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

（1）06DB 試験（FAS）

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

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

β_1 に対する検定結果が主要な結果
統計モデル：咽頭部バリウム残留率の投与終了時における投与開始時からの変化量
$= \beta_0 + \beta_1$（投与群）$+ \beta_2$（調整因子）$+ \beta_3$（調整因子）$+ \beta_4$（調整因子）＋誤差 {正規分布}
投与群（カテゴリ変数）はCLASS変数に指定し、次のように取り扱った 0:プラセボ群、1:TAP群
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

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

（2）11DB 試験〔FAS（未治療例）〕

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

*5%未満との比較

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

β_1 に対する検定結果が主解析
統計モデル：咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法の投与終了時における投与開始時からの変化量
$= \beta_0 + \beta_1$（投与群）$+ \beta_2$（調整因子）$+ \beta_3$（調整因子）$+ \beta_4$（調整因子）＋誤差 {正規分布}
投与群（カテゴリ変数）はCLASS変数に指定し、次のように取り扱った 1:TAP群、2:プラセボ群
投与開始時における咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法 1:20%以上、2:5%以上～20%未満、3:5%未満
調整因子（筋力低下発症からの経過年数）1:10年未満、2:10年以上
調整因子（CAGリピート）1:49以下、2:50以上
投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

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

さらに、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与終了時における投与開始時からの変化量をそのベースライン値で層別した結果（表 2.7.3.3-17、層別の区切は層別割付で用いた 5%及び 20%とした）では、各層とも少数例のためばらつきはあるものの、両試験で各層における群間差の方向性は類似しており、ベースライン値が高い層では大きな群間差が両試験ともみられた。

表 2.7.3.3-17　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〕

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

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）表 11.4（02）

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

次に、06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）の主要評価項目に関するメタ解析の対象とした被験者 277 例（TAP 群 139 例、プラセボ群 138 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 2.7.3.3-18 に示した。

メタ解析での旧 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-4.43%（-7.11%～-1.74%）、プラセボ群で-0.30%（-2.70%～2.09%）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-4.12%（-7.71%～-0.54%）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=0.058 であった。

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〕

解析対象：FAS

＊ 投与開始時からの変化量 いずれかの時点と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした 単位(%)

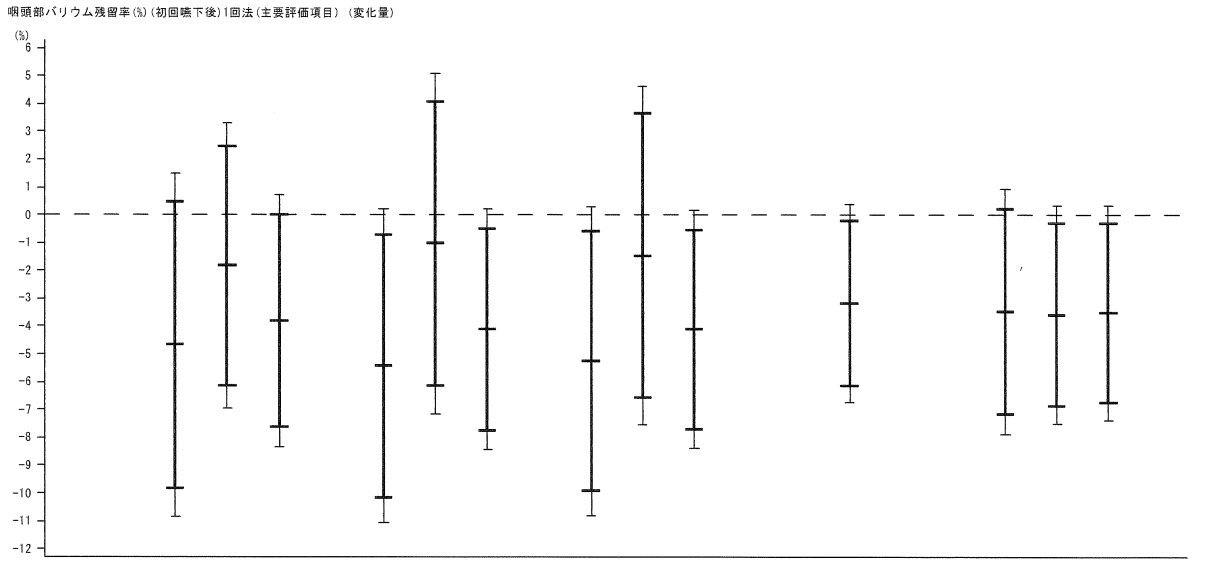
試験	時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
併合	投与開始時	TAP群	139	17.46	23.988	0.0	3.50	7.50	20.00	100.0
		プラセボ群	138	16.54	23.952	0.0	3.50	7.50	15.00	100.0
	投与終了時	TAP群	139	13.03	18.199	0.0	3.50	5.00	15.00	100.0
		プラセボ群	138	16.24	22.545	0.0	3.50	7.50	15.00	100.0
	変化量*	TAP群	139	-4.43	19.118	-80.0	-5.50	0.00	2.50	70.0
		プラセボ群	138	-0.30	16.968	-85.0	-4.00	0.00	3.00	55.0

＊ 投与開始時からの変化量 いずれかの時点と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした 単位(%)

試験		投与群	平均値	90%信頼区間		95%信頼区間		群間差の	90%信頼区間		95%信頼区間		2標本t検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	点推定値	下限値	上限値	下限値	上限値	p値
併合	投与開始時	TAP群	17.46	14.09	20.83	13.44	21.48	0.92	-3.84	5.67	-4.75	6.59	0.750
		プラセボ群	16.54	13.17	19.92	12.51	20.58						
	投与終了時	TAP群	13.03	10.48	15.59	9.98	16.08	-3.21	-7.27	0.86	-8.05	1.64	0.193
		プラセボ群	16.24	13.06	19.42	12.44	20.03						
	変化量*	TAP群	-4.43	-7.11	-1.74	-7.63	-1.22	-4.12	-7.71	-0.54	-8.40	0.15	0.058
		プラセボ群	-0.30	-2.70	2.09	-3.16	2.55						

