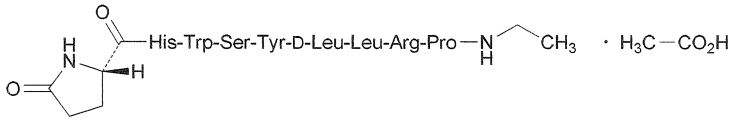
目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4

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）
JASMITT	the Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR
SBMA	Spinal and bulbar muscular atrophy［球脊髄性筋萎縮症］
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]
RIA	Radioimmunoassay [放射免疫測定]

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

TAP-144-SR(3M)製剤の球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者に対する第 III 相二重盲検比較試験（JASMITT-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。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

目次

略号一覧表 2
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.2.3.1 薬物動態 8
2.7.2.3.2 ホルモン動態 11
2.7.2.4 特別な試験 15
2.7.2.5 付録 15

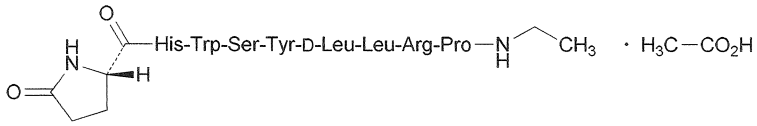
表

表 2.7.2.1-1 薬物動態及びホルモン動態を検討した試験の要約（評価資料） 5
表 2.7.2.1-1 薬物動態及びホルモン動態を検討した試験の要約（評価資料）（続き） 6
表 2.7.2.1-2 薬物動態及びホルモン動態を検討した試験の要約（参考資料） 6
表 2.7.2.3-1 時点別の TAP-144 未変化体濃度（FAS）（06DB 試験） 9
表 2.7.2.3-2 時点別の TAP-144（代謝物 M-I を含む）濃度（FAS）（06DB 試験） 9

図

図 2.7.2.3-1 TAP-144 未変化体の濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）（06DB 試験） 10
図 2.7.2.3-2 TAP-144（代謝物 M-I を含む）の濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）（06DB 試験） 11
図 2.7.2.3-3 血清テストステロン濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）（06DB 試験） 12
図 2.7.2.3-4 血清テストステロン濃度推移〔FAS（未治療例）〕（平均値・標準偏差）（11DB 試験） 13
図 2.7.2.3-5 血清テストステロン濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）（07OP 試験） 14
図 2.7.2.3-6 血清テストステロン濃度推移（ITT）（平均値・標準偏差）（474 試験） 15

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
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
FAS	Full analysis set［最大の解析対象集団］
ITT	Intent-to-treat
JASMITT	the Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR
LH-RH	Luteining hormone-releasing hormone ［黄体形成ホルモン放出ホルモン］
SBMA	Spinal and bulbar muscular atrophy［球脊髄性筋萎縮症］

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

TAP-144-SR(3M)製剤（以下、本剤）の球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者での薬物動態を、本剤のSBMA患者に対する第III相二重盲検比較試験（JASMITT-06DB試験：以下、06DB試験）で検討した。本試験では、SBMA患者に対して本剤を12週ごとに48週間投与し、血清中TAP-144未変化体及び血清中TAP-144（代謝物M-Iを含む）濃度を測定した。

また、本剤のSBMA患者でのホルモン動態を以下の3つの試験で検討した。

- 06DB試験：SBMA患者に対して本剤を12週ごとに48週間投与し、血清テストステロン濃度を測定した。
- JASMITT-11DB試験（以下、11DB試験）：SBMA患者に対して本剤を12週ごとに48週間投与し、血清テストステロン濃度を測定した。
- JASMITT-07OP試験（以下、07OP試験）：06DB試験を終了した被験者を対象として本剤を12週ごとに96週間投与し、血清テストステロン濃度を測定した。

上記に加え、参考資料として、自主臨床第II相試験（UMIN000000474試験：以下、474試験）では、SBMA患者に対してTAP-144-SR(1M)製剤を4週ごとに48週間投与し、単盲検比較期での血清テストステロン濃度を測定した。

本剤の薬物動態、並びに本剤及びTAP-144-SR(1M)製剤のホルモン動態を検討した試験の要約を表2.7.2.1-1（評価資料）及び表2.7.2.1-2（参考資料）に示した。

表 2.7.2.1-1　薬物動態及びホルモン動態を検討した試験の要約（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	薬物動態及びホルモン動態の評価項目	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）	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）	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 2.7.2.1-1　薬物動態及びホルモン動態を検討した試験の要約（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	薬物動態及びホルモン動態の評価項目	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）	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 2.7.2.1-2　薬物動態及びホルモン動態を検討した試験の要約（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	薬物動態及びホルモン動態の評価項目	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）	ホルモン濃度（血清テストステロン）	TAP-144-SR 25 例／20 例 プラセボ 25 例／20 例	TAP-144-SR (1M) プラセボ	3.75 mg 0 mg	4 週間隔で皮下投与	48 週間	5.3.5.1-4
						TAP-144-SR 34 例 無治療 15 例	TAP-144-SR (3M) なし	11.25 mg －	12 週間隔で皮下投与	96 週間	

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

（1）TAP-144-SR(3M)の SBMA 患者に対する第 III 相二重盲検比較試験（06DB 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2（評価）

本試験は、遺伝子検査にて診断が確定した SBMA 患者を対象に本剤投与による有効性及び安全性についてプラセボを対照として評価する、無作為割付二重盲検並行群間比較第 III 相試験であった。計画被験者数は、先行した自主臨床第 II 相試験（474 試験）で得られた試験成績（咽頭部バリウム残留率）に基づき、計 170 例〔本剤群（以下、TAP 群）85 例、プラセボ群 85 例〕とした。

被験者に本剤（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。有効性及び安全性に関する評価項目に加え、その他の評価項目として、SBMA 患者における薬物濃度推移を参考データとして得るために、血清 TAP-144 未変化体濃度及び血清 TAP-144（代謝物 M-I を含む）濃度を設定した。また、ホルモン濃度の測定（血清テストステロン）を SBMA 患者に対する本剤投与の薬理作用を確認するために設定した。

初回投与時の薬物動態測定のため、開始時（0 週後）投与の 1、3、6 時間後に採血した。また、トラフ値の測定のため、開始時（0 週後）、12、24、36、48 週後の治験薬投与日又は中止時に採血した。なお、開始時（0 週後）、12、24、36 週後は、必ず、治験薬投与前に実施した。

血清テストステロン濃度の評価のため、開始時（0 週後）、12、24、36、48 週後又は中止時に採血し、臨床検査測定機関で中央測定した。なお、開始時（0 週後）、12、24、36 週後は、必ず、治験薬投与前に採血した。

06DB 試験の薬物動態及び血清テストステロン濃度の測定結果については、2.7.2.3.1（1）及び 2.7.2.3.2（1）にそれぞれ示した。

（2）TAP-144-SR(3M)の SBMA 患者に対する追加第 II 相二重盲検比較試験（11DB 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

本試験は、遺伝子検査にて診断が確定した、過去に黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストが投与されたことのない SBMA 患者（以下、未治療例）を対象に、本剤投与による有効性及び安全性についてプラセボを対照として評価する、無作為割付二重盲検並行群間比較追加第 II 相試験であった。また、本試験の主要評価の対象集団とは別に、過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者（以下、既治療例）でも同様の評価を行った。

実施可能性の観点から主要評価項目の評価可能被験者数を 1 群 40 例、合計 80 例とした。さらに、過去における LH-RH アゴニストの継続的な投与が有効性評価に与える影響を検討するために、過去に LH-RH アゴニストの投与を受けたことがある患者（既治療例）を 1 群 10 例、合計 20 例組み入れ、これらを含めた合計登録被験者数を 1 群 50 例、合計 100 例とした。

被験者に本剤（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。有効性及び安全性に関する評価項目に加え、その他の評価項目として、ホルモン濃度の測定（血清テストステロン）を SBMA 患者に対する本剤投与の薬理作用を確認するために設定した。本試験では、薬物動態の評価は実施しなかった。

血清テストステロン濃度の評価のため、スクリーニング時（既治療例のみ）、開始時（0週後）、12、24、36、48週後又は中止時に採血し、臨床検査測定機関で中央測定した。なお、開始時（0週後）、12、24、36週後は、必ず治験薬投与前に採血した。

11DB試験の血清テストステロン濃度の測定結果については、2.7.2.3.2（2）に示した。

（3）TAP-144-SR(3M)のSBMA患者に対する第III相長期継続投与試験（07OP試験）

：添付資料番号5.3.5.2-1（評価）

本試験は、06DB試験を終了したSBMA患者を対象として、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）継続投与した際の有効性及び安全性を非対照試験により評価する、非対照長期継続投与試験であった。計画被験者数は、本試験が06DB試験を終了した患者を対象とした長期継続投与試験であること、06DB試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は本試験で本剤を投与されること、また本試験での主要評価項目の評価は、本試験と06DB試験のデータを併合したうえで行うことから、計画被験者数として152例と設定した。

本試験では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た。有効性及び安全性に関する評価項目に加え、その他の評価項目として、ホルモン濃度（血清テストステロン）を評価した。

血清テストステロン濃度の評価のため、長期継続投与試験開始12、24、36、48、60、72、84、96週後又は中止時に採血し、臨床検査測定機関で中央測定した。なお、長期継続投与試験開始12、24、36、48、60、72、84週後は、必ず治験薬投与前に採血した。

07OP試験の血清テストステロン濃度の測定結果については、2.7.2.3.2（3）に示した。

（4）TAP-144-SR(1M)及びTAP-144-SR(3M)のSBMA患者に対する自主臨床第II相試験（474試験）

：添付資料番号5.3.5.1-4（参考）

本試験は、SBMA患者に対してTAP-144-SR(1M)又はプラセボを48週間（単盲検比較期）投与後、TAP-144-SR(3M)を96週間（追跡期）投与し、ALSFRS-Rスコアを主要評価項目として運動機能を検討した第II相単盲検試験であった。計画被験者数は40例〔TAP-144-SR(1M)投与群20例、プラセボ群20例〕とした。有効性及び安全性に関する評価項目に加え、ホルモン濃度（血清テストステロン）を評価した。

474試験の血清テストステロン濃度の測定結果については、2.7.2.3.2（4）に示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

（1）06DB試験

06DB試験でSBMA患者に本剤を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。時点別の濃度を表2.7.2.3-1（TAP-144未変化体濃度）及び表2.7.2.3-2（代謝物M-Iを含むTAP-144濃度）に示した。各濃度の推移

を図 2.7.2.3-1（TAP-144 未変化体濃度）及び図 2.7.2.3-2（代謝物 M-I を含む TAP-144 濃度）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、被験者間で大きな差はなかった。

表 2.7.2.3-1　時点別の TAP-144 未変化体濃度（FAS）（06DB 試験）

単位 (ng/mL)

投与群	変数	時点	採血時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TAP群	測定値	開始時	投与前	32	0.013	0.0742	0.00	0.000	0.000	0.000	0.42
			1時間後	32	11.579	4.4657	4.57	8.080	10.845	14.620	23.05
			3時間後	32	15.891	3.2549	9.68	14.015	15.555	17.980	21.37
			6時間後	32	6.406	1.4589	3.01	5.490	6.450	7.525	8.85
		12週後	投与前	32	0.038	0.0372	0.00	0.000	0.050	0.070	0.13
		24週後	投与前	32	0.065	0.2464	0.00	0.000	0.000	0.055	1.40
		36週後	投与前	32	0.055	0.0493	0.00	0.000	0.060	0.080	0.20
		48週後	投与前	32	0.034	0.0459	0.00	0.000	0.000	0.065	0.15

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-15

表 2.7.2.3-2　時点別の TAP-144（代謝物 M-I を含む）濃度（FAS）（06DB 試験）

単位 (ng/mL)

投与群	変数	時点	採血時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TAP群	測定値	開始時	投与前	32	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00
			1時間後	32	13.057	5.1308	5.35	9.080	12.165	16.620	25.63
			3時間後	32	18.699	3.3050	13.73	16.150	18.460	21.195	25.17
			6時間後	32	8.975	1.6377	5.37	7.840	8.845	10.490	12.01
		12週後	投与前	32	0.172	0.0625	0.07	0.140	0.165	0.190	0.42
		24週後	投与前	32	0.153	0.0698	0.00	0.100	0.160	0.195	0.33
		36週後	投与前	32	0.213	0.0813	0.00	0.160	0.210	0.250	0.39
		48週後	投与前	32	0.178	0.0866	0.00	0.115	0.165	0.200	0.38

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-16

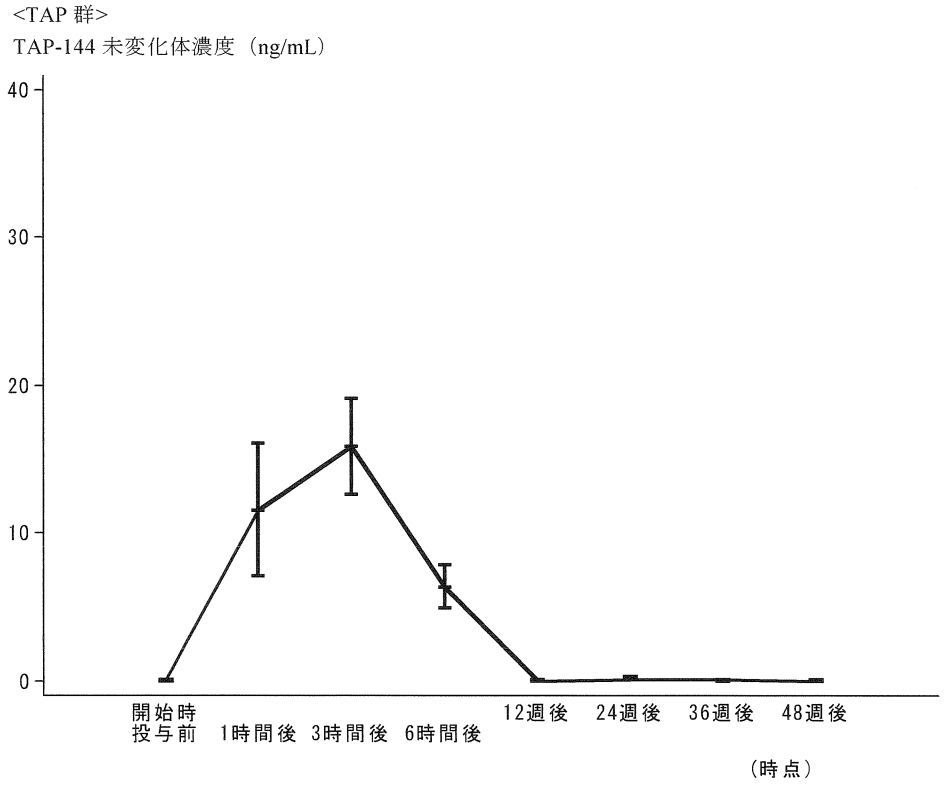


図 2.7.2.3-1　TAP-144 未変化体の濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）（06DB 試験）

