）及び 12 回が 93 例（38.8%）であり、区分 1 のプラセボ群、区分 2 の TAP 群及びプラセボ群の治験薬投与回数はほとんどが 4 回であった〔それぞれ 42 例(100%)、139 例(97.9%)、140 例(99.3%)〕。

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

年齢（平均値 ± 標準偏差）は、区分 1 の TAP 群で 53.4 ± 9.19 歳、プラセボ群で 49.8 ± 7.91 歳、区分 1 の全体で 52.9 ± 9.09 歳、区分 2 の TAP 群で 52.9 ± 9.14 歳、プラセボ群で 52.9 ± 9.06 歳、区分 2 の全体で 52.9 ± 9.08 歳であった。

Body Mass Index（BMI）（平均値 ± 標準偏差）は、区分 1 の TAP 群で 22.35 ± 3.261 kg/m^2、プラセボ群で 22.43 ± 3.415 kg/m^2、区分 1 の全体で 22.37 ± 3.278 kg/m^2、区分 2 の TAP 群で 22.19 ± 2.973 kg/m^2、プラセボ群で 22.55 ± 3.551 kg/m^2、区分 2 の全体で 22.37 ± 3.273 kg/m^2 であった。

筋力低下発症からの経過年数（平均値 ± 標準偏差）は、区分 1 の TAP 群で 11.89 ± 7.717 年、プラセボ群で 7.72 ± 5.135 年、区分 1 の全体で 11.27 ± 7.531 年、区分 2 の TAP 群で 10.88 ± 7.825 年、プラセボ群で 11.65 ± 7.207 年、区分 2 の全体で 11.26 ± 7.520 年であった。

ベースラインの咽頭部バリウム残留率（%）（初回嚥下後、1 回法）（平均値 ± 標準偏差）は、区分 1 の TAP 群で 18.2 ± 25.28%、プラセボ群で 11.7 ± 15.44%、区分 1 の全体で 17.2 ± 24.14%、区分 2 の TAP 群で 17.9 ± 24.39%、プラセボ群で 16.5 ± 23.87%、区分 2 の全体で 17.2 ± 24.10%であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、各区分の投与群間及び各区分間で大きな違いはみられなかった。

2.5.5.4 有害事象

本項では、最初に区分 2 の結果（治験薬投与 48 週後までの TAP 群とプラセボ群との比較）を示し、続いて区分 1 の結果〔長期投与試験を加えた治験薬投与 144 週後（48 週後 + 96 週後）までの結果〕を示した。

2.5.5.4.1 有害事象の概要

1）区分 2

区分 2 での有害事象の発現頻度は、TAP 群で 81.7%（116/142 例）、プラセボ群で 80.1%（113/141 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAP 群で 62.7%（89/142 例）、プラセボ群で 53.9%（76/141 例）であった。

有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。程度が高度であった有害事象は、TAP 群でみられた 1 例（勃起不全）のみであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は TAP 群でみられた 1 例のみであった。重篤な有害事象の発現頻度は、TAP 群で 2.8%（4/142 例）、プラセボ群で 5.0%（7/141 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は、TAP 群で 2.1%（3/142 例）、プラセボ群で 2.8%（4/141 例）であった。

TAP 群及びプラセボ群では、各投与群間で有害事象の発現状況に明らかな違いはみられなかった。

2）区分 1

区分 1 の TAP 群の有害事象の発現頻度は 94.2%（226/240 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は TAP 群で 79.6%（191/240 例）であった。

有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。TAP 群で程度が高度であった有害事象の発現頻度は 3.3%（8/240 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は TAP 群で 2.5%（6/240 例）であった。重篤な有害事象の発現頻度は TAP 群で 15.0%（36/240 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は 10.0%（24/240 例）であった。

2.5.5.4.2 比較的よくみられる有害事象

（1）区分 2

区分 2 での治験薬投与後の有害事象の発現頻度は、TAP 群 81.7%（116/142 例）及びプラセボ群 80.1%（113/141 例）であった。

TAP 群で 10%以上に発現した有害事象は、TAP 群及びプラセボ群の順にそれぞれ、鼻咽頭炎 35.2%（50/142 例）及び 31.9%（45/141 例）、ほてり 11.3%（16/142 例）及び 2.1%（3/141 例）、注射部位硬結 10.6%（15/142 例）及び 7.1%（10/141 例）、挫傷 10.6%（15/142 例）及び 7.1%（10/141 例）であった。