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）表 11.5（01）

また、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について、両試験の群間差の平均値及びその信頼区間の経時的推移を示した（図 2.7.3.3-4）。咽頭部バリウム残留率のベースライン値の分布が試験間で異なった影響により群間差の大きさの違いが試験間でみられたものの、両試験ともに全時点で一貫して、TAP 群がプラセボ群よりも改善する方向の群間差を示した。



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

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

図 2.7.3.3-4　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）〕

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）図 11.8（01）

さらに、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の投与開始時からの変化量について、06DB 試験及び 11DB 試験（未治療例）の試験間差並びに群間差を、投与終了時の多元配置共分散分析（表 2.7.3.3-19）及び 24 週時と 48 週時の経時測定データ解析（表 2.7.3.3-20）により検討した。

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

表 2.7.3.3-19　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〕

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

*5%未満との比較

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

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

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）表 11.6（01）

表 2.7.3.3-20　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〕

固定効果の解

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

*5%未満との比較

固定効果の検定結果

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

最小二乗平均値

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

最小二乗平均値の固定効果の水準間差

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

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

Source：メタ解析結果報告書（5.3.5.3-1）表 11.7（01）

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

（2） 副次評価項目

06DB 試験及び 11DB 試験について、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）〕から得られた結果を以下に示す。

なお、いずれかの試験のみで実施したその他の副次評価項目（06DB 試験：STD、DOOUES、喉頭挙上保持時間及び 6-minute walk、11DB 試験：SBMAFRS、SWAL-QOL、SDQ 及び酸化ストレスマーカー）の結果は、2.7.6.1 及び 2.7.6.2 にそれぞれ示した。

1） 陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合

06DB 試験及び 11DB 試験の副次評価項目として設定した、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の結果を以下に示す。なお、本評価項目の臨床的意義については 2.5.4.4.2（3）に述べた。

① 06DB 試験

投与後の各時点（24 週後、48 週後及び投与終了時）における投与開始時からの陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合とその変化量について、群別に要約統計量を算出した結果を表 2.7.3.3-21 に示した。

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

抗体陽性細胞数の割合を被験者ごとにみると、プラセボ群では一定の傾向はみられなかったが、TAP 群では多くの被験者で投与後に減少がみられた〔06DB 試験 総括報告書（5.3.5.1-1）図 14.2-9〕。

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）

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

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

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

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

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

② 11DB 試験

FAS（未治療例）を解析対象として、投与後の各時点（48 週後及び投与終了時）における投与開始時（スクリーニング時）からの陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合とその変化量について、群別に要約統計量を算出した結果を表 2.7.3.3-22 に示した。

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

陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合は、TAP 群では治験薬投与開始後に減少する被験者が多く、プラセボ群では投与開始後に増加する被験者が多かった〔11DB 試験 総括報告書（5.3.5.1-3）図 14.2-254〕。

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）〕

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

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

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

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

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

2）入院時血清 CK

① 06DB 試験

入院時血清 CK の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-121.5 IU/L（-162.2 IU/L～-80.8 IU/L）、プラセボ群で-19.6 IU/L（-65.5 IU/L～26.2 IU/L）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-101.9 IU/L（-162.8 IU/L～-41.0 IU/L）であった（表 2.7.3.3-23）。入院時血清 CK の投与終了時における投与開始時からの変化量は TAP 群で大きかった（p=0.006、2 標本 t 検定）。

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

表 2.7.3.3-23　時点別の入院時血清 CK（06DB 試験、FAS）

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	1標本t検定 p値
TAP群	測定値	開始時	100	754.2	443.17	170	444.0	625.5	976.0	2312	680.6	827.8	
		24週後	100	712.6	442.13	156	421.5	588.0	889.0	2363	639.2	786.0	
		48週後	98	628.9	390.90	127	361.0	493.5	866.0	1861	563.3	694.4	
		終了時	100	632.7	398.74	127	350.0	493.5	881.5	1861	566.5	698.9	
	変化量*	24週後	100	−41.6	287.13	−1117	−168.5	−26.5	111.0	993	−89.3	6.1	0.150
		48週後	98	−130.6	234.45	−914	−230.0	−106.0	−15.0	432	−169.9	−91.3	<0.001
		終了時	100	−121.5	245.11	−914	−226.0	−102.0	−5.0	649	−162.2	−80.8	<0.001
プラセボ群	測定値	開始時	98	786.3	481.86	63	422.0	671.0	1082.0	2440	705.5	867.1	
		24週後	98	833.3	514.53	57	436.0	692.0	1173.0	2549	747.0	919.6	
		48週後	98	766.7	494.92	61	417.0	678.0	1000.0	2379	683.6	849.7	
		終了時	98	766.7	494.92	61	417.0	678.0	1000.0	2379	683.6	849.7	
	変化量*	24週後	98	47.0	221.68	−474	−60.0	28.0	162.0	1043	9.8	84.2	0.038
		48週後	98	−19.6	273.15	−1190	−136.0	−11.0	103.0	802	−65.5	26.2	0.478
		終了時	98	−19.6	273.15	−1190	−136.0	−11.0	103.0	802	−65.5	26.2	0.478

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	2標本t検定 p値
群間差	測定値	開始時	−32.1	−140.8	76.6	0.626
		24週後	−120.7	−233.3	−8.1	0.078
		48週後	−137.8	−243.1	−32.5	0.031
		終了時	−134.0	−239.5	−28.5	0.037
	変化量*	24週後	−88.6	−148.9	−28.3	0.016
		48週後	−111.0	−171.1	−50.9	0.002
		終了時	−101.9	−162.8	−41.0	0.006

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-6

② 11DB 試験

FAS（未治療例）の TAP 群の 48 週後及び投与終了時における投与開始時からの入院時血清 CK の変化量の平均値（90%信頼区間）は-129.62 IU/L（-187.33 IU/L～-71.90 IU/L）であり、投与開始時と比べて有意に減少した（表 2.7.3.3-24）。プラセボ群の 48 週後及び投与終了時における入院時血清 CK の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は-50.90 IU/L（-134.93 IU/L～33.12 IU/L）であり、投与開始時と比べて減少する傾向はみられたが、有意な減少ではなかった。48 週後及び投与終了時のいずれの時点でも入院時血清 CK の投与開始時からの変化量に有意な群間差はみられなかった。