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

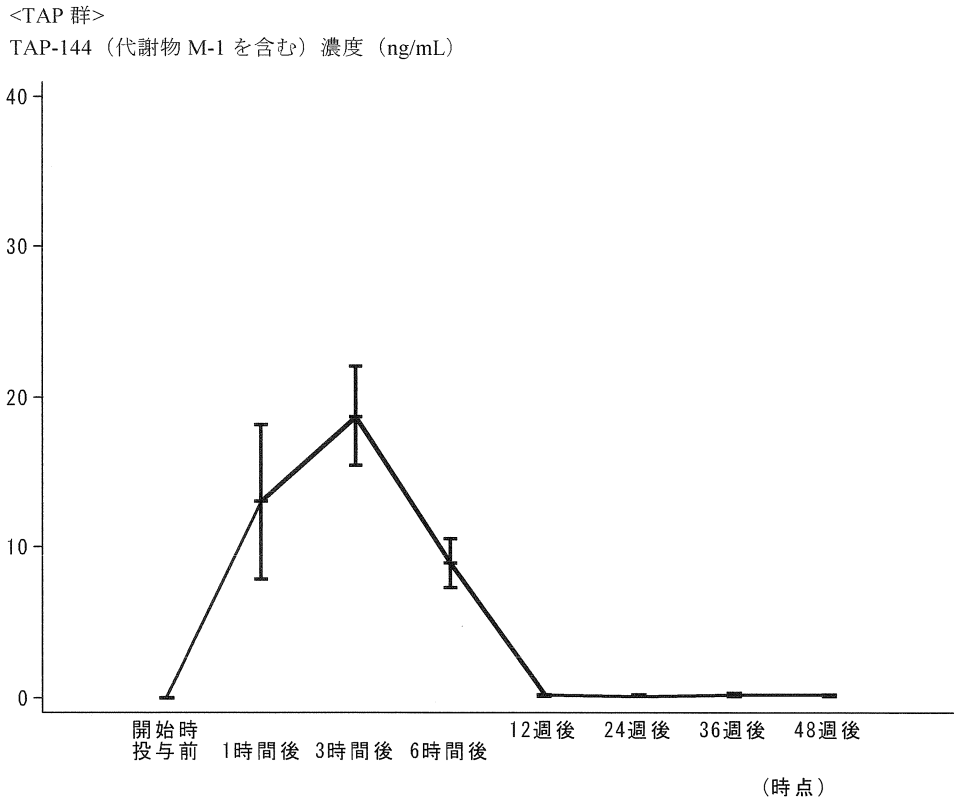


図 2.7.2.3-2　TAP-144（代謝物 M-I を含む）の濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）
（06DB 試験）

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

2.7.2.3.2 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の濃度推移を図 2.7.2.3-3 に示した。

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 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。

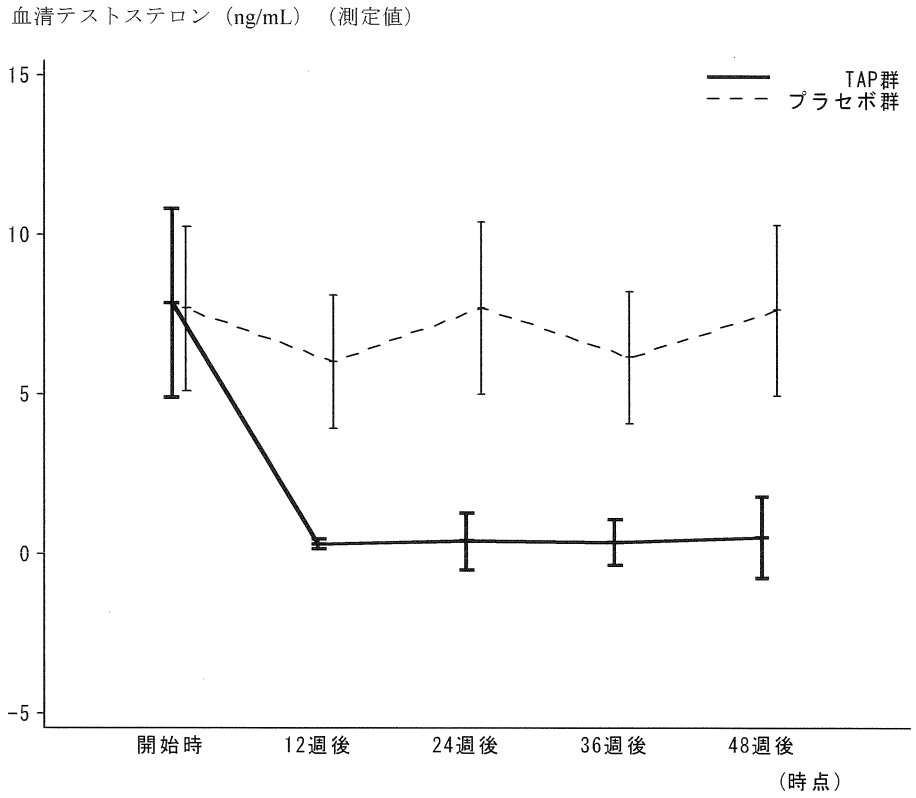


図 2.7.2.3-3　血清テストステロン濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）（06DB 試験）

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）図 14.2-40

（2）11DB 試験

11DB 試験では、SBMA 患者に本剤を 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の濃度推移を図 2.7.2.3-4 に示した。

血清テストステロン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、TAP 群（未治療例）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。

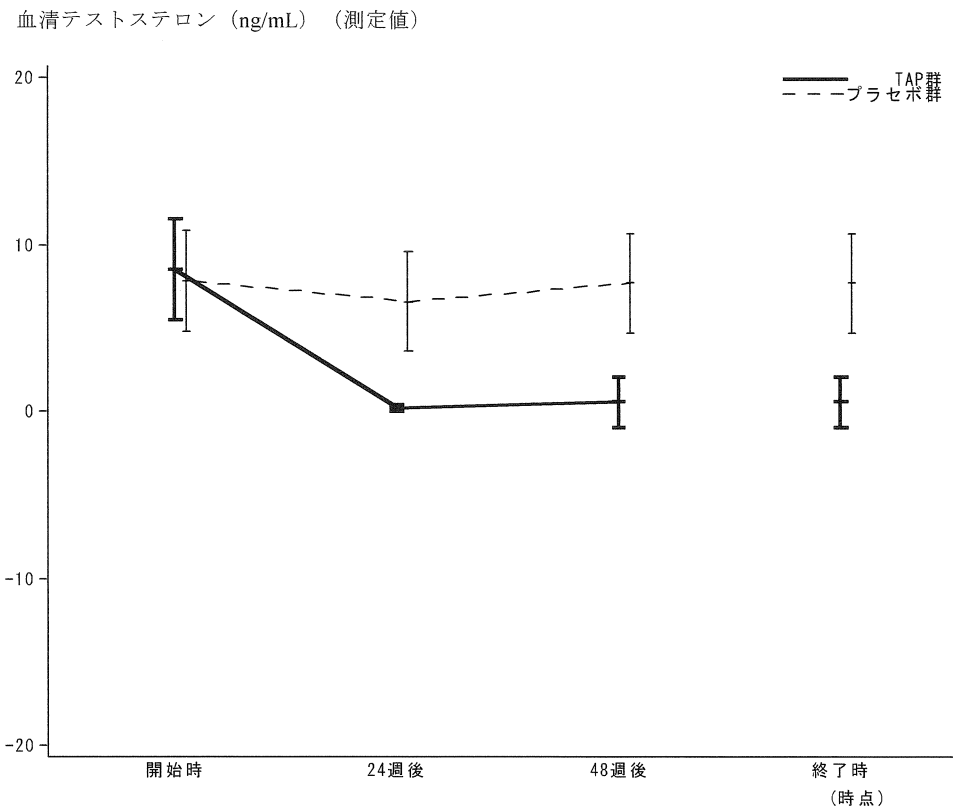


図 2.7.2.3-4　血清テストステロン濃度推移〔FAS（未治療例）〕（平均値・標準偏差）（11DB 試験）

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）図 14.2-288

（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の濃度推移を図 2.7.2.3-5 に示した。

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。

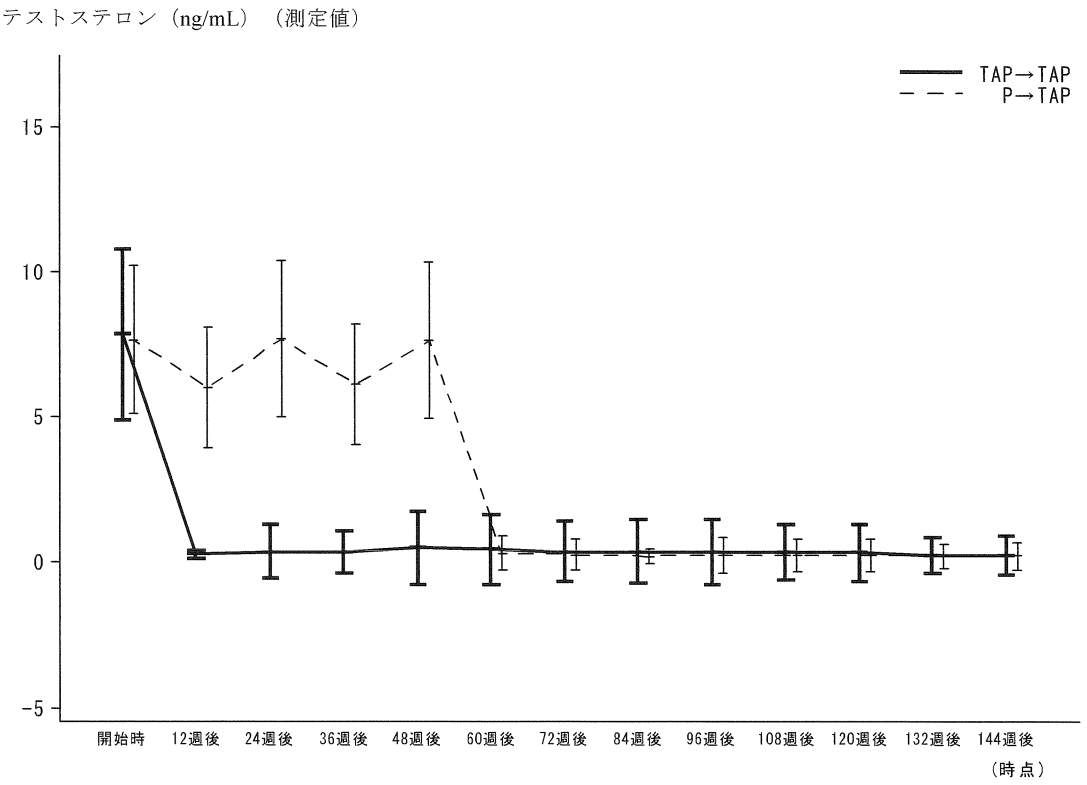


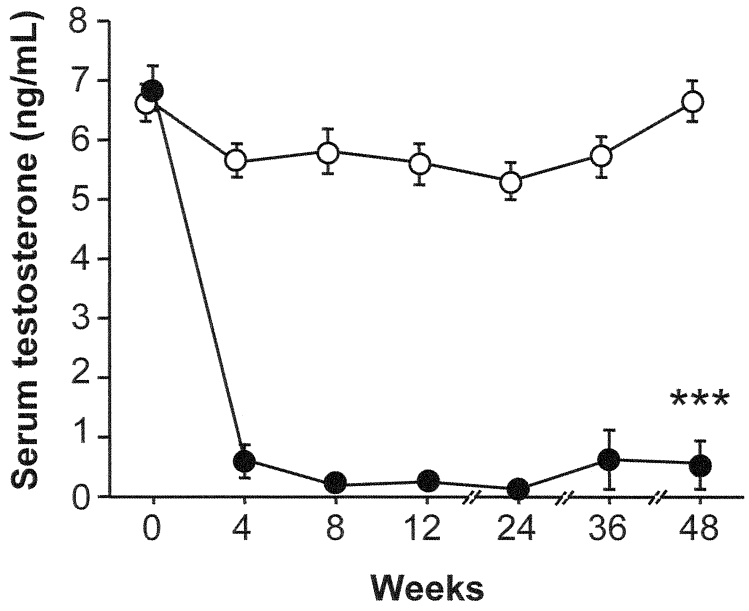
図 2.7.2.3-5　血清テストステロン濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）（07OP 試験）

Source：07OP 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）図 14.2-38

（4）474 試験

参考資料とした自主臨床研究である 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（図 2.7.2.3-6）。

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。



***p<0.001

図 2.7.2.3-6　血清テストステロン濃度推移（ITT）（平均値・標準偏差）（474 試験）

Source：474 試験結果報告書（公表論文）（5.3.5.1-4）

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施していない。

2.7.2.5 付録

該当なし。

目次

略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性評価の計画 6
2.7.3.1.2 有効性の評価方法 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.3.3.1 試験対象集団 24
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 38
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 75
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 76
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 76
2.7.3.6 付録 77

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料） 7
表 2.7.3.1-2 有効性評価に用いた臨床試験一覧（参考資料） 9
表 2.7.3.1-3 選択基準 12
表 2.7.3.1-4 除外基準 13
表 2.7.3.1-5 有効性評価項目 14
表 2.7.3.3-1 中止例の内訳（06DB 試験） 25
表 2.7.3.3-2 中止例の内訳（11DB 試験） 26
表 2.7.3.3-3 中止例の内訳（07OP 試験） 29
表 2.7.3.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）（06DB 試験、FAS） 30
表 2.7.3.3-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）（06DB 試験、FAS） 31
表 2.7.3.3-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕 32
表 2.7.3.3-7 人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕 33
表 2.7.3.3-8 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）〔メタ解析（06DB 試験及び 11DB 試験）、FAS〕 34
表 2.7.3.3-9 06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）における被験者背景の比較 35
表 2.7.3.3-10 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）（07OP 試験、FAS） 36
表 2.7.3.3-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）（07OP 試験、FAS） 38

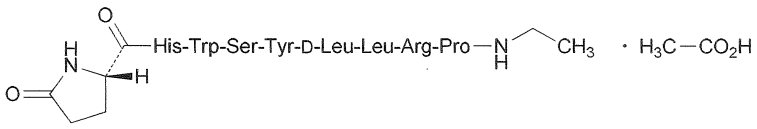
表 2.7.3.3-12　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上除く）で測定したデータ＞（06DB 試験、FAS） 39
表 2.7.3.3-13　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜新 JASMITT 方式で測定したデータ＞（06DB 試験、FAS） 40
表 2.7.3.3-14　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ＞（06DB 試験、FAS） 40
表 2.7.3.3-15　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ＞（11DB 試験、FAS） 41
表 2.7.3.3-16　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 42
表 2.7.3.3-17　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（未治療例）、FAS〕 43
表 2.7.3.3-18　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＞〔メタ解析（06DB 試験及び 11DB 試験）、FAS〕 44
表 2.7.3.3-19　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〕 46
表 2.7.3.3-20　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〕 47
表 2.7.3.3-21　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(06DB 試験、FAS） 49
表 2.7.3.3-22　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〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕 50
表 2.7.3.3-23　時点別の入院時血清 CK（06DB 試験、FAS） 51
表 2.7.3.3-24　時点別の入院時血清 CK〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕 52
表 2.7.3.3-25　時点別の日本版 ALSFRS-R 合計点（06DB 試験、FAS） 53
表 2.7.3.3-26　時点別の日本版 ALSFRS-R 合計点〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕 54
表 2.7.3.3-27　時点別の QMG Score 合計点（06DB 試験、FAS） 55
表 2.7.3.3-28　時点別の QMG Score 合計点〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕 56
表 2.7.3.3-29　時点別の日本語版 ALSAQ-5 合計点（06DB 試験、FAS） 57
表 2.7.3.3-30　時点別の日本語版 ALSAQ-5 合計点〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕 58
表 2.7.3.3-31　咽頭部バリウム残留率、日本版 ALSFRS-R、QMG Score 及び 6-minute walk におけるレスポンダー解析（06DB 試験、FAS） 60
表 2.7.3.3-32　咽頭部バリウム残留率、日本版 ALSFRS-R 及び QMG Score におけるレスポンダー解析〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕 61
表 2.7.3.3-33　時点別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〕（06DB 試験 + 07OP 試験、FAS） 63
表 2.7.3.3-34　投与開始 144 週後の日本版 ALSFRS-R 合計点（07OP 試験、FAS） 65
表 2.7.3.3-35　投与開始 144 週後の QMG Score 合計点（07OP 試験、FAS） 66