TAP 群で 10%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAP 群及びプラセボ群の順にそれぞれ、ほてり 11.3%（16/142 例）及び 2.1%（3/141 例）、注射部位硬結 10.6%（15/142 例）及び 7.1%（10/141 例）であった。

有害事象の程度のほとんどは軽度又は中等度であり、TAP 群で 2%以上に発現した高度の有害事象はなかった。

両投与群間に 5%以上の差がみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり（TAP 群 11.3%、プラセボ群 2.1%、以下同順）及びリビドー減退（5.6%、0.0%）のみであった。

（2） 区分 1

治験薬投与後の有害事象の発現頻度は TAP 群で 94.2%（226/240 例）であった。

TAP 群で 10%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 46.3%（111/240 例）、挫傷 19.6%（47/240 例）、便秘 18.8%（45/240 例）、ほてり 15.8%（38/240 例）、背部痛 14.6%（35/240 例）、体重増加 13.8%（33/240 例）及び関節痛 12.9%（31/240 例）であった。

有害事象の程度のほとんどは軽度又は中等度であり、TAP 群で 2%以上に発現した高度の有害事象はなかった。

TAP 群で 10%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり 15.8%（38/240 例）、便秘 12.5%（30/240 例）、体重増加 12.5%（30/240 例）及び関節痛 10.4%（25/240 例）であった。

TAP 群で、07OP 試験での長期投与を含めた区分 1〔治験薬投与 144 週後（48 週後＋96 週後）まで〕での発現頻度が、区分 2（治験薬投与 48 週後まで）と比較して 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、区分 1 及び区分 2 でそれぞれ、体重増加 12.5%（30/240 例）及び 6.3%（9/142 例）、便秘 12.5%（30/240 例）及び 4.2%（6/142 例）、高脂血症 9.6%（23/240 例）及び 4.2%（6/142 例）であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、長期投与により問題となる有害事象は特定されなかった。

2.5.5.4.3 発現時期別の有害事象

（1） 区分 2

投与初期（投与後 83 日まで）に TAP 群で比較的多くみられた有害事象（5%以上）の投与初期の発現頻度は、鼻咽頭炎 15.5%（22/142 例）〔プラセボ群では 14.9%（21/141 例）〕、注射部位硬結 8.5%（12/142 例）〔プラセボ群では 5.0%（7/141 例）〕、リビドー減退 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.0%（0/141 例）〕及びほてり 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.7%（1/141 例）〕であった。一方、投与初期以降（投与後 84～167 日、168～251 日、252 日～投与終了まで）に TAP 群で比較的多くみられた有害事象（5%以上）の発現頻度は、鼻咽頭炎が投与後 84～167 日に 12.0%（17/142 例）〔プラセボ群では 8.5%（12/141 例）〕、投与後 168～251 日に 9.9%（14/142 例）〔プラセボ群では 7.8%（11/141 例）〕、投与後 252 日～投与終了までに 10.6%（15/142 例）〔プラセボ群では 5.7%（8/141 例）〕、及び注射部位硬結が投与後 84～167 日に 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.7%（1/141 例）〕であった。

投与初期（投与後 83 日まで）に TAP 群で比較的多くみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（5%以上）の投与初期の発現頻度は、注射部位硬結 8.5%（12/142 例）〔プラセボ群では 5.0%（7/141 例）〕、リビドー減退 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.0%（0/141 例）〕、及びほてり 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.7%（1/141 例）〕であった。一方、投与初期以降（投与後 84～167 日、168～251 日、252 日～投与終了まで）に TAP 群で比較的多くみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（5%以上）は注射部位硬結のみであり、発現頻度は投与後 84～167 日に 5.6%（8/142 例）〔プラセボ群では 0.7%（1/141 例）〕であった。

（2）区分1

投与後252日（投与後36週）以降投与終了までにTAP群で比較的多くみられた有害事象（5%以上）の発現頻度は、鼻咽頭炎が投与後252～335日に10.4%（25/240例）、投与後336～503日に15.4%（37/240例）、投与後504～671日に10.8%（26/240例）、投与後672～839日に10.4%（25/240例）及び投与後840日～投与終了までに5.0%（12/240例）であり、また便秘が投与後336～503日に5.4%（13/240例）であった。