表 2.7.3.3-24　時点別の入院時血清 CK〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		1標本t検定	1標本Wilcoxon検定
											下限値	上限値	下限値	上限値	p値	p値
TAP群	測定値	開始時	39	754.31	471.406	55.0	404.00	590.00	1096.00	2037.0	627.04	881.57	601.50	907.12		
		24週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		48週後	39	624.69	416.523	48.0	329.00	508.00	833.00	2067.0	512.24	737.14	489.67	759.71		
		終了時	39	624.69	416.523	48.0	329.00	508.00	833.00	2067.0	512.24	737.14	489.67	759.71		
	変化量＊	24週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		48週後	39	-129.62	213.784	-613.0	-277.00	-102.00	-2.00	274.0	-187.33	-71.90	-198.92	-60.31	<0.001	<0.001
		終了時	39	-129.62	213.784	-613.0	-277.00	-102.00	-2.00	274.0	-187.33	-71.90	-198.92	-60.31	<0.001	<0.001
プラセボ群	測定値	開始時	42	832.12	397.016	106.0	548.00	788.00	1073.00	1564.0	729.02	935.21	708.40	955.84		
		24週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		48週後	42	781.21	426.177	132.0	489.00	701.00	961.00	1989.0	670.55	891.88	648.41	914.02		
		終了時	42	781.21	426.177	132.0	489.00	701.00	961.00	1989.0	670.55	891.88	648.41	914.02		
	変化量＊	24週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		48週後	42	-50.90	323.593	-887.0	-178.00	-50.00	66.00	741.0	-134.93	33.12	-151.74	49.93	0.313	0.165
		終了時	42	-50.90	323.593	-887.0	-178.00	-50.00	66.00	741.0	-134.93	33.12	-151.74	49.93	0.313	0.165

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定	2標本Wilcoxon検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値	p値
群間差	測定値	開始時	-77.81	-238.59	82.96	-270.08	114.46	0.422	0.153
		24週後	-	-	-	-	-	-	-
		48週後	-156.52	-312.55	-0.50	-343.12	30.07	0.098	0.031
		終了時	-156.52	-312.55	-0.50	-343.12	30.07	0.098	0.031
	変化量＊	24週後	-	-	-	-	-	-	-
		48週後	-78.71	-180.96	23.54	-201.00	43.58	0.203	0.196
		終了時	-78.71	-180.96	23.54	-201.00	43.58	0.203	0.196

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-26

3）ALSFRS-R

① 06DB 試験

日本版 ALSFRS-R の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-0.4 点（-0.8 点～0.1 点）、プラセボ群で-0.1 点（-0.5 点～0.3 点）であった。投与終了時の群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-0.2 点（-0.8 点～0.4 点）であり、有意な差はみられなかった（p=0.537、2 標本 t 検定）（表 2.7.3.3-25）。

日本版 ALSFRS-R 合計点の変化の傾向に群間差はみられなかった。

表 2.7.3.3-25　時点別の日本版 ALSFRS-R 合計点（06DB 試験、FAS）

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	1標本t検定 p値
TAP群	測定値	開始時	100	40.8	3.56	31	38.5	41.0	43.0	47	40.2	41.4	
		24週後	100	40.8	3.74	30	39.0	41.0	44.0	47	40.1	41.4	
		48週後	98	40.5	4.08	27	39.0	41.0	43.0	47	39.8	41.2	
		終了時	100	40.5	4.05	27	39.0	41.0	43.0	47	39.8	41.1	
	変化量*	24週後	100	−0.1	2.64	−9	−1.0	0.0	1.0	10	−0.5	0.4	0.762
		48週後	98	−0.4	2.83	−9	−2.0	0.0	2.0	7	−0.9	0.1	0.167
		終了時	100	−0.4	2.81	−9	−2.0	0.0	1.5	7	−0.8	0.1	0.190
プラセボ群	測定値	開始時	99	41.0	3.74	31	39.0	41.0	44.0	48	40.4	41.6	
		24週後	99	40.9	3.54	30	38.0	41.0	44.0	47	40.3	41.5	
		48週後	98	40.8	3.44	29	39.0	41.0	43.0	47	40.2	41.4	
		終了時	99	40.8	3.43	29	39.0	41.0	43.0	47	40.3	41.4	
	変化量*	24週後	99	−0.1	2.12	−4	−1.0	0.0	1.0	8	−0.4	0.3	0.813
		48週後	98	−0.2	2.40	−7	−2.0	0.0	1.0	6	−0.6	0.3	0.530
		終了時	99	−0.1	2.39	−7	−2.0	0.0	1.0	6	−0.5	0.3	0.558

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	2標本t検定 p値
群間差	測定値	開始時	−0.1	−1.0	0.7	0.787
		24週後	−0.2	−1.0	0.7	0.743
		48週後	−0.3	−1.2	0.6	0.533
		終了時	−0.4	−1.2	0.5	0.489
	変化量*	24週後	0.0	−0.6	0.5	0.930
		48週後	−0.2	−0.9	0.4	0.514
		終了時	−0.2	−0.8	0.4	0.537

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-10

② 11DB 試験

FAS（未治療例）の TAP 群、プラセボ群ともに、日本版 ALSFRS-R の合計点の平均値は投与後のいずれの時点（24 週後、48 週後及び投与終了時）でも投与開始時からの有意な減少がみられた（表 2.7.3.3-26）。いずれの時点でも日本版 ALSFRS-R の合計点の投与開始時からの変化量に有意な群間差はみられなかった。