表 2.7.3.3-36　投与開始 144 週後の日本語版 ALSAQ-5 合計点（07OP 試験、FAS） 67
表 2.7.3.3-37　患者背景（単盲検比較期、ITT）（474 試験） 68
表 2.7.3.3-38　患者背景（単盲検比較期 + 追跡期、有効性データの解析対象集団）（474 試験） 68
表 2.7.3.3-39　有効性評価項目の結果の概要（単盲検比較期）（474 試験） 69
表 2.7.3.3-40　患者背景 73
表 2.7.3.3-41　混合効果モデルによる各群の 1 年あたりの傾き 74

図

図 2.7.3.3-1　被験者の内訳（06DB 試験） 24
図 2.7.3.3-2　被験者の内訳（11DB 試験） 26
図 2.7.3.3-3　被験者の内訳（07OP 試験） 28
図 2.7.3.3-4　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（未治療例）、FAS〕群間差平均値・信頼区間〔信頼係数：90%（太線）及び 95%（細線）〕 45
図 2.7.3.3-5　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）〕 64
図 2.7.3.3-6　投与開始 48 週後における投与開始前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の比較（474 試験）（平均値 ± 標準偏差） 70
図 2.7.3.3-7　抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の比較（474 試験）（平均値 ± 標準偏差） 71
図 2.7.3.3-8　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〕 73
図 2.7.3.3-9　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〕 74

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
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
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］
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］
DOOUES	Duration of opening upper esophageal sphincter［食道入口部開大時間］
FAS	Full analysis set［最大の解析対象集団］
GOT	Glutamic-oxaloacetic transaminase［グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ］
GPT	Glutamic pyruvic transaminase［グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ］
JASMITT	the Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR
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］
OHdG	Hydroxydeoxyguanosine［水酸基デオキシグアノシン］
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］
SBMA	Spinal and bulbar muscular atrophy［球脊髄性筋萎縮症］
SBMAFRS	SBMA functional rating scale［球脊髄性筋萎縮症運動機能評価スケール］
SDQ	Swallowing disturbance questionnaire［嚥下障害質問票］
STD	Stage transition duration［咽頭期移行時間］
SWAL-QOL	Swallowing quality of life

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価の計画

リュープロレリン酢酸塩（開発コード：TAP-144）の球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1（評価資料）及び表 2.7.3.1-2（参考資料）に示した。

TAP-144-SR(3M)製剤（以下、本剤）の有効性評価では、医師主導治験 3 試験〔JASMITT-06DB 試験（以下、06DB 試験）、JASMITT-11DB 試験（以下、11DB 試験）及び JASMITT-07OP 試験（以下、07OP 試験）〕を評価資料とした。06DB 試験は、SBMA 患者を対象に本剤投与による有効性及び安全性についてプラセボを対照として評価する、無作為割付二重盲検並行群間比較第 III 相試験であった。本治験の結果、本剤投与により主要評価項目である咽頭部バリウム残留率を低下させる傾向が示されたものの、その有効性について統計学的有意性までは示すことができなかったことから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と治験相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：[redacted]相談）を行い、当該相談結果等を踏まえ、プラセボを対照とする追加第 II 相二重盲検並行群間比較試験（11DB 試験）を実施した。また、06DB 試験を終了した被験者を対象として本剤を 96 週間投与し、咽頭部バリウム残留率を主要評価項目として長期投与時の嚥下機能を検討した長期継続投与試験（07OP 試験）を実施した。

上記の他、06DB 試験に先立ち実施された、SBMA 患者に対して TAP-144-SR(1M)製剤を 48 週間投与後に TAP-144-SR(3M)製剤を 96 週間投与し、日本版改訂筋萎縮性側索硬化症運動機能評価スケール（ALSFRS-R）を主要評価項目として運動機能を検討した第 II 相単盲検試験〔自主臨床試験：UMIN000000474 試験（以下、474 試験）〕の結果を参考資料として示した。

臨床開発計画の背景及び開発の経緯の詳細については 2.5.1.4.1 に記載した。

表 2.7.3.1-1　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 2.7.3.1-1　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 2.7.3.1-2　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 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

有効性評価に用いた臨床試験（評価資料 3 試験）のデザインを以下に要約した。

（1）TAP-144-SR(3M)の SBMA 患者に対する第 III 相二重盲検比較試験（06DB 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2（評価）

本治験は、遺伝子検査にて診断が確定した SBMA 患者を対象に本剤投与による有効性及び安全性についてプラセボを対照として評価する、無作為割付二重盲検並行群間比較第 III 相試験であった。計画被験者数は、先行した自主臨床第 II 相試験（474 試験）で得られた試験成績（咽頭部バリウム残留率）に基づき、計 170 例〔TAP-144-SR 群（以下、TAP 群）85 例、プラセボ群 85 例〕とした。被験者の割付は、年齢（54 歳以下／55 歳以上）及びアンドロゲン受容体（AR）遺伝子第 1 エクソン内の CAG リピート数（49 以下／50 以上）を層別要因とした動的割付とした。

被験者に対して本剤（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：初回嚥下後及び一連の嚥下後）とし、副次評価項目は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〔咽頭期移行時間（STD）、食道入口部開大時間（DOOUES）及び喉頭挙上保持時間〕、運動機能指標の評価〔日本版 ALSFRS-R、定量的重症筋無力症スコア（QMG Score）及び 6-minute walk〕及び QOL の評価〔日本語版筋萎縮性側索硬化症評価質問票（ALSAQ）-5〕とした。

（2）TAP-144-SR(3M)の SBMA 患者に対する追加第 II 相二重盲検比較試験（11DB 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

本治験は、遺伝子検査にて診断が確定した、過去に黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストが投与されたことのない SBMA 患者（以下、未治療例）を対象に、本剤投与による有効性及び安全性についてプラセボを対照として評価する、無作為割付二重盲検並行群間比較追加第 II 相試験であった。また、本治験の主要評価の対象集団とは別に、過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者（以下、既治療例）でも同様の評価を行った。

本治験の目的は 06DB 試験の結果の整合性を確認するとともに、咽頭部バリウム残留率の評価方法の妥当性を検討することであった。本治験での主要評価項目の主解析は最大の解析対象集団（FAS）（未治療例）を対象として実施することとし、06DB 試験と同様の成績が本治験で再現するものと考えた。また、本疾患が希少疾患であることを勘案し、実施可能性の観点から主要評価項目の評価可能被験者数を 1 群 40 例、合計 80 例とした。さらに、過去における LH-RH アゴニストの継続的な投与が有効性評価に与える影響を検討するために、過去に LH-RH アゴニストの投与を受けたことがある患者（既治療例）を 1 群 10 例、合計 20 例組み入れ、これらを含めた合計登録被験者数を 1 群 50 例、合計 100 例とした。被験者の割付は、スクリーニング時における咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1 回法（5%未満／5%以上～20%未満／20%以上）、筋力低下発症からの経過年数（10 年未満／10 年以上）及び CAG リピート数（49 以下／50 以上）を層別要因とした動的割付とした。既治療例と未治療例は別々に無作為化を行い、既治療例についても動的割付を行った。

被験者に対して本剤（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（初回嚥下後）1回法〕とし、副次評価項目は嚥下機能スコア〔日本語版 Swallowing Disturbance Questionnaire（SDQ）〕、嚥下機能指標の評価〔咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）3回法及び10 mL、咽頭部バリウム残留率（一連の嚥下後）1回法、3回法及び10 mL、口腔内バリウム残留率、嚥下回数、喉頭侵入誤嚥スケール〕、QOLの評価〔日本語版 Swallowing Quality of Life（SWAL-QOL）及びALSAQ-5、運動機能指標の評価（日本版 ALSFRS-R）、球脊髄性筋萎縮症運動機能評価スケール（SBMAFRS）及びQMG Score）〕、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及び酸化ストレスマーカー〔尿中8-水酸基デオキシグアノシン（OHdG）〕とした。

（3）TAP-144-SR(3M)のSBMA患者に対する第III相長期継続投与試験（07OP試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

本治験は、06DB試験を終了したSBMA患者を対象として、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）継続投与した際の有効性及び安全性を非対照試験により評価する、非対照長期継続投与試験であった。計画被験者数は、本治験が06DB試験を終了した患者を対象とした長期継続投与試験であること、06DB試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は本治験で本剤を投与されること、また本治験での主要評価項目の評価は、本治験と06DB試験のデータを併合したうえで行うことから、目標被験者数として152例と設定した。

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：初回嚥下後及び一連の嚥下後）とし、副次評価項目は嚥下機能指標の評価（STD、DOOUES及び喉頭挙上保持時間）、運動機能指標の評価（日本版 ALSFRS-R、QMG Score及び6-minute walk）、QOLの評価（日本語版 ALSAQ-5）とした。

2.7.3.1.2 有効性の評価方法

2.7.3.1.2.1 試験対象集団

06DB試験及び11DB試験の選択基準及び除外基準を表2.7.3.1-3及び表2.7.3.1-4に示した。

選択基準は両試験で同様であった。

除外基準では、LH-RHアゴニストの治療例の有無について異なる基準を設定した。06DB試験では、LH-RHアゴニスト既治療例（「同意取得前、合計12ヵ月（48週間）以上の期間にわたり、LH-RHアゴニストを投与された患者」）を除外することとした。一方、11DB試験はLH-RHアゴニスト未治療例に加えて既治療例も対象としており、それぞれに対するLH-RHアゴニスト治療歴に関する基準を設定した〔未治療例：過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者は除外。既治療例：過去に合計36ヵ月（144週間）を超える期間、LH-RHアゴニストが投与されたことのある患者は除外〕。この他、11DB試験では、嚥下機能スコア、日本語版 SWAL-QOL及び嚥下造影のいずれでも嚥下障害を認めない患者を除外することとした。その他の除外基準は両試験で同様であった。

なお、長期継続投与試験である07OP試験は、06DB試験を終了した被験者を対象とし、06DB試験と同様の選択基準及び除外基準を設定した。

表 2.7.3.1-3　選択基準

06DB 試験	11DB 試験
1) 下位運動ニューロン障害に起因する四肢筋力低下・四肢筋萎縮・球麻痺・手指振戦のうち 1 つ以上の臨床症状を有し、遺伝子検査により確定診断されている、もしくは遺伝子診断は未施行だが臨床的に SBMA と診断されている患者（男性） 2) スクリーニング検査（遺伝子検査）で AR 遺伝子の CAG リピート数が 38 以上の患者 3) 同意取得時の年齢が 30 歳以上 70 歳未満の患者 4) 挙児希望のない患者 5) スクリーニング検査で、肝機能及び腎機能が以下の基準を満たす患者 ・AST（GOT）≤ 4.0 × 施設内基準値上限 ・ALT（GPT）≤ 4.0 × 施設内基準値上限 ・クレアチニン< 1.5 × 施設内基準値上限 6) 他人の介助なく 6 分間の立位保持が可能な患者（ただし、補助具の使用は問わない） 7) 治験薬投与開始時（0 週後）、24 週後、48 週後（終了時）又は中止時に入院検査の実施が可能な患者 8) 外来通院が可能な患者 9) 本人により文書にてインフォームド・コンセントが得られた患者	1) 下位運動ニューロン障害に起因する筋力低下（四肢麻痺もしくは球麻痺、あるいは両者）を有し、遺伝子検査により確定診断されている、もしくは遺伝子診断は未施行だが臨床的に SBMA と診断されている患者（男性） 2) スクリーニングの遺伝子検査で AR 遺伝子の CAG リピート数が 38 以上の患者 3) 同意取得時の年齢が 30 歳以上 70 歳未満の患者 4) 挙児希望のない患者 5) スクリーニング検査で、肝機能及び腎機能が以下の基準を満たす患者 ・AST（GOT）≤ 4.0 × 施設内基準値上限 ・ALT（GPT）≤ 4.0 × 施設内基準値上限 ・クレアチニン< 1.5 × 施設内基準値上限 6) 他人の介助なく 6 分間の立位保持が可能な患者（ただし、補助具の使用は問わない） 7) 治験薬投与開始時（0 週後）、48 週後（終了時）又は中止時に入院検査の実施が可能な患者 8) 外来通院が可能な患者 9) 本人により文書にてインフォームド・コンセントが得られた患者

試験間で相違があった箇所について下線で示した。

表 2.7.3.1-4　除外基準

06DB 試験	11DB 試験
1）同意取得前 12 ヵ月（48 週間）以内に、LH-RH アゴニスト、テストステロン製剤、5α 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン製剤、蛋白同化ホルモン、プロゲステロン製剤、エストロゲン製剤、もしくは国内未承認薬を投与された患者 2）同意取得前、合計 12 ヵ月（48 週間）以上の期間にわたり、LH-RH アゴニストを投与された患者 3）血清テストステロンの低下を引き起こす外科的治療（去勢術など）を行った患者 4）陰嚢皮膚生検の実施が困難と考えられる（例えば、陰嚢皮膚疾患を有する、易出血性を有する、キシロカインアレルギーを有する）患者 5）嚥下造影試験の実施が困難と考えられる（例えば、誤嚥性肺炎を繰り返すような高度の球麻痺を有する、球麻痺ないし仮性球麻痺を伴う他の神経疾患を有する、硫酸バリウムアレルギーを有する）患者 6）精神疾患簡易構造化面接法（M.I.N.I. 日本語版 5.0.0 大うつ病エピソード）によりうつ病の疑いがあると診断される患者 7）重篤な合併症を有する患者 8）同意取得前 1 ヵ月以内に狭心症又は心筋梗塞があった患者 9）脈拍>120 拍／分、収縮期血圧>180 mmHg、拡張期血圧>100 mmHg のいずれか 1 つ以上が当てはまる患者 10）リュープロレリン酢酸塩又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 11）同意取得前 12 週間以内に他の治験又は臨床試験に参加していた患者 12）その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適当と認めた患者	1）同意取得前 12 ヵ月（48 週間）以内に、LH-RH アゴニスト、LH-RH アンタゴニスト、テストステロン製剤、抗アンドロゲン製剤、蛋白同化ホルモン、プロゲステロン製剤、エストロゲン製剤、もしくは国内未承認薬を投与された患者及び同意取得前 6 ヵ月（24 週間）以内に 5α 還元酵素阻害薬を投与された患者 2）未治療例として組み入れる場合には、過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者。既治療例として組み入れる場合には、過去に合計 36 ヵ月（144 週間）を超える期間、LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者 3）血清テストステロンの低下を引き起こす外科的治療（去勢術など）を行った患者及び既治療例のうち血清テストステロンが正常下限を下回る患者 4）陰嚢皮膚生検の実施が困難と考えられる（例えば、陰嚢皮膚疾患を有する、易出血性を有する、キシロカインアレルギーを有する）患者 5）嚥下機能スコア、日本語版 SWAL-QOL、嚥下造影のいずれでも嚥下障害を認めない患者 6）嚥下造影試験の実施が困難と考えられる（例えば、誤嚥性肺炎を繰り返すような高度の球麻痺を有する、球麻痺ないし仮性球麻痺を伴う他の神経疾患を有する、硫酸バリウムアレルギーを有する）患者 7）精神疾患簡易構造化面接法（M.I.N.I. 日本語版 5.0.0　大うつ病エピソード）によりうつ病の疑いがあると診断される患者 8）重篤な合併症を有する患者 9）同意取得前 1 ヵ月以内に狭心症ないし心筋梗塞があった患者 10）脈拍>120 拍／分、収縮期血圧>180 mmHg、拡張期血圧>100 mmHg のいずれか 1 つ以上が当てはまる患者 11）リュープロレリン酢酸塩又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 12）同意取得前 12 週間以内に他の治験又は臨床試験に参加していた患者 13）その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適当と認めた患者