投与後252日（投与後36週）以降投与終了までにTAP群で発現頻度が5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

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

2.5.5.4.4.1 死亡

07OP試験の治験薬投与開始後に、TAP→TAP群で1例が転倒・転落により死亡した。死亡した被験者は、TAP二重盲検比較試験（06DB試験）投与開始576日目に、高所から転落して死亡しているのが確認された。自殺・他殺・事故のいずれであるかは不明であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

上記の他、参考資料とした自主臨床試験の474試験で1例が治験薬投与開始から118週後の追跡期に死亡した。剖検の結果から、死因は不整脈による急性心不全が疑われた。本剤又はTAP-144-SR(1M)製剤との因果関係は完全には否定できなかった。

2.5.5.4.4.2 その他の重篤な有害事象

区分2での重篤な有害事象の発現頻度は、TAP群2.8%（4/142例）及びプラセボ群5.0%（7/141例）であった。いずれの事象も1例の発現であり、TAP群で発現がみられた事象は、新生物、糖尿病、呼吸困難及び椎間板突出（各0.7%、1/142例）であった。プラセボ群で発現がみられた事象は、胃腸炎、胃癌、消化器新生物、食欲減退、呼吸困難、胃出血、足骨折及び挫傷（各0.7%、1/141例）であった。

区分1のTAP群で発現した重篤な有害事象の発現頻度は15.0%（36/240例）であった。ほとんどの事象はTAP群で各1例の発現であり、TAP群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎1.7%（4/240例）、誤嚥性肺炎1.7%（4/240例）、糖尿病1.3%（3/240例）、脛骨骨折1.3%（3/240例）及び脊椎圧迫骨折0.8%（2/240例）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、肺炎、糖尿病、誤嚥性肺炎及び脛骨骨折〔各1.3%（3/240例）〕であった。

なお、11DB試験の既治療例（過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者）の1例で未知・重篤なプリンツメタル狭心症が発現した（詳細は2.7.6.2付録に示した）。

2.5.5.4.4.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象、注射部位反応、性機能低下、ほてり、糖尿病、血栓塞栓症、骨密度減少及び心不全・QT延長に関連する有害事象を示した。

(1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

区分2のTAP群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、社会逃避行動0.7%（1/142例）のみであった。

区分1のTAP群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は2.5%（6/240例）であった。これらのいずれの事象も1%未満の発現頻度であり、発現がみられた事象は、肺炎0.8%（2/240例）、鼻咽頭炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、うつ病、社会逃避行動、誤嚥性肺炎及び皮膚剥脱（各0.4%、1/240例）であった。

なお、11DB試験のTAP群の既治療例（過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者）の1例で、治験薬の投与中止に至った有害事象（血小板減少症）が発現した。

(2) 注射部位反応に関連する有害事象

区分2のTAP群で比較的多く（5%以上）みられた注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度は、TAP群及びプラセボ群でそれぞれ、注射部位硬結10.6%（15/142例）及び7.1%（10/141例）であった。全体として、注射部位反応に関連する有害事象は、TAP群でプラセボ群に比べて発現頻度がやや高かった。

いずれの注射部位反応に関連する有害事象も多くは軽度であった。中等度の事象の発現頻度は、TAP群で注射部位反応2.1%（3/142例）、注射部位膿瘍1.4%（2/142例）及び注射部位硬結0.7%（1/142例）であり、プラセボ群では注射部位疼痛0.7%（1/141例）のみであった。

いずれの注射部位反応に関連する有害事象も初回投与後と比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられ、また、注射部位硬結を除く大部分は発現後27日以内に消失した。各消失時期に消失した被験者の割合は、注射部位硬結では、投与後27日以内が4.2%（6/142例）、投与後28日から55日までが2.1%（3/142例）、投与後56日から83日までが0.7%（1/142例）、投与後84日から投与終了までが6.3%（9/142例）であった。

区分1のTAP群で比較的多く（5%以上）みられた注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度は、注射部位硬結9.6%（23/240例）及び注射部位反応5.8%（14/240例）であった。いずれの事象も軽度又は中等度の事象であった。