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）〕

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値	1標本t検定 p値	1標本Wilcoxon検定 p値
TAP群	測定値	開始時	41	41.98	3.062	33.0	40.00	43.00	44.00	47.0	41.17	42.78	41.01	42.94		
		24週後	41	40.32	4.065	30.0	38.00	41.00	43.00	47.0	39.25	41.39	39.03	41.60		
		48週後	40	40.00	3.382	32.0	38.00	41.00	43.00	46.0	39.10	40.90	38.92	41.08		
		終了時	41	40.12	3.429	32.0	38.00	41.00	43.00	46.0	39.22	41.02	39.04	41.20		
	変化量＊	24週後	41	-1.66	2.744	-9.0	-3.00	-1.00	0.00	3.0	-2.38	-0.94	-2.52	-0.79	<0.001	<0.001
		48週後	40	-1.95	2.521	-7.0	-4.00	-2.00	0.00	2.0	-2.62	-1.28	-2.76	-1.14	<0.001	<0.001
		終了時	41	-1.85	2.565	-7.0	-4.00	-2.00	0.00	2.0	-2.53	-1.18	-2.66	-1.04	<0.001	<0.001
プラセボ群	測定値	開始時	42	41.07	3.204	35.0	39.00	41.00	43.00	47.0	40.24	41.90	40.07	42.07		
		24週後	42	40.05	3.146	32.0	38.00	39.50	42.00	47.0	39.23	40.86	39.07	41.03		
		48週後	42	39.69	3.189	33.0	38.00	39.00	42.00	46.0	38.86	40.52	38.70	40.68		
		終了時	42	39.69	3.189	33.0	38.00	39.00	42.00	46.0	38.86	40.52	38.70	40.68		
	変化量＊	24週後	42	-1.02	1.906	-6.0	-2.00	-1.00	0.00	3.0	-1.52	-0.53	-1.62	-0.43	0.001	0.001
		48週後	42	-1.38	2.152	-8.0	-3.00	-1.00	0.00	3.0	-1.94	-0.82	-2.05	-0.71	<0.001	<0.001
		終了時	42	-1.38	2.152	-8.0	-3.00	-1.00	0.00	3.0	-1.94	-0.82	-2.05	-0.71	<0.001	<0.001

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値	2標本t検定 p値	2標本Wilcoxon検定 p値
群間差	測定値	開始時	0.90	-0.24	2.05	-0.46	2.27	0.192	0.162
		24週後	0.27	-1.06	1.60	-1.32	1.85	0.736	0.412
		48週後	0.31	-0.90	1.52	-1.13	1.75	0.670	0.484
		終了時	0.43	-0.78	1.64	-1.01	1.88	0.554	0.391
	変化量＊	24週後	-0.63	-1.50	0.23	-1.66	0.40	0.223	0.343
		48週後	-0.57	-1.43	0.29	-1.60	0.46	0.274	0.304
		終了時	-0.47	-1.34	0.39	-1.51	0.56	0.365	0.407

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-22

4）QMG Score

① 06DB 試験

QMG Score の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-0.1 点（-0.4 点～0.2 点）、プラセボ群で 0.2 点（-0.1 点～0.5 点）であった。投与終了時の群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-0.3 点（-0.8 点～0.1 点）であり、有意な差はみられなかった（p=0.204、2 標本 t 検定）（表 2.7.3.3-27）。

QMG Score 合計点の変化の傾向に群間差はみられなかった。

表 2.7.3.3-27　時点別の QMG Score 合計点（06DB 試験、FAS）

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	1標本t検定 p値
TAP群	測定値	開始時	100	7.2	2.98	0	5.5	7.0	10.0	14	6.7	7.7	
		24週後	100	7.1	3.07	1	5.0	7.0	9.5	14	6.6	7.6	
		48週後	96	7.1	3.14	0	5.5	8.0	9.5	14	6.6	7.7	
		終了時	100	7.1	3.12	0	5.5	7.5	9.5	14	6.6	7.6	
	変化量*	24週後	100	-0.1	1.81	-5	-1.0	0.0	1.0	6	-0.4	0.2	0.545
		48週後	96	-0.1	1.90	-5	-1.0	0.0	1.0	5	-0.5	0.2	0.453
		終了時	100	-0.1	1.89	-5	-1.0	0.0	1.0	5	-0.4	0.2	0.560
プラセボ群	測定値	開始時	99	6.8	2.81	0	5.0	7.0	9.0	14	6.3	7.3	
		24週後	99	6.8	2.80	1	5.0	7.0	9.0	14	6.4	7.3	
		48週後	98	7.1	2.89	1	5.0	7.0	9.0	14	6.6	7.6	
		終了時	99	7.0	2.89	1	5.0	7.0	9.0	14	6.6	7.5	
	変化量*	24週後	99	0.0	1.81	-4	-2.0	0.0	1.0	5	-0.3	0.3	0.955
		48週後	98	0.3	1.78	-5	-1.0	0.0	1.0	5	0.0	0.6	0.158
		終了時	99	0.2	1.80	-5	-1.0	0.0	1.0	5	-0.1	0.5	0.221

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	2標本t検定 p値
群間差	測定値	開始時	0.4	-0.3	1.1	0.317
		24週後	0.3	-0.4	1.0	0.484
		48週後	0.1	-0.6	0.8	0.863
		終了時	0.1	-0.6	0.8	0.852
	変化量*	24週後	-0.1	-0.5	0.3	0.640
		48週後	-0.4	-0.8	0.0	0.130
		終了時	-0.3	-0.8	0.1	0.204

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-11

② 11DB 試験

FAS（未治療例）の TAP 群では、QMG Score の合計点の平均値は投与後のいずれの時点でも投与開始時と比べて有意に増加した。プラセボ群では、QMG Score の合計点の平均値は 24 週後では投与開始時からの減少がみられ、48 週後及び投与終了時では投与開始時と比べて増加する傾向がみられたが、いずれも有意な変化ではなかった。24 週後の変化量の群間差の点推定値（90%信頼区間）は 0.80 点（0.18 点～1.42 点）であり、有意な群間差がみられたが、48 週後及び投与終了時では QMG Score の合計点の投与開始時からの変化量に有意な群間差はみられなかった（表 2.7.3.3-28）。