試験間で相違があった箇所について下線で示した。

2.7.3.1.2.2 有効性評価項目

評価資料とした 3 試験〔06DB 試験、11DB 試験及び長期継続投与試験（07OP 試験）〕の有効性評価項目を表 2.7.3.1-5 に示した。

主要評価項目として、いずれの試験でも咽頭部バリウム残留率を設定した。また、06DB 試験及び 11DB 試験で共通して設定した副次評価項目は、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、日本版 ALSFRS-R、QMG Score 及び QOL（日本語版 ALSAQ-5）であった。これらの評価項目の設定根拠について以下に述べる。

表 2.7.3.1-5　有効性評価項目

	06DB 試験	11DB 試験	07OP 試験
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	○	○	-
日本版 ALSFRS-R	○	○	○
QMG Score	○	○	○
QOL（日本語版 ALSAQ-5）	○	○	○
咽頭期移行時間（STD）	○	-	○
食道入口部開大時間（DOOUES）	○	-	○
喉頭挙上保持時間	○	-	○
6-minute walk	○	-	○
球脊髄性筋萎縮症運動機能評価スケール（SBMAFRS）	-	○	-
QOL（日本語版 SWAL-QOL）	-	○	-
嚥下機能スコア〔日本語版 Swallowing Disturbance Questionnaire（SDQ）〕	-	○	-
酸化ストレスマーカー	-	○	-

◎主要評価項目、○副次評価項目

（1）咽頭部バリウム残留率（主要評価項目）

有効性に関する評価資料とした 3 試験では、咽頭部バリウム残留率を主要評価項目として設定した。

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[1][2]。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寄与するものである。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[3][4]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 3 つの方法を採用した。先行した 06DB 試験及び 07OP 試験では当初、b）及び c）の評価方法を用いて評価した〔06DB 試験では試験開始後（開封前）に c）の評価方法を追加〕。その後、06DB 試験では、開封後に得られた結果から評価方法の適切性について再検討し、より適切と考えられた評価方法として a）の方法を追加して評価を行った。また 11DB 試験では、06DB 試験で得られた有効性に関する評価結果を追認するため、a）の方法を主要評価項目の評価方法として採用した。これに加え 11DB 試験では、嚥下全体を把握するため、副次評価項目として c）の評価方法を設定し、それぞれ評価を行った。

06DB 試験での咽頭部バリウム残留率の測定・評価方法の変更経緯及び統計解析計画の変更理由については 2.7.3.1.2.4（1）3）に述べた。また、各試験結果を踏まえ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）その他の評価項目（副次評価項目）

以下の項目について、06DB 試験及び 11DB 試験では副次評価項目として設定した。

1）陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合

SBMA の病因となる変異 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、精巣等の分裂細胞でも認められ、本疾患が系統的変性疾患であることを示唆している[5]。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[6]。

以上のことから、副次評価項目として、陰嚢皮膚生検での抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合を設定した。

2）入院時血清 CK

SBMA ではほぼ全例で血清 CK の上昇がみられる。CK は筋細胞内の酵素であり、臨床的な筋障害のマーカーとして最も重要かつ汎用されているものである。SBMA は単一遺伝子変異による全身疾患であり、筋病変も AR 遺伝子変異による一元的な病態の一角であると考えられる。

血清 CK の低下は 5 年間のリュープロレリン酢酸塩の使用を行った 1 例でのデータでも示されており[7]、また自主臨床試験（474 試験）ではプラセボ群と比較し、リュープロレリン酢酸塩群で入院時血清 CK が有意に低下した。すなわち、入院時血清 CK はリュープロレリン酢酸塩の治療効果を比較的短期間で判定するために有用な検査であると考えられる。なお、外来時血清 CK は採血直前の運動量による影響が大きく、有効性をより適切に評価できるよう入院時血清 CK を評価した。

以上から、本剤の SBMA に対する効果を検討するための副次評価項目として入院時血清 CK を設定した。

3）ALSFRS-R

ALSFRS（Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale）は運動ニューロン疾患である ALS の運動機能評価スケールである。この尺度は ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するために米国で作成されており、信頼性検討が行われている[8]。呼吸器系に関する項目を補填した ALSFRS-R（改訂 ALSFRS）の邦訳である日本版 ALSFRS-R についての検討も行われており、信頼性、感度ともに高く臨床試験での使用が推奨されている[9]。方法は患者への質問による点数付けであり、評価者の主観を排除した評価である。

本疾患もALSと同じ運動ニューロン疾患であり、その症状はALSと共通のものが多い。日本版ALSFRS-Rの質問内容もすべてSBMAの症状に該当することから、SBMAの運動機能を評価する目的で日本版ALSFRS-Rを副次評価項目として設定した。

4）QMG Score

QMG Score（Quantitative Myasthenia Gravis Score）は、重症筋無力症における筋力減弱を評価することを目的に、Besingerらによって開発された[10]。その後、Tindallら及びBarohnらによって一部修正され、重症筋無力症での治療効果判定に広く使用されている[11][12]。

重症筋無力症の筋力減弱の特徴は易疲労性であり、瞬発的な筋力より持続的な筋力が低下することである。SBMAでは持続力低下及び易疲労性が症状の特徴であるが、持続的な筋力を評価する一般的な指標は存在しない。そこで、QMG Scoreを用いて筋持久力を評価する。ただし、QMG Scoreの評価項目の中には眼瞼下垂や複視等、SBMAでは認められない臨床症状に関する項目があるためこれらの項目を省略し、頚部及び上下肢の筋力に関わる5項目を抽出し使用する。

SBMA患者では、運動機能の指標である日本版ALSFRS-Rと5項目を抽出したQMG Scoreとの間に負の相関関係が存在する。したがって、Scoreが高いほど運動機能が低下していることが推定できる。

以上から、QMG Scoreを副次評価項目として設定した。

5）QOL（日本語版ALSAQ-5）

SBMAは緩徐進行性の疾患であり、罹病期間も長期にわたるため、QOLの評価が重要となる。

ALSAQ-5は運動ニューロン疾患であるALSのQOL評価スケールとして英国で作成されたALSAQ-40の質問の中から5項目を抽出し、簡略化したQOL評価スケールである[13][14]。その邦訳である日本語版ALSAQ-5が作成されており、信頼性の検討が行われている[15]。方法は患者への質問による点数付けであり、評価者の主観を排除した評価である。SBMAに特有なQOL評価スケールは存在しないが、本疾患もALSと同じ運動ニューロン疾患であり、その症状はALSと共通のものが多い。日本語版ALSAQ-5の質問内容もすべてSBMAのQOLを評価するうえで矛盾しないことから、SBMAのQOLを評価する目的で日本語版ALSAQ-5を副次評価項目として設定した。

2.7.3.1.2.3 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。

2.7.3.1.2.4 統計手法

（1）06DB 試験

1）主要評価項目の解析

06DB 試験では、主要評価項目として咽頭部バリウム残留率を設定し、以下の手法を用いて解析を行った。

① 主解析

FAS を解析対象として、投与終了時における投与開始時からの変化量について 2 標本 t 検定（有意水準：両側 10%）を適用して群間の比較を行った。この場合の帰無仮説及び対立仮説は次のとおりである。

帰無仮説：TAP-144-SR(3M) = プラセボ
対立仮説：TAP-144-SR(3M) ≠ プラセボ

② 副解析

FAS を解析対象とし、投与終了時における投与開始時からの変化量について、群別に要約統計量を算出するとともに、平均値について群別及び群間差の両側信頼区間（信頼係数：90%）を算出した。

PPS を解析対象として、主解析及び上記の副解析と同様の解析を行った。

③ 共変量による調整

FAS を解析対象とし、主要評価項目の主たる評価指標に影響を与えると考えられる背景項目及び開封前の盲検下レヴューにおいて主要評価項目に対する要因反応関係が示唆される背景項目を考慮して、主要評価項目に対する調整を行い、背景項目が主要評価項目に与える影響について検討するとともに、背景項目の影響を考慮したうえで群間差についての検討を行った。

2）副次評価項目の解析

主要評価項目に対する主解析及び副解析と同様の解析を行った。

有意水準を両側 10%、信頼係数を両側 90%とした。

3）主要評価項目の測定・評価方法の変更経緯及び統計解析計画の変更理由：

① 開封前の変更について

自主臨床第 II 相試験として 06DB 試験に先行して実施された 474 試験では、咽頭部バリウム残留率について、「主たる嚥下」を「複数回嚥下のうち、最も多量のバリウムを飲み込んだときの嚥下」と定義し、評価を行った。すなわち、嚥下回数が 1 回の場合はその嚥下直後の数値、複数回の場合は最も多量のバリウムを飲み込んだ直後の数値により評価を行った（以下、「06DB 試験開始前の第 II 相試験（474 試験）方式」とする）。

06DB 試験を実施するにあたり、嚥下中央判定委員会で咽頭部バリウム残留率の評価方法を検討したところ、「06DB 試験開始前の第 II 相試験（474 試験）方式」での「主たる嚥下」の定義を適用すると、複数回の嚥下で最も多量のバリウムを飲み込んだ時点が複数回みられ

る等、「主たる嚥下」の特定が困難な場合があることが判明した。そこで、他疾患にも適用し得る汎用性の高い評価方法を確立することも視野に入れて、「06DB 試験開始前の第 II 相試験（474 試験）方式」の問題点を解消するため、「主たる嚥下」を「初回嚥下」と定義し、咽頭部バリウム残留率の評価を行うこととした（以下、「旧 JASMITT 方式」とする）。

06DB 試験実施中に咽頭部バリウム残留率を盲検下で測定したところ、本治験では 474 試験に比べて重症例が多く、「06DB 試験開始前の第 II 相試験（474 試験）方式」で測定した 474 試験の結果と大きく異なるうえ、被験者間のばらつきが極めて大きくなることが判明した。これは「06DB 試験開始前の第 II 相試験（474 試験）方式」の問題点を解消するため、「旧 JASMITT 方式」では「主たる嚥下」を「初回嚥下直後」と定義したが、SBMA 患者によくみられる複数回嚥下に対応できていないことが原因であると考えられた。そこで、複数回嚥下を考慮しつつ、被験者間の測定結果のばらつきをおさえて、嚥下機能を総合的に評価できるよう、「主たる嚥下」の定義を見直し、「一連の嚥下、すなわち喉頭（甲状軟骨）の挙上が開始されてから、嚥下前の高さまで十分に下降した時点までの嚥下」と定義し、咽頭部バリウム残留率の評価を行うこととした（以下、「新 JASMITT 方式」とする）。なお、咽頭部バリウム残留率の測定方法及び評価方法の変更を本治験の途中で行っているため、咽頭部バリウム残留率について、すべての被験者で「旧 JASMITT 方式」及び「新 JASMITT 方式」の両方で測定することとした。

06DB 試験では、上記のとおり、咽頭部バリウム残留率の「主たる嚥下」の定義変更を行ったが、本治験は「06DB 試験開始前の第 II 相試験（474 試験）方式」で測定された咽頭部バリウム残留率の成績に基づいて計画していることから、その点を考慮し、主要評価項目である咽頭部バリウム残留率は、以下の 2 通りのデータで評価することとした。

- 「旧 JASMITT 方式」で測定したデータのうち、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が 50%を超える被験者を除外したデータ（以下、「旧 JASMITT 方式（50%以上除く）」とする）
- 「新 JASMITT 方式」で測定したデータ

② 開封後の変更について

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を対象に、咽頭部バリウム残留率の投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）における投与開始時からの変化量について解析を行った結果、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）。また、新 JASMITT 方式で測定したデータが得られた被験者を対象に同様の解析を行った結果、群間差は p=0.049（2 標本 t 検定）であり、TAP 群でプラセボ群に比べ有意な減少がみられたが、ベースライン値の群間差について調整した結果、この群間差は有意とならなかった。

上記のとおり、06DB 試験の「旧 JASMITT 方式（50%以上除く）」及び「新 JASMITT 方式」を用いた評価の主解析では有意な群間差は認められなかったが、嚥下機能障害の臨床的な改善を適切に評価できていない可能性が考えられ、臨床的により適切な評価方法を再検討することとした。検討の結果、以下の理由から、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が 50%

以上の被験者も含めた旧 JASMITT 方式（以下、「旧 JASMITT 方式（50%以上含む）」）が嚥下機能をより直接的に評価する可能性があると考えた。

- 国際的に行われている方法（Logemann らの方法）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方法（「新 JASMITT 方式」）であるが、逆に嚥下能力を過大に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。
- 初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が 50%以上である被験者を除外することで本来評価すべきものを評価せず、評価項目の妥当性と感度を低下させている可能性がある。

以上の知見に基づき、06DB 試験では開封後に追加解析として、本治験のデータを用いて「旧 JASMITT 方式（50%以上含む）」による解析を実施した。

本概要では、06DB 試験の主要評価項目である咽頭部バリウム残留率について、上述の 3 つの評価方法〔「旧 JASMITT 方式（50%以上除く）」、「新 JASMITT 方式」及び「旧 JASMITT 方式（50%以上含む）」〕による結果をそれぞれ示した。

（2）11DB 試験

1）主要評価項目の解析：

11DB 試験では、旧 JASMITT 方式（50%以上含む）による咽頭部バリウム残留率（1 回法）を有効性の主要評価項目とし、主たる評価指標は、投与終了時における投与開始時（スクリーニング時）からの変化量とした。

① 主解析

FAS（未治療例）を解析対象として、投与終了時における投与開始時（スクリーニング時）からの変化量を応答、群、投与開始時（スクリーニング時）の咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1 回法（5%未満／5%以上～20%未満／20%以上）、筋力低下発症からの経過年数（10 年未満／10 年以上）及び CAG リピート数（49 以下／50 以上）を因子とした多元配置分散分析モデル（同時調整モデル）を適用し、TAP 群とプラセボ群の比較を行った（有意水準：両側 10%）。この場合の帰無仮説及び対立仮説は次のとおりである。

帰無仮説：TAP-144-SR(3M) = プラセボ

対立仮説：TAP-144-SR(3M) ≠ プラセボ

また、各群の調整済み平均値、標準誤差及び調整済み平均値の両側 90%信頼区間を算出したうえで、TAP 群のプラセボ群に対する調整済み平均値の群間差（TAP 群－プラセボ群）の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。

② 副解析

FAS（未治療例）を解析対象とし、投与終了時における投与開始時（スクリーニング時）からの変化量について、2 標本 t 検定（有意水準：両側 10%）を適用して群間の比較を行った。この場合の帰無仮説及び対立仮説は次のとおりである。