いずれの注射部位反応に関連する有害事象も初回投与後と比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられ、また、注射部位硬結を除く大部分は発現後27日以内に消失した。各消失時期に消失した被験者の割合は、注射部位硬結では、投与後27日以内が4.6%（11/240例）、投与後28日から55日までが1.7%（4/240例）、投与後56日から83日までが0.8%（2/240例）、投与後84日から投与終了までが5.0%（12/240例）であった。また、注射部位反応に関連する有害事象のうち、TAP群で投与終了時に継続中であった事象は注射部位反応（0.4%、1/240例）のみであった。

区分1で、区分2と比べて発現頻度が5%以上高かった注射部位反応に関連する有害事象はなかった。

(3) 性機能低下に関連する有害事象

区分2で発現した性機能低下に関連する有害事象の発現頻度は、TAP群及びプラセボ群でそれぞれ、リビドー減退5.6%（8/142例）及び0.0%（0/141例）、勃起不全3.5%（5/142例）

及び0.7%（1/141例）、性機能不全2.8%（4/142例）及び0.0%（0/141例）、男性性機能不全1.4%（2/142例）及び0.0%（0/141例）であり、TAP群でプラセボ群に比べてやや高かった。

いずれの性機能低下に関連する有害事象も多くは軽度であった。中等度の事象の発現頻度は、TAP群で性機能不全1.4%（2/142例）及び男性性機能不全0.7%（1/142例）であり、また高度の事象（勃起不全）が1例にみられた。プラセボ群では中等度又は高度の事象の発現はみられなかった。

区分1のTAP群で発現した性機能低下に関連する有害事象の発現頻度は、リビドー減退5.8%（14/240例）、男性性機能不全3.3%（8/240例）、勃起不全3.3%（8/240例）及び性機能不全1.7%（4/240例）であり、いずれの事象も多くは軽度であった。中等度の事象の発現頻度は、男性性機能不全2.1%（5/240例）、リビドー減退1.3%（3/240例）及び性機能不全0.8%（2/240例）であり、また高度の事象（勃起不全）が1例にみられた。

区分1で、区分2と比べて発現頻度が5%以上高かった性機能低下に関連する有害事象はなかった。

(4) ほてり

区分2のほてりの発現頻度は、TAP群で11.3%（16/142例）及びプラセボ群で2.1%（3/141例）であり、TAP群でプラセボ群に比べて発現頻度が高かった。事象の多くは軽度であった。中等度のほてりの発現頻度は、TAP群で1.4%（2/142例）、プラセボ群で0.7%（1/141例）であった。

区分1のほてりの発現頻度は、TAP群で15.8%（38/240例）であった。区分1では、区分2と比べてほてりの発現頻度が5%以上上昇することはなかった。ほてりの事象はいずれも軽度又は中等度の事象であった。

(5) 糖尿病に関連する有害事象

区分2で発現した糖尿病に関連する有害事象の発現頻度は、TAP群及びプラセボ群でそれぞれ、糖尿病3.5%（5/142例）及び2.8%（4/141例）、グリコヘモグロビン増加0.7%（1/142例）及び0.0%（0/141例）、耐糖能障害0.0%（0/142例）及び0.7%（1/141例）であり、両投与群間で明らかな違いはみられなかった。

いずれの糖尿病に関連する有害事象も軽度又は中等度であった。中等度の事象の発現頻度は、TAP群及びプラセボ群でそれぞれ糖尿病3.5%（5/142例）及び2.1%（3/141例）であった。

区分1のTAP群で発現した糖尿病に関連する有害事象の発現頻度は、糖尿病7.5%（18/240例）、耐糖能障害1.7%（4/240例）及びグリコヘモグロビン増加0.4%（1/240例）であり、いずれの事象も軽度又は中等度の事象であった。

区分1で、区分2と比べて発現頻度が5%以上高かった糖尿病に関連する有害事象はなかった。

(6) 血栓塞栓症に関連する有害事象

区分2では、TAP群及びプラセボ群ともに血栓塞栓症に関連する有害事象の発現はなかった。

区分1のTAP群で発現した血栓塞栓症に関連する有害事象の発現頻度は、脳梗塞1.3%（3/240例）、くも膜下出血0.4%（1/240例）及び慢性心不全0.4%（1/240例）であり、いずれの事象も中等度の事象であった。