表 2.7.3.3-28　時点別の QMG Score 合計点〔11DB 試験、FAS（未治療例）〕

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値	1標本t検定 p値	1標本Wilcoxon検定 p値
TAP群	測定値	開始時	41	5.00	3.017	0.0	3.00	5.00	7.00	11.0	4.21	5.79	4.05	5.95		
		24週後	41	5.63	2.791	1.0	4.00	5.00	8.00	12.0	4.90	6.37	4.75	6.51		
		48週後	40	5.75	2.968	0.0	4.00	5.00	8.00	13.0	4.96	6.54	4.80	6.70		
		終了時	41	5.76	2.931	0.0	4.00	5.00	8.00	13.0	4.99	6.53	4.83	6.68		
	変化量*	24週後	41	0.63	1.868	-4.0	0.00	1.00	2.00	5.0	0.14	1.13	0.04	1.22	0.035	0.044
		48週後	40	0.88	1.713	-3.0	0.00	1.00	2.00	5.0	0.42	1.33	0.33	1.42	0.002	0.001
		終了時	41	0.76	1.854	-4.0	0.00	1.00	2.00	5.0	0.27	1.24	0.17	1.34	0.012	0.009
プラセボ群	測定値	開始時	42	6.07	2.570	0.0	4.00	6.00	8.00	11.0	5.40	6.74	5.27	6.87		
		24週後	42	5.90	2.555	0.0	5.00	5.50	8.00	10.0	5.24	6.57	5.11	6.70		
		48週後	42	6.52	2.805	0.0	5.00	7.00	8.00	12.0	5.80	7.25	5.65	7.40		
		終了時	42	6.52	2.805	0.0	5.00	7.00	8.00	12.0	5.80	7.25	5.65	7.40		
	変化量*	24週後	42	-0.17	1.513	-5.0	-1.00	0.00	1.00	2.0	-0.56	0.23	-0.64	0.30	0.479	0.777
		48週後	42	0.45	1.877	-5.0	0.00	0.00	1.00	4.0	-0.03	0.94	-0.13	1.04	0.125	0.061
		終了時	42	0.45	1.877	-5.0	0.00	0.00	1.00	4.0	-0.03	0.94	-0.13	1.04	0.125	0.061

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値	2標本t検定 p値	2標本Wilcoxon検定 p値
群間差	測定値	開始時	-1.07	-2.09	-0.05	-2.29	0.15	0.085	0.090
		24週後	-0.27	-1.25	0.71	-1.44	0.90	0.646	0.453
		48週後	-0.77	-1.83	0.29	-2.04	0.49	0.228	0.172
		終了時	-0.77	-1.82	0.28	-2.02	0.48	0.226	0.167
	変化量*	24週後	0.80	0.18	1.42	0.06	1.54	0.034	0.037
		48週後	0.42	-0.24	1.08	-0.37	1.21	0.290	0.372
		終了時	0.30	-0.38	0.99	-0.51	1.12	0.460	0.491

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-24

5）QOL（日本語版 ALSAQ-5）

① 06DB 試験

日本語版 ALSAQ-5 合計点の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で 1.0 点（0.5 点～1.5 点）、プラセボ群で 0.1 点（-0.3 点～0.6 点）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は 0.9 点（0.2 点～1.5 点）であった（表 2.7.3.3-29）。日本語版 ALSAQ-5 合計点の投与終了時における投与開始時からの増加量の幅は TAP 群でより大きかった（p=0.033、2 標本 t 検定）。

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

表 2.7.3.3-29　時点別の日本語版 ALSAQ-5 合計点（06DB 試験、FAS）

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	1標本t検定 p値
TAP群	測定値	開始時	100	10.1	3.43	5	7.5	10.0	13.0	18	9.6	10.7	
		24週後	100	10.9	3.28	5	9.0	11.0	13.0	19	10.4	11.5	
		48週後	98	11.1	3.77	5	8.0	11.0	14.0	21	10.4	11.7	
		終了時	100	11.1	3.78	5	8.0	11.0	14.0	21	10.5	11.8	
	変化量*	24週後	100	0.8	2.85	−7	−1.0	1.0	3.0	10	0.3	1.2	0.008
		48週後	98	0.9	2.83	−6	−1.0	1.0	3.0	7	0.5	1.4	0.001
		終了時	100	1.0	2.85	−6	−1.0	1.0	3.0	7	0.5	1.5	<0.001
プラセボ群	測定値	開始時	99	10.7	3.80	5	8.0	10.0	13.0	25	10.1	11.4	
		24週後	99	10.6	3.83	5	8.0	10.0	13.0	25	10.0	11.3	
		48週後	98	10.9	3.67	5	8.0	11.0	13.0	20	10.3	11.5	
		終了時	99	10.9	3.70	5	8.0	11.0	13.0	20	10.2	11.5	
	変化量*	24週後	99	−0.1	2.91	−9	−1.0	0.0	2.0	7	−0.6	0.4	0.756
		48週後	98	0.2	2.88	−10	−2.0	0.0	2.0	7	−0.3	0.6	0.600
		終了時	99	0.1	2.88	−10	−2.0	0.0	2.0	7	−0.3	0.6	0.650

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	2標本t検定 p値
群間差	測定値	開始時	−0.6	−1.4	0.3	0.253
		24週後	0.3	−0.6	1.1	0.589
		48週後	0.2	−0.7	1.0	0.759
		終了時	0.3	−0.6	1.2	0.596
	変化量*	24週後	0.9	0.2	1.5	0.036
		48週後	0.8	0.1	1.5	0.055
		終了時	0.9	0.2	1.5	0.033

Source：06DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-13

② 11DB 試験

FAS（未治療例）の TAP 群、プラセボ群ともに、日本語版 ALSAQ-5 の合計点の平均値は投与後のいずれの時点でも投与開始時と比べて有意に増加した（表 2.7.3.3-30）。いずれの時点でも日本語版 ALSAQ-5 の合計点の投与開始時からの変化量に有意な群間差はみられなかった。

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）〕

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値	1標本t検定 p値	1標本Wilcoxon検定 p値
TAP群	測定値	開始時	41	9.41	3.420	5.0	7.00	9.00	11.00	19.0	8.52	10.31	8.34	10.49		
		24週後	41	10.63	3.787	5.0	8.00	10.00	12.00	20.0	9.64	11.63	9.44	11.83		
		48週後	40	11.00	3.178	7.0	9.00	10.00	12.50	20.0	10.15	11.85	9.98	12.02		
		終了時	41	11.07	3.173	7.0	9.00	10.00	13.00	20.0	10.24	11.91	10.07	12.07		
	変化量*	24週後	41	1.22	2.264	-3.0	0.00	1.00	3.00	6.0	0.62	1.81	0.50	1.93	0.001	0.001
		48週後	40	1.73	3.210	-4.0	-1.00	2.00	4.00	10.0	0.87	2.58	0.70	2.75	0.001	0.001
		終了時	41	1.66	3.199	-4.0	-1.00	2.00	4.00	10.0	0.82	2.50	0.65	2.67	0.001	0.001
プラセボ群	測定値	開始時	42	9.48	3.285	5.0	7.00	9.50	12.00	18.0	8.62	10.33	8.45	10.50		
		24週後	42	10.50	3.278	5.0	8.00	10.00	13.00	18.0	9.65	11.35	9.48	11.52		
		48週後	42	10.90	3.463	5.0	9.00	11.00	12.00	20.0	10.01	11.80	9.83	11.98		
		終了時	42	10.90	3.463	5.0	9.00	11.00	12.00	20.0	10.01	11.80	9.83	11.98		
	変化量*	24週後	42	1.02	2.504	-6.0	0.00	1.00	2.00	7.0	0.37	1.67	0.24	1.80	0.011	0.005
		48週後	42	1.43	2.586	-6.0	0.00	1.00	3.00	9.0	0.76	2.10	0.62	2.23	<0.001	<0.001
		終了時	42	1.43	2.586	-6.0	0.00	1.00	3.00	9.0	0.76	2.10	0.62	2.23	<0.001	<0.001