帰無仮説：TAP-144-SR(3M) = プラセボ

対立仮説：TAP-144-SR(3M) ≠ プラセボ

また、各群の要約統計量を算出し、平均値について群別及び群間差（TAP 群－プラセボ群）の両側 90%信頼区間を算出した。

PPS（未治療例）を解析対象として、主解析及び上記の副解析と同様の解析を行った。

③ その他の解析

FAS（未治療例）及び FAS（既治療例）を解析対象とし、投与後の各時点における投与開始時（スクリーニング時）からの変化量〔投与後の各時点－投与開始時（スクリーニング時）〕について、群別に要約統計量を算出し、平均値・標準偏差の群別推移図、群別箱ひげ図及び群別被験者別推移図を作成した。参考的に、投与後の時点ごとに 2 標本 t 検定、2 標本 Wilcoxon 検定及び群別に 1 標本 t 検定、1 標本 Wilcoxon 検定を適用した。

FAS（既治療例）、FAS（未治療例）のうち筋力低下発症 10 年未満の被験者をそれぞれ解析対象として、主解析及び上記のその他の解析と同様の解析を行った。

④ 共変量による調整

FAS（未治療例）を解析対象とし、主要評価項目の主たる評価指標に影響を与えると考えられる被験者背景項目及び開封前の盲検下レヴューにおいて主要評価項目に対する要因反応関係が示唆される背景項目を考慮して、主要評価項目に対する調整を行い、背景項目が主要評価項目に与える影響について検討するとともに、背景項目の影響を考慮したうえで群間差についての検討を行った。

⑤ 重要な副次的解析

FAS（未治療例）を解析対象として、24 週及び 48 週における投与開始時（スクリーニング時）からの変化量について、MIXED モデルにより経時測定データ解析を行い、TAP 群とプラセボ群の群間差の比較を行った（有意水準：両側 10%）。その際、群及び時間を固定効果、投与開始時（スクリーニング時）の咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1 回法、筋力低下発症からの経過年数及び CAG リピート数を共変量とし、分散共分散構造として“Unstructured”を適用した。誤差分散は sandwich 法により推定した。各固定効果並びに群間差について、点推定及び区間推定を行った（信頼係数：両側 90%）。

2）副次評価項目の解析：

FAS（未治療例）を解析対象として、主要評価項目に対するその他の解析と同様の解析を行った。また、参考的に FAS（未治療例、既治療例）のうち筋力低下発症 10 年未満の被験者をそれぞれ解析対象として、主要評価項目に対するその他の解析と同様の解析を行った。

（3）メタ解析（06DB 試験及び 11DB 試験）

評価項目が極めて類似した 06DB 試験及び 11DB 試験の結果をメタ解析することで、合計 280 例程度の被験者データを得ることになり、よりエビデンスレベルの高い結果に基づいて本剤の有効性を評価することが可能となることから、06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）を対象としたメタ解析を行った。

本解析の主要評価項目として咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）、及び副次評価項目として嚥下機能指標の評価〔咽頭部バリウム残留率（新 JASMITT 方式）〕、QOL の評価（日本語版 ALSAQ-5）、運動機能指標の評価（日本版 ALSFRS-R、QMG Score）、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合及び入院時血清 CK をそれぞれ設定した。

なお、本概要では、主要評価項目に関するメタ解析結果のみを示した（その他の項目の結果は 5.3.5.3-1）。

（4）07OP 試験

1）主要評価項目の解析

07OP 試験では、主要評価項目として咽頭部バリウム残留率を設定した。FAS を解析対象として、06DB 試験開始 144 週後における 06DB 試験開始時（0 週後）からの変化量について、06DB 試験での群（本剤又はプラセボ）別に要約統計量を算出するとともに、平均値について群別及び群間差の両側信頼区間（信頼係数：90%）を算出した。

2）副次評価項目の解析

主要評価項目と同様の解析を行った。

有意水準を両側 10%、信頼係数を両側 90%とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

（1）TAP-144-SR(3M)の SBMA 患者に対する第 III 相二重盲検比較試験（06DB 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2（評価）

SBMA 患者に対し、本剤 11.25 mg 又はプラセボをそれぞれ 100 例及び 99 例（このうち中止例はそれぞれ 2 例及び 1 例）に 12 週ごとに 48 週間投与した。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咽頭部バリウム残留率が TAP 群で高かった（p=0.013、2 標本 t 検定）以外、投与群間で大きな違いはみられなかった。

旧 JASMITT 方式（50%以上除く）（試験計画当初の主要評価項目の評価方法）で測定したデータが得られた被験者 156 例（TAP 群 79 例、プラセボ群 77 例）を対象とした解析では、投与終了時における咽頭部バリウム残留率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%）であった。群間差（TAP 群－プラセボ群、以下同様）（90%信頼区間）は-1.27%（-3.41%～0.88%）であり、差は認められなかった（p=0.331、2 標本 t 検定）。

新 JASMITT 方式〔試験開始後（開封前）に変更した評価方法〕で測定したデータが得られた被験者 193 例（TAP 群 97 例、プラセボ群 96 例）を対象とした解析では、投与終了時の咽頭部バリウム残留率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%）であった。群間差（90%信頼区間）

は-3.21%（-5.89%～-0.52%）であり、TAP群でプラセボ群と比べ有意な減少がみられたが（p=0.049、2標本t検定）、前述のベースライン値の群間差について調整した結果、この群間差は有意とならなかった。

また、開封後に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〔194例（TAP群98例、プラセボ群96例）を対象〕は、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。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、群間比較の結果、2標本t検定ではp=0.063、2標本Wilcoxon検定ではp=0.118であった。

副次評価項目のうち、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）は投与終了時に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（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）。また、入院時血清CKの変化量の平均値の群間差でも、TAP群で大きな改善がみられた（p=0.006、2標本t検定）。嚥下機能指標の評価（STD、DOOUES及び喉頭挙上保持時間）、運動機能指標の評価（日本版ALSFRS-R合計点、QMG Score合計点及び6-minute walk）の変化に群間差はみられなかった。QOLの評価（日本語版ALSAQ-5）では、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）と、プラセボ群ではほとんど変動がなかったが、TAP群で悪化がみられた。

（2）TAP-144-SR(3M)のSBMA患者に対する追加第II相二重盲検比較試験（11DB試験）：添付資料番号5.3.5.1-3（評価）

SBMA患者に対し、本剤11.25 mg又はプラセボを各42例に12週ごとに48週間投与した。人口統計学的及び他の基準値の特性は、未治療例ではTAP群の筋力低下発症からの経過年数がプラセボ群と比較して短い傾向であった（p=0.210、2標本t検定）他は、投与群間で大きな違いはみられなかった。

主要評価項目の主たる評価指標である初回嚥下後1回法で測定し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（スクリーニング時）からの変化量はFAS（未治療例）ではTAP群41例、プラセボ群42例から得られ、主解析である同時調整モデルにより群間比較を行った結果、有意な群間差は認められなかった（p=0.697）。投与終了時における投与開始時からの変化量の調整済み平均値（90%信頼区間）はTAP群で-2.90%（-7.08%～1.28%）、プラセボ群で-1.82%（-5.77%～2.13%）であり、両群ともに投与開始時からの有意な減少は認められなかった。また、副解析として投与終了時における咽頭部バリウム残留率の投与開始時からの変化量について2標本t検定で比較した結果も同様であった。

副次評価項目のうち、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合及び入院時血清CK濃度は、FAS（未治療例）及びFAS（既治療例）のいずれでも有意な改善がみられたが、その他の評価項目では有意な改善はみられなかった。

（3）TAP-144-SR(3M)のSBMA患者に対する第III相長期継続投与試験（07OP試験）

：添付資料番号5.3.5.2-1（評価）

06DB試験を終了した被験者199例〔06DB試験のTAP群：100例、プラセボ群（以下、P群）：99例〕のうち、再同意を得たうえで長期継続投与試験（07OP試験）に196例〔TAP→TAP群（06DB試験で本剤を投与後、07OP試験で本剤を継続投与）：98例、P→TAP群（06DB試験でプラセボを投与後、07OP試験で本剤を投与）：98例〕が登録され、全例が本剤投与を受けた。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。

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を対象とした解析では、06DB試験投与開始144週後の咽頭部バリウム残留率の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-1.36%（-3.18%～0.45%）、P→TAP群で0.42%（-1.54%～2.37%）であり、両群ともに投与開始時からの有意な変化はみられなかった。平均減少量は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-1.78%（-4.44%～0.88%）であり、有意な群間差はみられなかった。

新JASMITT方式で測定したデータが得られた被験者を対象とした場合、投与開始144週後の変化量の平均値（90%信頼区間）はTAP→TAP群で-2.36%（-4.79%～0.06%）、P→TAP群で1.29%（-0.96%～3.54%）であり、両群ともに投与開始時からの有意な変化はみられなかった。群間差（90%信頼区間）は-3.65%（-6.94%～-0.37%）であり、平均減少量はP→TAP群と比べTAP→TAP群で有意に大きかったが、投与群との交互作用がみられた。投与開始時の咽頭部バリウム残留率で調整後の従属変数に有意な群間差はみられなかった。

副次評価項目のうち、06DB試験投与開始144週後のQMG Score合計点の変化量の平均値（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群と比較して悪化が抑制された。

06DB試験投与開始144週後で投与開始時と比較して、STDは両群ともに有意な変化はみられなかった。DOOUESは両群ともに投与開始時からの有意な延長（改善）が、喉頭挙上保持時間は両群ともに投与開始時からの有意な延長がみられ、日本版ALSFRS-R合計点及び6-minute walkは、両群ともに投与開始時からの有意な減少（悪化）がみられた。これらの評価項目に、群間差はみられなかった。

QOLの評価（日本語版ALSAQ-5）では、合計点の変化量の平均値（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群で有意な増加が認められた。群間差（90%信頼区間）は0.9点（0.1点～1.7点）であり、TAP→TAP群で悪化がみられた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤のSBMA患者に対する有効性について、06DB試験及び11DB試験それぞれの結果を示した。また、本剤の有効性を総合的に評価するため、06DB試験及び11DB試験のメタ解析

を行い、主要評価項目（咽頭部バリウム残留率）について本項に結果を示した。さらに、本剤の長期投与時の有効性について、07OP 試験の結果を別途示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

（1）06DB 試験

06DB 試験の被験者の内訳及び中止例の内訳を図 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-1 に示した。

無作為化された被験者 204 例のうち治験薬投与を受けなかったのは 5 例であり、二重盲検下で治験薬投与を受けたのは 199 例〔本剤群（以下、TAP 群）100 例、プラセボ群 99 例〕であった。このうち 196 例が治験を完了し、3 例（TAP 群 2 例、プラセボ群 1 例）が治験を中止した。

治験薬投与を受けなかった被験者の中止理由は、いずれも「自発的な治験参加の中止」であった。治験薬投与開始後に中止した被験者の主な中止理由は、TAP 群の 2 例では「自発的な治験参加の中止」、プラセボ群の 1 例では「その他」（主要評価項目である咽頭部バリウム残留率が、気管切開によって投与開始時と比較困難と考えられたため）であった。

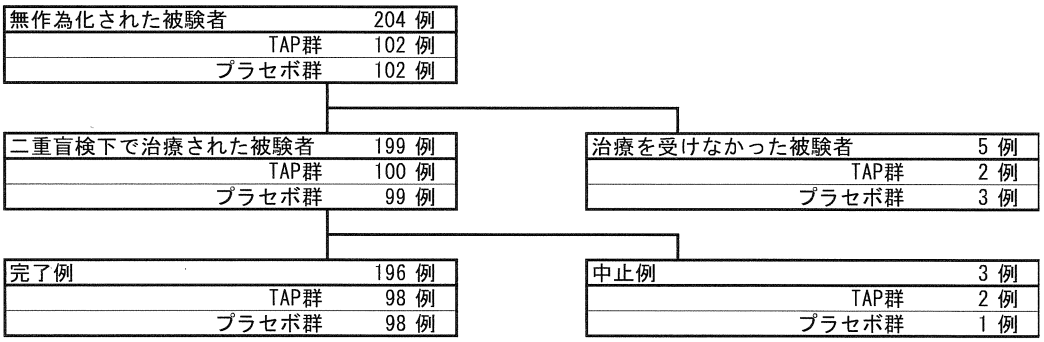


図 2.7.3.3-1　被験者の内訳（06DB 試験）

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）図 10.1-1

表 2.7.3.3-1　中止例の内訳（06DB 試験）

数値は例数

理由	全体	TAP群	プラセボ群
治療を受けなかった被験者	5	2	3
有害事象	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
選択・除外基準違反	0	0	0
治験実施上の逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
自発的な治験参加の中止	5	2	3
治験全体の中止	0	0	0
有効性が認められない	0	0	0
その他	0	0	0
中止例	3	2	1
有害事象	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
選択・除外基準違反	0	0	0
治験実施上の逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
自発的な治験参加の中止	2	2	0
治験全体の中止	0	0	0
有効性が認められない	0	0	0
その他	1	0	1

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 10.1-1

（2）11DB 試験

11DB 試験の被験者の内訳及び中止例の内訳を図 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-2 に示した。

無作為化された被験者 107 例〔本剤群（以下、TAP 群）53 例、プラセボ群 54 例〕のうち、未治療例は 86 例（TAP 群 42 例、プラセボ群 44 例）、既治療例は 21 例（TAP 群 11 例、プラセボ群 10 例）であった。治験薬投与を受けなかったのはプラセボ群 3 例（未治療例 2 例、既治療例 1 例）であり、二重盲検下で治験薬投与を受けたのは 104 例（TAP 群 53 例、プラセボ群 51 例）であった。このうち 101 例（TAP 群 50 例、プラセボ群 51 例）が治験を完了し、TAP 群 3 例（未治療例 2 例、既治療例 1 例）が治験を中止した。

治験薬投与を受けなかったプラセボ群 3 例の中止理由は、未治療例では「自発的な治験参加の中止」及び「その他」が各 1 例、既治療例では「自発的な治験参加の中止」が 1 例であった。「その他」の理由で治験薬投与を受けなかったプラセボ群の 1 例は、0 週時の心電図検査で Coved 型の Brugada 心電図と診断されたため、治験責任医師は治験薬投与は危険と判断し治験を中止した。中止例（TAP 群 3 例）の主な中止理由は、未治療例では「追跡不能」及び「自発的な治験参加の中止」が各 1 例、既治療例では「有害事象」が 1 例であった。

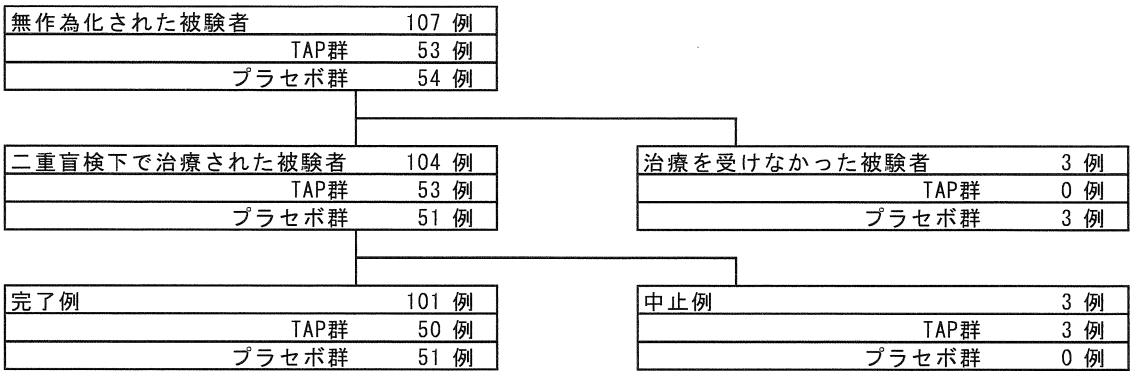


図 2.7.3.3-2　被験者の内訳（11DB 試験）

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）図 10.1-1

表 2.7.3.3-2　中止例の内訳（11DB 試験）

数値は例数

理由		全体	TAP群	プラセボ群
未治療例	治療を受けなかった被験者	2	0	2
	有害事象	0	0	0
	治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
	選択・除外基準違反	0	0	0
	治験実施上の逸脱	0	0	0
	追跡不能	0	0	0
	自発的な治験参加の中止	1	0	1
	治験全体の中止	0	0	0
	有効性が認められない	0	0	0
	その他	1	0	1
	中止例	2	2	0
	有害事象	0	0	0
	治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
	選択・除外基準違反	0	0	0
	治験実施上の逸脱	0	0	0
	追跡不能	1	1	0
	自発的な治験参加の中止	1	1	0
	治験全体の中止	0	0	0
	有効性が認められない	0	0	0
	その他	0	0	0
既治療例	治療を受けなかった被験者	1	0	1
	有害事象	0	0	0
	治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
	選択・除外基準違反	0	0	0
	治験実施上の逸脱	0	0	0
	追跡不能	0	0	0
	自発的な治験参加の中止	1	0	1
	治験全体の中止	0	0	0
	有効性が認められない	0	0	0
	その他	0	0	0
	中止例	1	1	0
	有害事象	1	1	0
	治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
	選択・除外基準違反	0	0	0
	治験実施上の逸脱	0	0	0
	追跡不能	0	0	0
	自発的な治験参加の中止	0	0	0
	治験全体の中止	0	0	0
	有効性が認められない	0	0	0
	その他	0	0	0