区分1で、区分2と比べて発現頻度が5%以上高かった血栓塞栓症に関連する有害事象はなかった。

(7) 骨密度減少に関連する有害事象

区分2で発現した骨密度減少に関連する有害事象の発現頻度は、TAP群及びプラセボ群でそれぞれ、骨粗鬆症1.4%（2/142例）及び0.7%（1/141例）、足骨折1.4%（2/142例）及び2.1%（3/141例）、足関節部骨折0.7%（1/142例）及び0.0%（0/141例）、剥離骨折0.7%（1/142例）及び0.0%（0/141例）、骨盤骨折0.0%（0/142例）及び0.7%（1/141例）であり、両投与群間で明らかな違いはみられなかった。いずれの事象も中等度の事象であった。

区分1でTAP群に多くみられた骨密度減少に関連する有害事象の発現頻度は、足骨折5.4%（13/240例）及び骨粗鬆症2.9%（7/240例）であり、TAP群の足骨折の1例（軽度）を除き、いずれの事象も中等度の事象であった。

区分1で、区分2と比べて発現頻度が5%以上高かった骨密度減少に関連する有害事象はなかった。

(8) 心不全・QT延長に関連する有害事象

区分2では、「心不全に関連する有害事象」及び「QT延長に関連する有害事象」の発現はみられなかった。また、器官別大分類の「心臓障害」に分類される有害事象は、TAP群及びプラセボ群のいずれでも発現はみられなかった。

区分1では、「心不全に関連する有害事象」はTAP群でみられた慢性心不全の1例のみであり、「QT延長に関連する有害事象」の発現はみられなかった。また、器官別大分類の「心臓障害」に分類される有害事象の発現頻度は、TAP群で2.1%（5/240例）であった。TAP群で発現がみられた器官別大分類の「心臓障害」に分類される有害事象の発現頻度はいずれも1%未満であり、発現頻度は動悸0.8%（2/240例）、不整脈、慢性心不全及び頻脈（各0.4%、1/240例）であった。また、いずれの有害事象においても高度の事象はなかった。

2.5.5.5 安全性に関するまとめ

SBMA患者を対象とした本剤の安全性は、06DB試験、07OP試験及び11DB試験の3試験を対象に、併合解析を用いて評価した。

治験薬投与48週後のTAP群とプラセボ群の比較を主目的とした区分2では、いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象は、TAP群及びプラセボ群の順にそれぞれ、鼻咽頭炎35.2%（50/142例）及び31.9%（45/141例）、ほてり11.3%（16/142例）及び2.1%（3/141例）、注射部位硬結10.6%（15/142例）及び7.1%（10/141例）、挫傷10.6%（15/142例）及び7.1%

（10/141 例）であった。有害事象の程度のほとんどは軽度又は中等度であり、いずれかの投与群で 2%以上に発現した高度の有害事象はなかった。

長期投与（96 週間）を含めた TAP 群での有害事象の発現状況の評価を主目的とした区分 1 では、TAP 群で 10%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 46.3%（111/240 例）、挫傷 19.6%（47/240 例）、便秘 18.8%（45/240 例）、ほてり 15.8%（38/240 例）、背部痛 14.6%（35/240 例）、体重増加 13.8%（33/240 例）、及び関節痛 12.9%（31/240 例）であった。有害事象の程度のほとんどは軽度又は中等度であり、TAP 群で 2%以上に発現した高度の有害事象はなかった。また、長期投与により問題となる有害事象は特定されなかった。

07OP 試験の 1 例で、治験薬との因果関係が否定できない死亡が報告された。治験薬投与開始後に、TAP→TAP 群で 1 例が転倒・転落により死亡し、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、参考資料とした自主臨床試験の 474 試験で 1 例が治験薬投与開始から 118 週後の追跡期に死亡し、死因は不整脈による急性心不全が疑われた。本剤又は TAP-144-SR(1M)製剤との因果関係は完全には否定できなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は、区分 1 及び区分 2 ともにいずれの事象も、TAP 群では 2%未満の発現であった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は、区分 1 及び区分 2 いずれでも 1%未満の発現であった。