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値	2標本t検定 p値	2標本Wilcoxon検定 p値
群間差	測定値	開始時	-0.06	-1.29	1.16	-1.53	1.40	0.933	0.858
		24週後	0.13	-1.16	1.43	-1.41	1.68	0.863	0.927
		48週後	0.10	-1.13	1.32	-1.37	1.56	0.897	0.637
		終了時	0.17	-1.05	1.38	-1.28	1.62	0.818	0.734
	変化量*	24週後	0.20	-0.68	1.07	-0.85	1.24	0.709	0.709
		48週後	0.30	-0.77	1.37	-0.98	1.57	0.645	0.620
		終了時	0.23	-0.83	1.29	-1.04	1.50	0.719	0.734

Source：11DB 試験　総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-21

（3）各有効性評価項目に関するレスポンダー解析の結果

06DB 試験及び 11DB 試験の各有効性評価項目について、開鍵後の追加解析としてレスポンダー解析を行った。

SBMA を対象とした本剤の臨床開発のような緩徐進行性神経変性疾患に対する病態抑止を目的とした医薬品開発では、臨床的意義のある反応は長期にわたる試験でしか得られないため、48 週間投与の臨床試験である 06DB 試験及び 11DB 試験では、レスポンダー（反応例）の定義は、いずれの有効性評価も「プラセボ群のベースライン値からの変化量の分布から一定程度の差がある」被験者とすることとした。

1）解析方法

SBMA の病態が進行する速度を考慮した場合、投与開始から 24 週間は比較的短期間であるとみなし、プラセボ群の投与 24 週後における投与開始時（0 週後）からの変化量について 20%点と 80%点を推定し、これらを下限値及び上限値とする 60%の範囲内を比較的緩徐な変動域、つまり、投与開始時から一定程度維持されている範囲（「維持」）と定義した。各評価時点で各群の被験者がこの範囲外（「20%点以下」又は「80%点以上」）となった場合に、それぞれ「悪化 1」又は「改善 1」と定義した。また、結果の頑健性を評価するために、さら

に範囲外（「10%点以下」又は「90%点以上」）となった場合に、「悪化 2」又は「改善 2」と定義した。

この基準により、群別に評価時点ごとの「悪化 2」、「悪化 1」、「維持」、「改善 1」及び「改善 2」の各々の頻度を集計し、各時点における投与前後の評価実施例数を分母として%を算出した。

2）06DB 試験

06DB 試験のレスポンダー解析の結果を表 2.7.3.3-31 に示した。

投与終了時において、咽頭部バリウム残留率の「旧 JASMITT 方式（50%以上含む）」、「旧 JASMITT 方式（50%以上除く）」及び「新 JASMITT 方式」の「改善 1」に該当した被験者数（%）は、TAP 群、プラセボ群の順に、それぞれ、「旧 JASMITT 方式（50%以上含む）」で 29 例（29.6%）、24 例（25.0%）、「旧 JASMITT 方式（50%以上除く）」で 32 例（40.5%）、23 例（29.9%）、「新 JASMITT 方式」で 37 例（38.1%）、19 例（19.8%）となり、いずれの評価方法でも TAP 群で改善例が多くみられた。

06DB 試験の咽頭部バリウム残留率の各評価方法では、TAP 群はプラセボ群に比べ改善傾向を示していたことから、本レスポンダー解析の結果は 06DB 試験の結果と整合していた。なお、「悪化 1」に該当した被験者数（%）は、TAP 群、プラセボ群の順に、それぞれ、「旧 JASMITT 方式（50%以上含む）」で 12 例（12.2%）、17 例（17.7%）と TAP 群はプラセボ群と比べて少なく、「旧 JASMITT 方式（50%以上除く）」及び「新 JASMITT 方式」では、両群間で同様であった。

投与終了時において、日本語版 ALSFRS-R の合計点、QMG Score の合計点及び 6-minute walk の「改善 1」に該当した被験者数（%）は、TAP 群、プラセボ群の順に、それぞれ、日本語版 ALSFRS-R の合計点で 25 例(25.0%)、20 例(20.2%)、QMG Score の合計点で 20 例(20.0%)、17 例（17.2%）、6-minute walk で 15 例（15.0%）、20 例（20.2%）であった。

06DB 試験の投与終了時における QMG Score の合計点の変化量では、TAP 群はプラセボ群に比べ改善傾向であり、また 6-minute walk の変化量では TAP 群はプラセボ群に比べ悪化傾向を示しており、本レスポンダー解析の結果と整合していた。なお、「悪化 1」に該当した被験者数(%)は、TAP 群、プラセボ群の順に、それぞれ、QMG Score の合計点で 34 例(34.0%)、44 例（44.4%）と TAP 群はプラセボ群と比べて少なく、6-minute walk で 44 例（44.0%）、39 例（39.4%）と TAP 群はプラセボ群に比べて多かった。

06DB 試験の投与終了時における日本語版 ALSFRS-R の合計点の変化量の平均値（90%信頼区間）は、TAP 群で-0.4 点（-0.8 点～0.1 点）、プラセボ群で-0.1 点（-0.5 点～0.3 点）であり、両群間で有意差は認められなかったものの TAP 群でやや悪化傾向がみられたが、本レスポンダー解析結果では改善例が多くみられた。

投与終了時の上記成績と、24 週時、48 週時では同様の傾向がみられ、また、「改善 2」・「悪化 2」では「改善 1」・「悪化 1」に比べ被験者数が少なくなるものの、「改善 1」・「悪化 1」と同様の傾向がみられた。