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 10.1-1

(3) メタ解析（06DB 試験及び 11DB 試験）

メタ解析の対象とした、06DB 試験及び 11DB 試験で無作為化された 311 例のうち、FAS（未治療例）は 283 例〔本剤群（以下、TAP 群）142 例、プラセボ群 141 例〕であった（5.3.5.3-1）。内訳は、06DB 試験 199 例（TAP 群 100 例、プラセボ群 99 例）及び 11DB 試験 84 例（TAP 群 42 例、プラセボ群 42 例）であった。

(4) 長期継続投与試験（07OP 試験）

07OP 試験の被験者の内訳及び中止例の内訳を図 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-3 に示した。

06DB 試験を終了した被験者 199 例〔06DB 試験の本剤群（以下、TAP 群）：100 例、プラセボ群（以下、P 群）：99 例〕のうち、再同意を得たうえで長期継続投与試験（07OP 試験）に 196 例〔TAP→TAP 群（06DB 試験で本剤を投与後、07OP 試験で本剤を継続投与）：98 例、P→TAP 群（06DB 試験でプラセボを投与後、07OP 試験で本剤を投与）：98 例〕が登録され、全例が治験薬投与を受けた。

07OP 試験で治験薬投与を受けた被験者のうち 184 例が投与を完了し、12 例（TAP→TAP 群 5 例、P→TAP 群 7 例）が投与を中止した。投与を完了した 184 例のうち 3 例（TAP→TAP 群 2 例、P→TAP 群 1 例）が検査・観察を中止した。

07OP 試験で投与を中止した被験者の中止理由は、「自発的な治験参加の中止」（TAP→TAP 群 3 例、P→TAP 群 4 例）及び「有害事象」（TAP→TAP 群 2 例、P→TAP 群 3 例）であった。投与を完了又は中止した被験者のうち、検査・観察を中止した被験者の中止理由も、「自発的な治験参加の中止」及び「有害事象」であった。

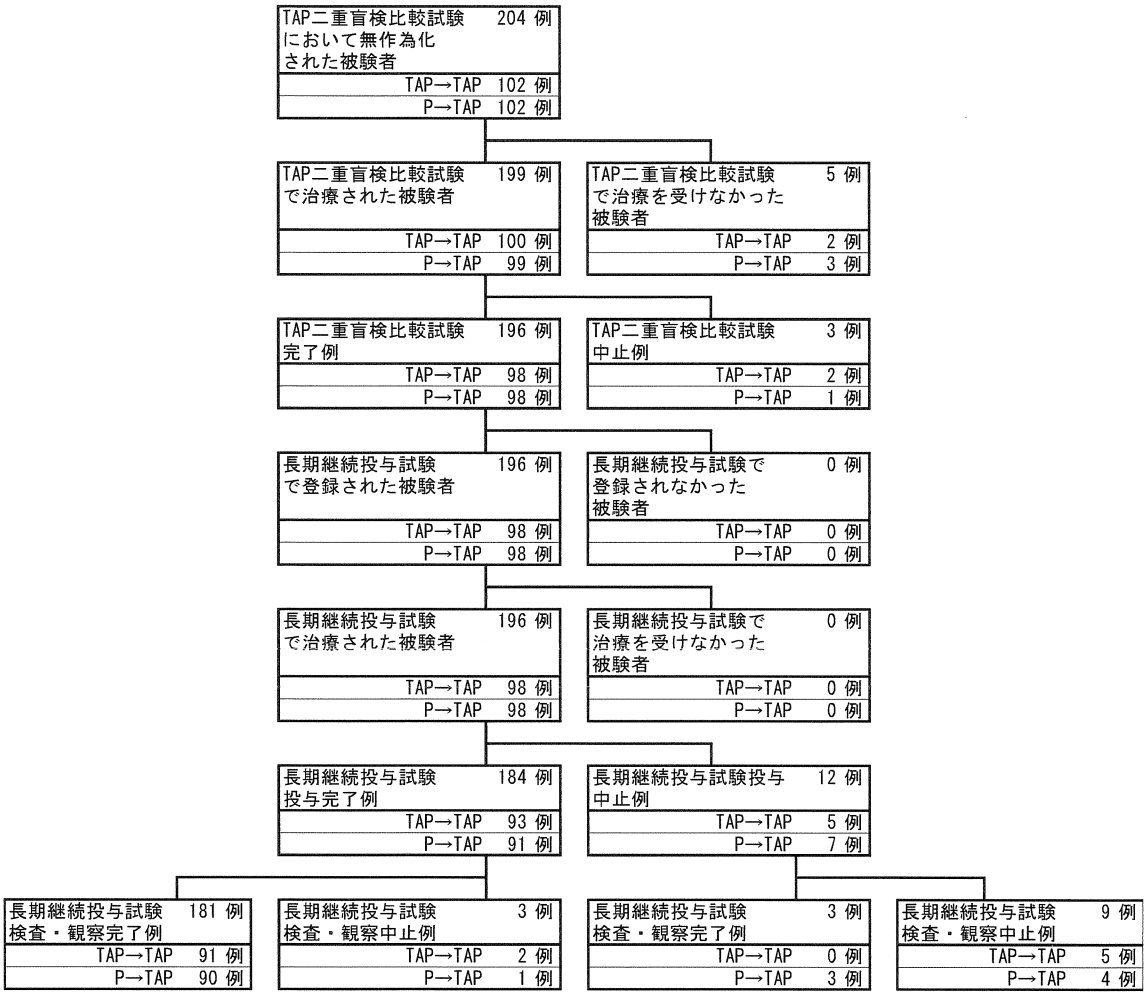


図 2.7.3.3-3　被験者の内訳（07OP 試験）

Source：07OP 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）図 10.1-1

表 2.7.3.3-3　中止例の内訳（07OP 試験）

数値は例数

理由	全体	TAP→TAP	P→TAP
TAP二重盲検比較試験で無作為化されたにも関わらず治療を受けなかった被験者	5	2	3
有害事象	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
選択・除外基準違反	0	0	0
治験実施上の逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
自発的な治験参加の中止	5	2	3
治験全体の中止	0	0	0
有効性が認められない	0	0	0
その他	0	0	0
TAP二重盲検比較試験に登録され治療を受けた被験者のうち投与を中止した被験者	3	2	1
有害事象	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
選択・除外基準違反	0	0	0
治験実施上の逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
自発的な治験参加の中止	2	2	0
治験全体の中止	0	0	0
有効性が認められない	0	0	0
その他	1	0	1
長期継続投与試験に登録されたにも関わらず治療を受けなかった被験者	0	0	0
有害事象	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
選択・除外基準違反	0	0	0
治験実施上の逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
自発的な治験参加の中止	0	0	0
治験全体の中止	0	0	0
有効性が認められない	0	0	0
その他	0	0	0
長期継続投与試験に登録され治療を受けた被験者のうち投与を中止した被験者	12	5	7
有害事象	5	2	3
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
選択・除外基準違反	0	0	0
治験実施上の逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
自発的な治験参加の中止	7	3	4
治験全体の中止	0	0	0
有効性が認められない	0	0	0
その他	0	0	0
長期継続投与試験で投与を完了した被験者のうち検査・観察を中止した被験者	3	2	1
有害事象	1	1	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
選択・除外基準違反	0	0	0
治験実施上の逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
自発的な治験参加の中止	2	1	1
治験全体の中止	0	0	0
有効性が認められない	0	0	0
その他	0	0	0
長期継続投与試験で投与を中止した被験者のうち検査・観察を中止した被験者	9	5	4
有害事象	4	2	2
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
選択・除外基準違反	0	0	0
治験実施上の逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
自発的な治験参加の中止	5	3	2
治験全体の中止	0	0	0
有効性が認められない	0	0	0
その他	0	0	0

Source：07OP 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）表 10.1-1

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

（1）06DB 試験

06DB 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.3.3-4（連続データ）及び表 2.7.3.3-5（分類データ）に示した。

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咽頭部バリウム残留率が TAP 群で高かった（p=0.013、2 標本 t 検定）他は、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）（06DB 試験、FAS）

項目	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	2標本t検定p値
年齢(歳)	TAP群	100	53.6	9.22	33	47.5	54.5	60.0	69	0.657
	プラセボ群	99	54.2	9.23	31	49.0	55.0	62.0	69	
	全体	199	53.9	9.21	31	48.0	55.0	61.0	69	
身長(cm)	TAP群	100	168.8	6.56	157	164.0	169.0	173.5	183	-
(登録時)	プラセボ群	99	167.9	5.98	150	164.0	168.0	172.0	183	
	全体	199	168.3	6.28	150	164.0	168.0	173.0	183	
体重(kg)	TAP群	100	62.70	9.380	39.5	57.00	61.75	69.10	91.2	-
(登録時)	プラセボ群	99	63.80	11.224	42.0	56.60	64.00	70.90	101.0	
	全体	199	63.25	10.327	39.5	56.70	62.30	70.00	101.0	
罹病期間(年)	TAP群	100	12.72	8.378	1.5	6.70	10.80	17.23	38.9	0.596
	プラセボ群	99	13.31	7.330	0.3	7.53	11.93	19.75	33.0	
	全体	199	13.02	7.860	0.3	6.97	11.21	18.05	38.9	
AST(GOT)(IU/l)	TAP群	100	42.0	17.59	17	29.0	37.0	52.5	108	-
(登録時)	プラセボ群	99	45.7	20.36	16	31.0	40.0	54.0	108	
	全体	199	43.8	19.06	16	30.0	40.0	53.0	108	
ALT(GPT)(IU/l)	TAP群	100	49.5	25.50	13	33.0	41.5	62.0	135	-
(登録時)	プラセボ群	99	55.0	28.91	18	32.0	46.0	67.0	141	
	全体	199	52.3	27.32	13	33.0	45.0	65.0	141	
クレアチニン(mg/dl)	TAP群	100	0.444	0.1282	0.23	0.345	0.430	0.525	0.76	-
(登録時)	プラセボ群	99	0.429	0.1207	0.20	0.330	0.410	0.480	0.80	
	全体	199	0.437	0.1244	0.20	0.340	0.410	0.500	0.80	
脈拍(拍/分)	TAP群	100	77.7	12.65	52	71.0	76.5	84.0	113	-
(登録時)	プラセボ群	99	78.7	12.24	57	69.0	78.0	88.0	116	
	全体	199	78.2	12.43	52	70.0	77.0	86.0	116	
収縮期血圧(mmHg)	TAP群	100	135.8	17.27	95	123.0	138.0	148.0	178	-
(登録時)	プラセボ群	99	136.2	15.52	98	128.0	137.0	146.0	176	
	全体	199	136.0	16.38	95	123.0	138.0	146.0	178	
拡張期血圧(mmHg)	TAP群	100	83.8	11.46	46	77.0	87.0	92.0	98	-
(登録時)	プラセボ群	99	85.2	9.69	54	80.0	86.0	93.0	99	
	全体	199	84.5	10.61	46	79.0	87.0	93.0	99	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	83	10.05	11.230	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	0.239
(投与開始時)「旧JASMITT方	プラセボ群	82	8.18	9.052	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	
式(50%以上除外)」で測定し	全体	165	9.12	10.219	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	
たデータ										
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	97	10.58	13.532	0.0	2.00	5.00	15.00	70.0	0.013
(投与開始時)「新JASMITT方	プラセボ群	97	6.72	7.162	0.0	2.00	5.00	7.50	35.0	
式」で測定したデータ	全体	194	8.65	10.970	0.0	2.00	5.00	10.00	70.0	
陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン	TAP群	100	20.59	15.013	0.0	7.88	17.02	32.13	65.2	-
抗体陽性細胞数の割合(%)	プラセボ群	99	20.73	13.995	0.0	10.00	20.02	30.15	61.5	
(投与開始時)	全体	199	20.66	14.479	0.0	8.77	17.34	30.70	65.2	
入院時血清CK(IU/l)	TAP群	100	754.2	443.17	170	444.0	625.5	976.0	2312	-
(投与開始時)	プラセボ群	99	784.4	479.75	63	422.0	668.0	1082.0	2440	
	全体	199	769.2	460.81	63	437.0	645.0	1022.0	2440	
日本版ALSFRS-R合計点	TAP群	100	40.8	3.56	31	38.5	41.0	43.0	47	-
(投与開始時)	プラセボ群	99	41.0	3.74	31	39.0	41.0	44.0	48	
	全体	199	40.9	3.64	31	39.0	41.0	43.0	48	
QMG Score合計点	TAP群	100	7.2	2.98	0	5.5	7.0	10.0	14	-
(投与開始時)	プラセボ群	99	6.8	2.81	0	5.0	7.0	9.0	14	
	全体	199	7.0	2.90	0	5.0	7.0	9.0	14	
日本語版ALSAQ-5合計点	TAP群	100	10.1	3.43	5	7.5	10.0	13.0	18	-
(投与開始時)	プラセボ群	99	10.7	3.80	5	8.0	10.0	13.0	25	
	全体	199	10.4	3.62	5	8.0	10.0	13.0	25	
血清テストステロン(ng/ml)	TAP群	100	7.843	2.9627	3.05	5.855	7.485	9.440	20.80	-
(投与開始時)	プラセボ群	99	7.672	2.5718	2.66	5.890	7.700	8.880	14.00	
	全体	199	7.758	2.7695	2.66	5.890	7.620	8.990	20.80	