その他の重要な有害事象として、注射部位反応、性機能低下、ほてり、糖尿病、血栓塞栓症、骨密度減少及び心不全・QT 延長に関連する有害事象について解析した。性機能低下でみられた高度の勃起不全（1 例）を除き、いずれの事象も軽度又は中等度であった。

なお、11DB 試験の既治療例の安全性に関する集計結果では、本概要に示した併合解析結果と比較して特筆すべき点はなかった。

以上、SBMA 患者を対象に本剤を投与したとき、安全性上大きな問題となる有害事象はみられなかった。また、本剤投与後にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は既存の適応症で報告された副作用と同様であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

1）嚥下機能の保持により、SBMA の死亡原因の過半数を占める誤嚥性肺炎を防止することが期待できる

SBMA 患者は嚥下機能の低下から末期には誤嚥性肺炎を繰り返し、これが死因となることが多い。

06DB 試験で、本剤は嚥下機能の指標である咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の低下を有意に改善することが示された。11DB 試験では、50%以上の被験者が少なく、その有効性は再現されなかったが、自主臨床試験・研究の結果から、本剤又は TAP-144-SR(1M)製剤投与群は無治療群に比べて長期での優れた有効性が示されていることから、TAP-144 は、嚥下機能を保持し誤嚥性肺炎を防止することが期待できる。

2）SBMA の進行を抑制することが期待できる唯一の治療薬である

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、これはグルタミン鎖が異常に延長した蛋白質へと翻訳されることになる。この変異 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。現在、国内外ともにSBMAに対する有効な治療法は確立しておらず、運動療法や生活指導を行うとともに、随伴症状への対症療法が実施されているのみである。

06DB試験、11DB試験及び474試験で、いずれも本剤又はTAP-144-SR(1M)製剤投与開始48週後に陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合がプラセボ群に比べて有意に低いことが示された。これはTAP-144がSBMAの病態の中心である変異ARの核内集積を抑制したことを意味しており、TAP-144がSBMAの進行を抑制することが期待できる唯一の治療薬であると言える。

3）長期間にわたる投薬が必要なSBMA患者 の治療には、投与間隔の長い徐放性製剤が適している

SBMAは、筋力低下の出現から15～17年程度で、歩行に杖が必要となることが多く、緩徐進行性の疾患である。長期にわたり治療を要するSBMA患者に対しては、投与間隔の長い徐放性製剤が治療に適しており、06DB試験及び11DB試験で有効性及び安全性を検討したTAP-144-SR(3M)は、通院等においてSBMA患者のQOL保持に役立つことが期待できる。

2.5.6.2 リスク

1）TAP-144の他の適応症でみられる副作用がSBMAでもみられる

評価資料とした臨床試験3試験の安全性併合解析の結果(区分2:治験薬投与48週後まで)、主な副作用（10%以上に発現した本剤との因果関係が否定できない有害事象）は、ほてり及び注射部位硬結であった。これらは本剤の他の適応症（前立腺癌及び閉経前乳癌）でみられる副作用と概ね同様である。

2）徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結に至ることがある

注射部位硬結の発現頻度は、区分2のTAP群で10.6%（15/142例）であった。いずれの事象も軽度又は中等度の事象であった。

これらは本剤の他の適応症（前立腺癌及び閉経前乳癌）でみられる副作用と概ね同様であった。

徐放性の本剤が投与部位に長くとどまることによる注射部位反応に対し注意喚起するために、「使用上の注意〔2.重要な基本的注意及び3.副作用（2）その他の副作用〕」案に反映した。

2.5.6.3 結論

本剤は、SBMAの病態の中心である変異ARの核内集積を抑制することで病態の進行を抑制する唯一のSBMA治療薬である。また、嚥下機能を保持することでSBMA患者の死因の過半数を占める誤嚥性肺炎を防止するとともに、運動機能を保持することで患者のQOLを維持することが期待できる。SBMA治療は長期にわたることから、本剤は、12週ごとの投与により効果を発揮することでも患者のQOL維持に貢献できる。

また、副作用については前立腺癌患者でみられる副作用と比較して大きな違いはみられず、忍容性は良好であると考えられる。

以上のことから、本剤はSBMAの治療薬として有用であると考えた。

2.5.7 参考文献

[1] Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. Neurology. 1968;18(7):671-80.

[2] Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, Hirayama M, Mitsuma T, Takahashi A. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. Brain. 1989;112(Pt1):209-32.