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）

項目	時点	24週時		48週時		投与終了時	
		TAP群	プラセボ群	TAP群	プラセボ群	TAP群	プラセボ群
咽頭部バリウム残留率（旧JASMITT方式50%以上含む）	評価例数	96	94	96	95	98	96
	悪化2[13.0]	8(8.3)	10(10.6)	7(7.3)	11(11.6)	7(7.1)	11(11.5)
	悪化1[7.5]	10(10.4)	19(20.2)	12(12.5)	17(17.9)	12(12.2)	17(17.7)
	維持	53(55.2)	54(57.4)	56(58.3)	55(57.9)	57(58.2)	55(57.3)
	改善1[-4.0]	33(34.4)	21(22.3)	28(29.2)	23(24.2)	29(29.6)	24(25.0)
	改善2[-15.0]	16(16.7)	10(10.6)	18(18.8)	12(12.6)	18(18.4)	12(12.5)
咽頭部バリウム残留率（旧JASMITT方式50%以上除外）	評価例数	76	73	77	74	79	77
	悪化2[10.0]	3(3.9)	8(11.0)	5(6.5)	5(6.8)	5(6.3)	6(7.8)
	悪化1[4.0]	12(15.8)	15(20.5)	17(22.1)	15(20.3)	18(22.8)	16(20.8)
	維持	32(42.1)	39(53.4)	29(37.7)	38(51.4)	29(36.7)	38(49.4)
	改善1[-1.5]	32(42.1)	19(26.0)	31(40.3)	21(28.4)	32(40.5)	23(29.9)
	改善2[-5.0]	18(23.7)	9(12.3)	14(18.2)	10(13.5)	15(19.0)	12(15.6)
咽頭部バリウム残留率（新JASMITT方式）	評価例数	95	93	95	95	97	96
	悪化2[10.0]	5(5.3)	11(11.8)	8(8.4)	9(9.5)	8(8.2)	9(9.4)
	悪化1[5.0]	8(8.4)	20(21.5)	16(16.8)	15(15.8)	17(17.5)	15(15.6)
	維持	50(52.6)	54(58.1)	43(45.3)	61(64.2)	43(44.3)	62(64.6)
	改善1[-2.5]	37(38.9)	19(20.4)	36(37.9)	19(20.0)	37(38.1)	19(19.8)
	改善2[-5.0]	27(28.4)	11(11.8)	22(23.2)	9(9.5)	23(23.7)	9(9.4)
日本語版ALSFRS-R 合計点	評価例数	100	99	98	98	100	99
	悪化2[-3]	15(15.0)	12(12.1)	18(18.4)	16(16.3)	18(18.0)	16(16.2)
	悪化1[-2]	23(23.0)	24(24.2)	28(28.6)	30(30.6)	28(28.0)	30(30.3)
	維持	54(54.0)	54(54.5)	45(45.9)	48(49.0)	47(47.0)	49(49.5)
	改善1[2]	23(23.0)	21(21.2)	25(25.5)	20(20.4)	25(25.0)	20(20.2)
	改善2[2]	23(23.0)	21(21.2)	25(25.5)	20(20.4)	25(25.0)	20(20.2)
QMG Score 合計点	評価例数	100	99	96	98	100	99
	悪化2[2]	12(12.0)	19(19.2)	13(13.5)	20(20.4)	15(15.0)	20(20.2)
	悪化1[1]	30(30.0)	35(35.4)	32(33.3)	44(44.9)	34(34.0)	44(44.4)
	維持	54(54.0)	39(39.4)	44(45.8)	38(38.8)	46(46.0)	38(38.4)
	改善1[-2]	16(16.0)	25(25.3)	20(20.8)	16(16.3)	20(20.0)	17(17.2)
	改善2[-2]	16(16.0)	25(25.3)	20(20.8)	16(16.3)	20(20.0)	17(17.2)
6-minute walk	評価例数	100	99	98	97	100	99
	悪化2[-58]	13(13.0)	10(10.1)	24(24.5)	15(15.5)	24(24.0)	15(15.2)
	悪化1[-24]	34(34.0)	20(20.2)	44(44.9)	39(40.2)	44(44.0)	39(39.4)
	維持	49(49.0)	57(57.6)	40(40.8)	40(41.2)	41(41.0)	40(40.4)
	改善1[22]	17(17.0)	22(22.2)	14(14.3)	18(18.6)	15(15.0)	20(20.2)
	改善2[37]	14(14.0)	11(11.1)	9(9.2)	13(13.4)	10(10.0)	15(15.2)

[ ]:閾値、例数(%)
Source：CTD 用解析報告書 3（5.3.5.3-4）

3）11DB 試験

11DB 試験の未治療例を対象としたレスポンダー解析の結果を表 2.7.3.3-32 に示した。

投与終了時において、咽頭部バリウム残留率の「旧 JASMITT 方式（50%以上含む）」及び「新 JASMITT 方式」の「改善 1」に該当した被験者数（%）は、TAP 群、プラセボ群の順に、それぞれ、「旧 JASMITT 方式（50%以上含む）」で 14 例（34.1%）、12 例（28.6%）、「新 JASMITT 方式」で 15 例（36.6%）、14 例（33.3%）となり、いずれの評価方法でも TAP 群で改善例がやや多くみられた。

11DB 試験の咽頭部バリウム残留率の各評価方法では、TAP 群はプラセボ群に比べ改善傾向を示していたことから、本レスポンダー解析の結果は 11DB 試験の結果と整合していた。なお、「悪化 1」に該当した被験者数（%）は、TAP 群、プラセボ群の順に、それぞれ、「旧 JASMITT 方式（50%以上含む）」で 8 例（19.5%）、10 例（23.8%）、「新 JASMITT 方式」で 8 例（19.5%）、11 例（26.2%）と TAP 群はプラセボ群と比べて少なかった。

投与終了時において、日本語版 ALSFRS-R の合計点及び QMG Score の合計点の「改善 1」に該当した被験者数（%）は、TAP 群、プラセボ群の順に、それぞれ、日本語版 ALSFRS-R の合計点で 7 例（17.1%）、6 例（14.3%）、QMG Score の合計点で 9 例（22.0%）、7 例（16.7%）