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.2-1

表 2.7.3.3-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）（06DB 試験、FAS）

数値は例数 括弧内は百分率

項目	分類	TAP群	プラセボ群	全体	χ^2検定 p値	2標本 Wilcoxon検定 p値
例数		100	99	199	-	-
年齢	54歳以下	50(50.0%)	49(49.5%)	99(49.7%)	0.943	-
	55歳以上	50(50.0%)	50(50.5%)	100(50.3%)		
	64歳以下	86(86.0%)	86(86.9%)	172(86.4%)	0.857	-
	65歳以上	14(14.0%)	13(13.1%)	27(13.6%)		
	30-39歳	9(9.0%)	8(8.1%)	17(8.5%)	0.865	0.416
	40-49歳	22(22.0%)	19(19.2%)	41(20.6%)		
	50-59歳	41(41.0%)	39(39.4%)	80(40.2%)		
	60-69歳	28(28.0%)	33(33.3%)	61(30.7%)		
罹病期間	10年以下	44(44.0%)	37(37.4%)	81(40.7%)	0.341	-
	10年を超える	56(56.0%)	62(62.6%)	118(59.3%)		
同意取得時の臨床症状	なし	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-
	あり	100(100.0%)	99(100.0%)	199(100.0%)		
四肢筋力低下	なし	1(1.0%)	0(0.0%)	1(0.5%)	-	-
	あり	99(99.0%)	99(100.0%)	198(99.5%)		
四肢筋萎縮	なし	4(4.0%)	4(4.0%)	8(4.0%)	-	-
	あり	96(96.0%)	95(96.0%)	191(96.0%)		
球麻痺	なし	2(2.0%)	6(6.1%)	8(4.0%)	-	-
	あり	98(98.0%)	93(93.9%)	191(96.0%)		
手指振戦	なし	3(3.0%)	6(6.1%)	9(4.5%)	-	-
	あり	97(97.0%)	93(93.9%)	190(95.5%)		
その他	なし	81(81.0%)	77(77.8%)	158(79.4%)	-	-
	あり	19(19.0%)	22(22.2%)	41(20.6%)		

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.2-2

（2）11DB 試験

11DB 試験について、主解析の対象とした未治療例の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.3.3-6（連続データ）及び表 2.7.3.3-7（分類データ）に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、未治療例では TAP 群の筋力低下発症からの経過年数がプラセボ群と比較して短い傾向であった（p=0.210、2 標本 t 検定）他は、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕

項目	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	2標本t検定p値
年齢(歳)	TAP群	42	51.4	8.85	31	45.0	50.5	60.0	65	0.379
	プラセボ群	42	49.8	7.91	33	43.0	50.0	56.0	66	
	全体	84	50.6	8.38	31	44.0	50.0	57.0	66	
身長(cm)	TAP群	42	170.6	7.09	154	165.0	171.0	175.0	188	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	169.5	5.68	160	166.0	169.0	173.0	183	
	全体	84	170.0	6.41	154	165.5	170.0	174.0	188	
体重(kg)	TAP群	42	65.91	9.777	43.5	60.10	64.75	68.40	93.3	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	64.47	10.811	40.2	58.30	66.75	70.00	92.0	
	全体	84	65.19	10.270	40.2	59.45	65.40	68.50	93.3	
筋力低下発症からの経過期間(年数)	TAP群	42	6.49	3.621	0.6	3.61	6.28	9.20	15.7	0.210
	プラセボ群	42	7.72	5.135	0.4	4.21	7.12	9.78	29.8	
	全体	84	7.11	4.458	0.4	4.07	6.95	9.38	29.8	
AST(GOT)(IU/L)	TAP群	42	39.4	16.09	14	26.0	34.5	49.0	80	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	45.1	19.01	19	33.0	41.0	52.0	108	
	全体	84	42.3	17.73	14	31.0	38.0	50.0	108	
ALT(GPT)(IU/L)	TAP群	42	46.0	25.17	14	31.0	38.0	58.0	134	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	53.1	26.72	16	36.0	47.5	62.0	128	
	全体	84	49.5	26.05	14	33.0	43.5	59.0	134	
クレアチニン(mg/dL)	TAP群	42	0.487	0.1346	0.24	0.410	0.475	0.530	0.88	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	0.430	0.1067	0.27	0.360	0.425	0.510	0.69	
	全体	84	0.459	0.1240	0.24	0.375	0.450	0.515	0.88	
脈拍(拍/分)	TAP群	42	78.6	13.79	45	70.0	77.0	86.0	111	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	77.1	10.94	49	70.0	77.0	84.0	104	
	全体	84	77.8	12.39	45	70.0	77.0	85.0	111	
収縮期血圧(mmHg)	TAP群	42	132.4	15.01	104	122.0	131.5	140.0	166	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	134.0	12.71	103	127.0	134.5	144.0	158	
	全体	84	133.2	13.85	103	122.0	133.0	142.0	166	
拡張期血圧(mmHg)	TAP群	42	82.9	9.64	62	76.0	83.0	92.0	99	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	84.2	10.20	62	75.0	86.0	92.0	99	
	全体	84	83.5	9.89	62	76.0	84.0	92.0	99	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	12.20	15.341	1.0	3.50	7.50	15.00	75.0	0.887
(初回嚥下後)1回法	プラセボ群	42	11.73	15.437	2.0	3.50	7.50	10.00	65.0	
(スクリーニング時)	全体	84	11.96	15.298	1.0	3.50	7.50	12.50	75.0	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	11.87	11.329	2.0	4.83	8.08	16.67	43.3	0.963
(初回嚥下後)3回法	プラセボ群	42	12.00	13.773	2.0	4.50	6.83	13.33	65.0	
(スクリーニング時)	全体	84	11.94	12.534	2.0	4.50	7.25	15.00	65.0	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	7.81	9.576	1.0	2.00	5.00	10.00	45.0	0.803
(初回嚥下後)10ml	プラセボ群	42	7.30	9.167	2.0	2.00	5.00	10.00	55.0	
(スクリーニング時)	全体	84	7.55	9.321	1.0	2.00	5.00	10.00	55.0	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	9.13	12.768	1.0	3.50	5.00	10.00	75.0	0.976
(一連の嚥下後)1回法	プラセボ群	42	9.21	13.182	2.0	3.50	6.25	7.50	65.0	
(スクリーニング時)	全体	84	9.17	12.898	1.0	3.50	5.00	10.00	75.0	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	8.56	7.962	2.0	4.00	6.00	11.67	41.7	0.670
(一連の嚥下後)3回法	プラセボ群	42	9.38	9.458	2.0	4.00	6.42	10.00	46.7	
(スクリーニング時)	全体	84	8.97	8.699	2.0	4.00	6.17	10.42	46.7	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	5.02	5.268	1.0	2.00	2.00	7.50	30.0	0.967
(一連の嚥下後)10ml	プラセボ群	42	4.98	5.454	1.0	2.00	2.00	5.00	25.0	
(スクリーニング時)	全体	84	5.00	5.330	1.0	2.00	2.00	5.00	30.0	
陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合(%)	TAP群	42	24.03	13.455	1.3	13.11	26.40	32.18	49.8	-
	プラセボ群	42	28.61	10.212	8.0	20.80	28.32	33.41	55.4	
(投与開始時)	全体	84	26.32	12.094	1.3	19.34	26.76	33.09	55.4	
嚥下機能スコア	TAP群	42	9.2	7.33	2	3.0	7.0	13.0	28	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	9.8	7.55	2	4.0	8.5	13.0	31	
	全体	84	9.5	7.40	2	3.5	7.5	13.0	31	
入院時血清CK(IU/L)	TAP群	41	754.7	464.48	55	435.0	590.0	1067.0	2037	-
(投与開始時)	プラセボ群	42	832.1	397.02	106	548.0	788.0	1073.0	1564	
	全体	83	793.9	430.77	55	485.0	707.0	1073.0	2037	
日本版ALSAQ-5合計点	TAP群	42	9.6	3.53	5	7.0	9.0	11.0	19	-
(投与開始時)	プラセボ群	42	9.5	3.29	5	7.0	9.5	12.0	18	
	全体	84	9.5	3.39	5	7.0	9.0	11.0	19	
日本版ALSFRS-R合計点	TAP群	42	41.9	3.09	33	39.0	43.0	44.0	47	-
(投与開始時)	プラセボ群	42	41.1	3.20	35	39.0	41.0	43.0	47	
	全体	84	41.5	3.15	33	39.0	41.0	44.0	47	
QMG Score合計点	TAP群	42	5.1	3.08	0	3.0	5.0	7.0	11	-
(投与開始時)	プラセボ群	42	6.1	2.57	0	4.0	6.0	8.0	11	
	全体	84	5.6	2.86	0	4.0	6.0	7.0	11	
CAGリピート数	TAP群	42	48.3	3.66	41	46.0	47.5	51.0	57	0.805
(投与開始時)	プラセボ群	42	48.1	3.39	43	46.0	47.5	51.0	59	
	全体	84	48.2	3.51	41	46.0	47.5	51.0	59	

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.2-1

表 2.7.3.3-7　人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕

数値は例数　括弧内は百分率

項目		分類	TAP群	プラセボ群	全体	χ^2検定 p値	2標本 Wilcoxon検定 p値
例数			42	42	84	-	-
年齢		54歳以下	25(59.5%)	28(66.7%)	53(63.1%)	0.497	-
		55歳以上	17(40.5%)	14(33.3%)	31(36.9%)		
		64歳以下	40(95.2%)	41(97.6%)	81(96.4%)	0.556	-
		65歳以上	2(4.8%)	1(2.4%)	3(3.6%)		
		30-39歳	4(9.5%)	5(11.9%)	9(10.7%)	0.252	0.540
		40-49歳	15(35.7%)	13(31.0%)	28(33.3%)		
		50-59歳	12(28.6%)	19(45.2%)	31(36.9%)		
		60-69歳	11(26.2%)	5(11.9%)	16(19.0%)		
筋力低下発症からの経過年数		10年未満	35(83.3%)	33(78.6%)	68(81.0%)	0.578	-
		10年以上	7(16.7%)	9(21.4%)	16(19.0%)		
同意取得時の臨床症状		なし	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-
		あり	42(100.0%)	42(100.0%)	84(100.0%)		
	四肢麻痺	なし	1(2.4%)	0(0.0%)	1(1.2%)	-	-
		あり	41(97.6%)	42(100.0%)	83(98.8%)		
	球麻痺	なし	0(0.0%)	4(9.5%)	4(4.8%)	-	-
		あり	42(100.0%)	38(90.5%)	80(95.2%)		
前治療薬		なし	27(64.3%)	25(59.5%)	52(61.9%)	-	-
		あり	15(35.7%)	17(40.5%)	32(38.1%)		
CAGリピート数		49以下	27(64.3%)	29(69.0%)	56(66.7%)	0.643	-
		50以上	15(35.7%)	13(31.0%)	28(33.3%)		

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.2-2

（3）メタ解析（06DB 試験及び 11DB 試験）

メタ解析〔06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）〕の対象とした被験者 283 例（TAP 群 142 例、プラセボ群 141 例）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-8 に示した。いずれの項目でも、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-8　人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）〔メタ解析（06DB 試験及び 11DB 試験）、FAS〕

項目	群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	90%信頼区間 下限値	90%信頼区間 上限値	95%信頼区間 下限値	95%信頼区間 上限値
年齢(歳)	TAP群	142	52.9	9.14	31	47.0	54.0	60.0	69	51.7	54.2	51.4	54.5
	プラセボ群	141	52.9	9.06	31	46.0	53.0	60.0	69	51.6	54.1	51.4	54.4
収縮期血圧(mmHg)	TAP群	142	134.8	16.66	95	122.0	136.0	146.0	178	132.5	137.1	132.0	137.5
(スクリーニング時)	プラセボ群	141	135.5	14.73	98	128.0	136.0	145.0	176	133.5	137.6	133.1	138.0
拡張期血圧(mmHg)	TAP群	142	83.6	10.93	46	77.0	86.0	92.0	99	82.0	85.1	81.7	85.4
(スクリーニング時)	プラセボ群	141	84.9	9.82	54	80.0	86.0	92.0	99	83.5	86.2	83.2	86.5
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	140	17.87	24.391	0.0	3.50	7.50	20.00	100.0	14.46	21.28	13.80	21.95
(初回嚥下後)1回法（投与開始時）	プラセボ群	139	16.50	23.871	0.0	3.50	7.50	15.00	100.0	13.14	19.85	12.49	20.50
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	139	10.14	13.276	0.0	2.00	5.00	10.00	75.0	8.28	12.01	7.92	12.37
(一連の嚥下後)1回法（投与開始時）	プラセボ群	139	7.47	9.415	0.0	2.00	5.00	7.50	65.0	6.15	8.79	5.89	9.05
日本語版ALSAQ-5合計点	TAP群	142	10.0	3.46	5	7.0	9.5	12.0	19	9.5	10.5	9.4	10.5
(投与開始時)	プラセボ群	141	10.4	3.69	5	8.0	10.0	12.0	25	9.8	10.9	9.7	11.0
日本語版ALSFRS-R合計点	TAP群	142	41.1	3.45	31	39.0	42.0	44.0	47	40.7	41.6	40.6	41.7
(投与開始時)	プラセボ群	141	41.0	3.57	31	39.0	41.0	43.0	48	40.5	41.5	40.4	41.6
QMG Score合計点	TAP群	142	6.6	3.15	0	5.0	6.5	9.0	14	6.2	7.0	6.1	7.1
(投与開始時)	プラセボ群	141	6.6	2.75	0	5.0	7.0	8.0	14	6.2	7.0	6.1	7.1
陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン	TAP群	142	21.61	14.607	0.0	8.97	19.42	32.18	65.2	19.58	23.64	19.18	24.03
抗体陽性細胞数の割合(%)（投与開始時）	プラセボ群	141	23.08	13.442	0.0	12.57	22.69	33.13	61.5	21.21	24.95	20.84	25.32
血清CK(IU/L)	TAP群	141	754.4	447.80	55	440.0	604.0	1008.0	2312	691.9	816.8	679.8	828.9
(投与開始時)	プラセボ群	141	798.6	455.80	63	463.0	695.0	1073.0	2440	735.1	862.2	722.8	874.5
血清テストステロン(ng/mL)	TAP群	142	8.062	2.9826	3.05	6.040	7.740	9.550	20.80	7.647	8.476	7.567	8.556
(投与開始時)	プラセボ群	141	7.729	2.7022	2.66	5.810	7.650	8.880	14.70	7.352	8.106	7.279	8.179
身長(cm)	TAP群	142	169.3	6.74	154	164.0	169.0	174.0	188	168.4	170.3	168.2	170.4
(スクリーニング時)	プラセボ群	141	168.4	5.92	150	164.0	169.0	172.0	183	167.5	169.2	167.4	169.3
体重(kg)	TAP群	142	63.65	9.578	39.5	57.70	62.85	68.60	93.3	62.32	64.98	62.06	65.24
(スクリーニング時)	プラセボ群	141	64.00	11.068	40.2	56.60	64.60	70.70	101.0	62.46	65.54	62.16	65.84
筋力低下発症からの	TAP群	142	10.88	7.825	0.6	5.33	9.43	13.39	38.9	9.79	11.97	9.58	12.18
経過年数(年)	プラセボ群	141	11.65	7.207	0.3	6.55	10.06	16.22	33.0	10.64	12.65	10.45	12.85
AST(GOT)(IU/L)	TAP群	142	41.2	17.14	14	29.0	37.0	52.0	108	38.9	43.6	38.4	44.1
(スクリーニング時)	プラセボ群	141	45.5	19.90	16	31.0	41.0	54.0	108	42.7	48.3	42.2	48.8
ALT(GPT)(IU/L)	TAP群	142	48.5	25.36	13	32.0	39.5	59.0	135	45.0	52.0	44.3	52.7
(スクリーニング時)	プラセボ群	141	54.4	28.19	16	35.0	47.0	66.0	141	50.5	58.4	49.7	59.1
クレアチニン(mg/dL)	TAP群	142	0.457	0.1311	0.23	0.360	0.440	0.530	0.88	0.438	0.475	0.435	0.478
(スクリーニング時)	プラセボ群	141	0.430	0.1163	0.20	0.340	0.410	0.500	0.80	0.413	0.446	0.410	0.449
脈拍(拍/分)	TAP群	142	78.0	12.95	45	70.0	76.5	85.0	113	76.2	79.8	75.8	80.1
(スクリーニング時)	プラセボ群	141	78.2	11.85	49	69.0	78.0	86.0	116	76.5	79.8	76.2	80.2