[3] Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. Brain. 2006;129(Pt 6):1446-55.

[4] Fischbeck KH. Kennedy disease. J Inherit Metab Dis. 1997;20(2):152-58.

[5] Udd B, Juvonen V, Hakamies L, Nieminen A, Wallgren-Pettersson C, Cederquist K et al. High prevalence of Kennedy's disease in Western Finland -- is the syndrome underdiagnosed? Acta Neurol Scand. 1998;98(2):128-33.

[6] 難病情報センター Available from: URL: http://www.nanbyou.or.jp/entry/234.（添付なし）

[7] Doyu M, Sobue G, Mukai E, Kachi T, Yasuda T, Mitsuma T et al. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. Ann Neurol. 1992;32(5):707-10.

[8] Shimada N, Sobue G, Doyu M, Yamamoto K, Yasuda T, Mukai E et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: clinical phenotypes and CAG repeat size in androgen receptor gene. Muscle Nerve. 1995;18:1378-84.

[9] Tanaka F, Doyu M, Ito Y, Matsumoto M, Mitsuma T, Abe K et al. Founder effect in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Hum Mol Genet. 1996;5(9):1253–57.

[10] Sobue G. X-Linked Recessive Bulbospinal Neuronopathy (SBMA). Nagoya J. Med. Sci. 1995;58:95-106.

[11] Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. Nat Med. 2004;10(suppl):S10-7.

[12] Andrew SE, Goldberg YP, Hayden MR. Rethinking genotype and phenotype correlations in polyglutamine expansion disorders. Hum Mol Genet. 1997;6(12):2005-10.

[13] 勝野雅央, 足立弘明, 坂野晴彦, 祖父江元. 医学と医療の最前線　球脊髄性筋萎縮症の治療法開発. 日本内科学会雑誌. 2004;93(7):1466-72.

[14] Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N et al. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. Ann Neurol. 2009;65(2):140-50.

[15] Hashizume A, Banno H, Katsuno M, Hijikata Y, Yamada S, and Inagaki T et al. Quantitative Assessment of Swallowing Dysfunction in Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. Intern Med. (in press)

[16] Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K, Hirakawa A, Hijikata Y, and Yamada S et al. Long-term treatment with leuprorelin for spinal and bulbar muscular atrophy -Natural history-controlled study-. J Neurol Neurosurg Psychiatr. (in press)

[17] Warnecke T, Oelenberg S, Teismann I, Suntrup S, Hamacher C, Young P et al. Dysphagia in X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease). Neuromuscul Disord. 2009;19(10):704-8.

[18] Mano T, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Suga N, Hashizume A et al. Tongue pressure as a novel biomarker of spinal and bulbar muscular atrophy. Neurology. 2014;82(3):255-62.

[19] Eisenhuber E, Schima W, Schober E, Pokieser P, Stadler A, Scharitzer M, et al. Videofluoroscopic assessment of patients with dysphagia: pharyngeal retention is a predictive factor for aspiration. AJR Am J Roentgenol. 2002;178(2):393-8.

[20] Logemann JA, Williams RB, Rademaker A, Pauloski BR, Lazarus CL, Cook I. The relationship between observations and measures of oral and pharyngeal residue from videofluorography and scintigraphy. Dysphagia. 2005;20(3):226-31.

[21] Katsuno M, Tanaka F, Adachi H, Banno H, Suzuki K, Watanabe H, et al. Pathogenesis and therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Prog Neurobiol. 2012;99(3):246-56.

[22] Li M, Nakagomi Y, Kobayashi Y, Merry DE, Tanaka F, Doyu M et al. Nonneural nuclear inclusions of androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. Am J Pathol. 1998;153(3):695-701.

[23] Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Waza M, Sang C, Nakagomi Y et al., Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. Brain. 2005;128(Pt 3):659-70.

[24] Katsuno M, Adachi H, Doyu M, Minamiyama M, Sang C, Kobayashi Y et al. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. Nat Med. 2003;9(6):768-73.

[25] Banno H, Adachi H, Katsuno M, Suzuki K, Atsuta N, Watanabe H et al. Mutant androgen receptor accumulation in spinal and bulbar muscular atrophy scrotal skin: a pathogenic marker. Ann Neurol. 2006;59(3):520-6.