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）表 11.2（01）

06DB 試験及び 11DB 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に大きな違いはみられなかった（表 2.7.3.3-9）。

表 2.7.3.3-9　06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）における被験者背景の比較

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

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

（4）長期継続投与試験（07OP 試験）

07OP 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.3.3-10（連続データ）及び表 2.7.3.3-11（分類データ）に示した。

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。

表 2.7.3.3-10　人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）（07OP 試験、FAS）

項目	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	2標本t検定p値
年齢(歳)	TAP→TAP	100	53.6	9.22	33	47.5	54.5	60.0	69	0.657
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	54.2	9.23	31	49.0	55.0	62.0	69	
同意取得時)	全体	199	53.9	9.21	31	48.0	55.0	61.0	69	
身長(cm)	TAP→TAP	100	168.8	6.56	157	164.0	169.0	173.5	183	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	167.9	5.98	150	164.0	168.0	172.0	183	
登録時)	全体	199	168.3	6.28	150	164.0	168.0	173.0	183	
体重(kg)	TAP→TAP	100	62.70	9.380	39.5	57.00	61.75	69.10	91.2	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	63.80	11.224	42.0	56.60	64.00	70.90	101.0	
登録時)	全体	199	63.25	10.327	39.5	56.70	62.30	70.00	101.0	
罹病期間(年)	TAP→TAP	100	12.72	8.378	1.5	6.70	10.80	17.23	38.9	0.596
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	13.31	7.330	0.3	7.53	11.93	19.75	33.0	
同意取得時)	全体	199	13.02	7.860	0.3	6.97	11.21	18.05	38.9	
AST(GOT)(IU/l)	TAP→TAP	100	42.0	17.59	17	29.0	37.0	52.5	108	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	45.7	20.36	16	31.0	40.0	54.0	108	
登録時)	全体	199	43.8	19.06	16	30.0	40.0	53.0	108	
ALT(GPT)(IU/l)	TAP→TAP	100	49.5	25.50	13	33.0	41.5	62.0	135	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	55.0	28.91	18	32.0	46.0	67.0	141	
登録時)	全体	199	52.3	27.32	13	33.0	45.0	65.0	141	
クレアチニン(mg/dl)	TAP→TAP	100	0.444	0.1282	0.23	0.345	0.430	0.525	0.76	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	0.429	0.1207	0.20	0.330	0.410	0.480	0.80	
登録時)	全体	199	0.437	0.1244	0.20	0.340	0.410	0.500	0.80	
脈拍(拍/分)	TAP→TAP	100	77.7	12.65	52	71.0	76.5	84.0	113	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	78.7	12.24	57	69.0	78.0	88.0	116	
登録時)	全体	199	78.2	12.43	52	70.0	77.0	86.0	116	
収縮期血圧(mmHg)	TAP→TAP	100	135.8	17.27	95	123.0	138.0	148.0	178	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	136.2	15.52	98	128.0	137.0	146.0	176	
登録時)	全体	199	136.0	16.38	95	123.0	138.0	146.0	178	
拡張期血圧(mmHg)	TAP→TAP	100	83.8	11.46	46	77.0	87.0	92.0	98	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	85.2	9.69	54	80.0	86.0	93.0	99	
登録時)	全体	199	84.5	10.61	46	79.0	87.0	93.0	99	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP→TAP	83	10.05	11.230	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	0.239
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	82	8.18	9.052	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	
投与開始時)「旧JASMITT方式	全体	165	9.12	10.219	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	
(50%以上除外)」で測定したデータ)										
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP→TAP	97	10.58	13.532	0.0	2.00	5.00	15.00	70.0	0.013
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	97	6.72	7.162	0.0	2.00	5.00	7.50	35.0	
投与開始時)「新JASMITT方	全体	194	8.65	10.970	0.0	2.00	5.00	10.00	70.0	
式」で測定したデータ)										
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP→TAP	97	19.48	25.961	0.0	3.50	7.50	20.00	90.0	0.632
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	96	17.71	25.298	0.0	2.00	5.00	17.50	90.0	
投与開始時)「旧JASMITT方式	全体	193	18.60	25.582	0.0	2.00	7.50	20.00	90.0	
(50%以上含む100%除外)」で										
測定したデータ)										
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP→TAP	98	20.30	27.077	0.0	3.50	7.50	25.00	100.0	0.650
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	97	18.56	26.516	0.0	2.00	5.00	20.00	100.0	
投与開始時)「旧JASMITT方式	全体	195	19.44	26.745	0.0	2.00	7.50	20.00	100.0	
(50%以上含む100%含む)」で										
測定したデータ)										
陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン	TAP→TAP	100	20.59	15.013	0.0	7.88	17.02	32.13	65.2	-
抗体陽性細胞数の割合(%)	P→TAP	99	20.73	13.995	0.0	10.00	20.02	30.15	61.5	
(TAP二重盲検比較試験	全体	199	20.66	14.479	0.0	8.77	17.34	30.70	65.2	
投与開始時)										
入院時血清CK(IU/l)	TAP→TAP	100	754.2	443.17	170	444.0	625.5	976.0	2312	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	784.4	479.75	63	422.0	668.0	1082.0	2440	
投与開始時)	全体	199	769.2	460.81	63	437.0	645.0	1022.0	2440	
咽頭期移行時間(STD)(秒)	TAP→TAP	98	0.142	0.2543	-0.10	0.008	0.067	0.167	1.62	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	98	0.172	0.2750	-0.10	0.025	0.092	0.217	1.83	
投与開始時)	全体	196	0.157	0.2646	-0.10	0.008	0.083	0.196	1.83	
食道入口部開大時間(DOOUES)	TAP→TAP	98	0.428	0.0659	0.28	0.392	0.433	0.467	0.58	-
(秒)(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	98	0.434	0.0869	0.20	0.375	0.433	0.492	0.73	
投与開始時)	全体	196	0.431	0.0770	0.20	0.383	0.433	0.475	0.73	
喉頭挙上保持時間(秒)	TAP→TAP	98	0.240	0.1079	0.08	0.167	0.217	0.292	0.63	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	98	0.251	0.1227	0.07	0.175	0.225	0.300	0.90	
投与開始時)	全体	196	0.246	0.1154	0.07	0.171	0.221	0.300	0.90	

表 2.7.3.3-11　人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）（07OP 試験、FAS）（続き）

項目	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	2標本t検定p値
日本版ALSFRS-R合計点	TAP→TAP	100	40.8	3.56	31	38.5	41.0	43.0	47	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	41.0	3.74	31	39.0	41.0	44.0	48	
投与開始時)	全体	199	40.9	3.64	31	39.0	41.0	43.0	48	
QMG Score合計点	TAP→TAP	100	7.2	2.98	0	5.5	7.0	10.0	14	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	6.8	2.81	0	5.0	7.0	9.0	14	
投与開始時)	全体	199	7.0	2.90	0	5.0	7.0	9.0	14	
6-minute walk(m)	TAP→TAP	100	323.2	141.90	0	211.5	341.5	427.0	643	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	303.7	132.01	30	209.0	308.0	374.0	581	
投与開始時)	全体	199	313.5	137.07	0	209.0	323.0	417.0	643	
日本語版ALSAQ-5合計点	TAP→TAP	100	10.1	3.43	5	7.5	10.0	13.0	18	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	10.7	3.80	5	8.0	10.0	13.0	25	
投与開始時)	全体	199	10.4	3.62	5	8.0	10.0	13.0	25	
血清テストステロン(ng/ml)	TAP→TAP	100	7.843	2.9627	3.05	5.855	7.485	9.440	20.80	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	7.672	2.5718	2.66	5.890	7.700	8.880	14.00	
投与開始時)	全体	199	7.758	2.7695	2.66	5.890	7.620	8.990	20.80	

Source：07OP 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.2-1

表 2.7.3.3-11　人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）（07OP 試験、FAS）

数値は例数 括弧内は百分率

項目		分類	TAP→TAP	P→TAP	全体	χ^2検定 p値	2標本 Wilcoxon検定 p値
例数			100	99	199	-	-
年齢		54歳以下	50(50.0%)	49(49.5%)	99(49.7%)	0.943	-
(TAP二重盲検比較試験		55歳以上	50(50.0%)	50(50.5%)	100(50.3%)		
同意取得時)		64歳以下	86(86.0%)	86(86.9%)	172(86.4%)	0.857	-
		65歳以上	14(14.0%)	13(13.1%)	27(13.6%)		
		30-39歳	9(9.0%)	8(8.1%)	17(8.5%)	0.865	0.416
		40-49歳	22(22.0%)	19(19.2%)	41(20.6%)		
		50-59歳	41(41.0%)	39(39.4%)	80(40.2%)		
		60-69歳	28(28.0%)	33(33.3%)	61(30.7%)		
罹病期間		10年以下	44(44.0%)	37(37.4%)	81(40.7%)	0.341	-
(TAP二重盲検比較試験		10年を超える	56(56.0%)	62(62.6%)	118(59.3%)		
同意取得時)		2年未満	1(1.0%)	4(4.0%)	5(2.5%)	0.170	-
		2年以上	99(99.0%)	95(96.0%)	194(97.5%)		
		3年未満	4(4.0%)	4(4.0%)	8(4.0%)	0.988	-
		3年以上	96(96.0%)	95(96.0%)	191(96.0%)		
		4年未満	12(12.0%)	9(9.1%)	21(10.6%)	0.504	-
		4年以上	88(88.0%)	90(90.9%)	178(89.4%)		
		5年未満	18(18.0%)	11(11.1%)	29(14.6%)	0.168	-
		5年以上	82(82.0%)	88(88.9%)	170(85.4%)		
		6年未満	21(21.0%)	15(15.2%)	36(18.1%)	0.283	-
		6年以上	79(79.0%)	84(84.8%)	163(81.9%)		
		7年未満	29(29.0%)	21(21.2%)	50(25.1%)	0.205	-
		7年以上	71(71.0%)	78(78.8%)	149(74.9%)		
		8年未満	32(32.0%)	27(27.3%)	59(29.6%)	0.465	-
		8年以上	68(68.0%)	72(72.7%)	140(70.4%)		
		9年未満	37(37.0%)	35(35.4%)	72(36.2%)	0.809	-
		9年以上	63(63.0%)	64(64.6%)	127(63.8%)		
		10年未満	44(44.0%)	37(37.4%)	81(40.7%)	0.341	-
		10年以上	56(56.0%)	62(62.6%)	118(59.3%)		
同意取得時の		なし	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-
臨床症状		あり	100(100.0%)	99(100.0%)	199(100.0%)		
(TAP二重盲検比較試験	四肢筋力低下	なし	1(1.0%)	0(0.0%)	1(0.5%)	-	-
同意取得時)		あり	99(99.0%)	99(100.0%)	198(99.5%)		
	四肢筋萎縮	なし	4(4.0%)	4(4.0%)	8(4.0%)	-	-
		あり	96(96.0%)	95(96.0%)	191(96.0%)		
	球麻痺	なし	2(2.0%)	6(6.1%)	8(4.0%)	-	-
		あり	98(98.0%)	93(93.9%)	191(96.0%)		
	手指振戦	なし	3(3.0%)	6(6.1%)	9(4.5%)	-	-
		あり	97(97.0%)	93(93.9%)	190(95.5%)		
	その他	なし	81(81.0%)	77(77.8%)	158(79.4%)	-	-
		あり	19(19.0%)	22(22.2%)	41(20.6%)		
既往歴		なし	38(38.0%)	39(39.4%)	77(38.7%)	-	-
(TAP二重盲検比較試験		あり	62(62.0%)	60(60.6%)	122(61.3%)		
同意取得時)							
合併症		なし	5(5.0%)	6(6.1%)	11(5.5%)	-	-
(TAP二重盲検比較試験		あり	95(95.0%)	93(93.9%)	188(94.5%)		
同意取得時)	高血圧	なし	55(55.0%)	46(46.5%)	101(50.8%)	-	-
		あり	45(45.0%)	53(53.5%)	98(49.2%)		
	糖尿病	なし	84(84.0%)	74(74.7%)	158(79.4%)	-	-
		あり	16(16.0%)	25(25.3%)	41(20.6%)		
	高脂血症	なし	47(47.0%)	44(44.4%)	91(45.7%)	-	-
		あり	53(53.0%)	55(55.6%)	108(54.3%)		
	その他	なし	12(12.0%)	14(14.1%)	26(13.1%)	-	-
		あり	88(88.0%)	85(85.9%)	173(86.9%)		
前治療薬		なし	82(82.0%)	77(77.8%)	159(79.9%)	-	-
(TAP二重盲検比較試験		あり	18(18.0%)	22(22.2%)	40(20.1%)		
同意取得時)							

Source：07OP 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.2-2

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 06DB 試験及び 11DB 試験（評価資料）

評価資料とした 06DB 試験及び 11DB 試験について、主要評価項目（咽頭部バリウム残留率）及び副次評価項目〔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、日本版 ALSFRS-R、QMG Score 及び QOL（日本語版 ALSAQ-5）〕で得られた結果を示した（07OP 試験の結果は 2.7.3.3.2.2 に示した）。

（1）咽頭部バリウム残留率（主要評価項目）

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 2.7.3.3-12 に示した。

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 2.7.3.3-13 に示した。

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、2 標本 t 検定による群間比較の結果 p=0.049 であり、TAP 群でプラセボ群に比べ有意な減少がみられたが、ベースライン値の群間差について調整した結果、この群間差は有意とならなかった。

旧 JASMITT 方式（50%以上含む）の咽頭部バリウム残留率は、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 2.7.3.3-14）。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、群間比較の結果、2 標本 t 検定では p=0.063、2 標本 Wilcoxon 検定では p=0.118 であった。

表 2.7.3.3-12　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＞（06DB 試験、FAS）

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	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

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	-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 2.7.3.3-13　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＞（06DB 試験、FAS）

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	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

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	2標本Wilcoxon
			下限値	上限値		下限値	上限値	p値	検定p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 2.7.3.3-14　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＞（06DB 試験、FAS）

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	2標本Wilcoxon
			下限値	上限値		下限値	上限値	p値	検定p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

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）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）（90%信頼区間）は-1.46%（-6.56%～3.63%）であり、有意な差はみられなかった（表 2.7.3.3-15）。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（2.7.3.3.2.1（1）3））。

表 2.7.3.3-15　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＞（11DB 試験、FAS）

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）06DB 試験及び 11DB 試験における本剤の有効性に関する考察

前述のとおり、11DB 試験の主要評価項目として設定した、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平均変化量（両側 90%信頼区間、以下同様）について、開封後の追加解析として実施した 06DB 試験では群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-5.26%（-9.92%～-0.60%）であり、有意な差がみられた（p=0.063、2 標本 t 検定）。一方、11DB 試験（未治療例）では群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-1.46%（-6.56%～3.63%）であり、有意な差はみられなかった（p=0.634、2 標本 t 検定）。

両試験における上記の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え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、評価方法の信頼性の高さを踏まえると（2.5.4.4.1（3）2））、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、2.7.3.3.1.2（3）に示したとおり、筋力低下発症からの経過年数及び咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）のベースライン値以外に、両試験間で背景項目の分布に大きな違いはみられなかった。なお、被験者背景項目の違いは、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で、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 2.7.3.3-16）。