であった。一方、日本語版 ALSFRS-R の合計点及び QMG Score の合計点の「悪化 1」に該当した被験者数（%）は、TAP 群、プラセボ群の順に、それぞれ、日本語版 ALSFRS-R の合計点で 17 例（41.5%）、13 例（31.0%）、QMG Score の合計点で 22 例（53.7%）、20 例（47.6%）であった。11DB 試験の投与終了時における日本語版 ALSFRS-R、QMG Score の合計点の変化量の平均値はいずれも両群間で有意差は認められなかったものの TAP 群でやや悪化傾向がみられたが、本レスポンダー解析結果では、改善例、悪化例ともに TAP 群でやや多くみられた。

投与終了時のレスポンダー解析の結果は 48 週時のそれらと同様の傾向がみられた。しかしながら、24 週時を含めた場合には、日本語版 ALSFRS-R の合計点を除き、投与期間を通じて「改善 2」・「悪化 2」と「改善 1」・「悪化 1」間の成績に、一定の傾向はみられなかった。

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）〕

項目	時点	24週時		48週時		投与終了時	
		TAP群	プラセボ群	TAP群	プラセボ群	TAP群	プラセボ群
咽頭部バリウム残留率（旧JASMITT方式50%以上含む）	評価例数	41	42	40	42	41	42
	悪化2[6.5]	4(9.8)	5(11.9)	4(10.0)	3(7.1)	4(9.8)	3(7.1)
	悪化1[2.5]	10(24.4)	9(21.4)	8(20.0)	10(23.8)	8(19.5)	10(23.8)
	維持	19(46.3)	24(57.1)	19(47.5)	20(47.6)	19(46.3)	20(47.6)
	改善1[-4.0]	12(29.3)	9(21.4)	13(32.5)	12(28.6)	14(34.1)	12(28.6)
	改善2[-5.0]	12(29.3)	6(14.3)	12(30.0)	12(28.6)	13(31.7)	12(28.6)
咽頭部バリウム残留率（新JASMITT方式）	評価例数	41	42	40	42	41	42
	悪化2[8.0]	2(4.9)	6(14.3)	3(7.5)	2(4.8)	3(7.3)	2(4.8)
	悪化1[2.5]	12(29.3)	11(26.2)	7(17.5)	11(26.2)	8(19.5)	11(26.2)
	維持	16(39.0)	22(52.4)	18(45.0)	17(40.5)	18(43.9)	17(40.5)
	改善1[-2.5]	13(31.7)	9(21.4)	15(37.5)	14(33.3)	15(36.6)	14(33.3)
	改善2[-4.0]	9(22.0)	6(14.3)	12(30.0)	8(19.0)	12(29.3)	8(19.0)
日本語版ALSFRS-R 合計点	評価例数	41	42	40	42	41	42
	悪化2[-3]	15(36.6)	9(21.4)	17(42.5)	13(31.0)	17(41.5)	13(31.0)
	悪化1[-3]	15(36.6)	9(21.4)	17(42.5)	13(31.0)	17(41.5)	13(31.0)
	維持	16(39.0)	24(57.1)	17(42.5)	23(54.8)	17(41.5)	23(54.8)
	改善1[1]	10(24.4)	9(21.4)	6(15.0)	6(14.3)	7(17.1)	6(14.3)
	改善2[1]	10(24.4)	9(21.4)	6(15.0)	6(14.3)	7(17.1)	6(14.3)
QMG Score 合計点	評価例数	41	42	40	42	41	42
	悪化2[1]	21(51.2)	15(35.7)	22(55.0)	20(47.6)	22(53.7)	20(47.6)
	悪化1[1]	21(51.2)	15(35.7)	22(55.0)	20(47.6)	22(53.7)	20(47.6)
	維持	12(29.3)	12(28.6)	10(25.0)	15(35.7)	10(24.4)	15(35.7)
	改善1[-1]	8(19.5)	15(35.7)	8(20.0)	7(16.7)	9(22.0)	7(16.7)
	改善2[-2]	6(14.6)	5(11.9)	2(5.0)	4(9.5)	3(7.3)	4(9.5)

[ ]:閾値、例数(%)
Source：CTD 用解析報告書 4（5.3.5.3-5）

2.7.3.3.2.2 長期投与時の有効性の結果（07OP 試験：評価資料）

本剤の長期投与時の有効性について、長期継続投与試験（07OP 試験）で評価した結果を示す。

本治験の他、TAP-144 の長期効果を検討することを目的として行った自主臨床試験・研究の結果の概要について、2.5.4.5（2）に示した。

（1）07OP 試験

06DB 試験を終了した被験者を対象として、本剤を 96 週間（06DB 試験の治験薬投与開始日から起算して 144 週間）継続投与した際の長期投与時の有効性を 07OP 試験にて検討した。

06DB 試験でプラセボ又は本剤が投与されたいずれの被験者も、07OP 試験では本剤が投与されるデザインであった。

1）咽頭部バリウム残留率

旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータが得られた被験者 194 例で、投与開始 144 週後における主要評価項目の咽頭部バリウム残留率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-4.32%（-8.61%～-0.02%）、P→TAP 群で-2.49%（-5.61%～0.63%）であり、TAP→TAP 群で投与開始時からの有意な減少がみられた。咽頭部バリウム残留率の投与開始時からの平均変化量は P→TAP 群と比べ TAP→TAP 群で大きかったが、群間差（90%信頼区間）は-1.83%（-7.08%～3.42%）であり、有意な群間差はみられなかった（表 2.7.3.3-33 及び図 2.7.3.3-5）。

時点別では、TAP→TAP 群では、投与開始 24 週後から咽頭部バリウム残留率の減少がみられ、咽頭部バリウム残留率の変化量の平均値（90%信頼区間）は、48 週後、96 週後、144 週後、及び投与終了時にそれぞれ-5.18%（-8.77%～-1.60%）、-9.31%（-12.95%～-5.67%）、-4.32%（-8.61%～-0.02%）、及び-4.70%（-8.52%～-0.88%）であった（それぞれ $p=0.018$、$p<0.001$、$p=0.098$、及び $p=0.043$、1 標本 t 検定）。P→TAP 群では、投与開始時からほとんど変動がみられなかった。変化量の群間差（90%信頼区間）は、48 週後及び 96 週後でそれぞれ-5.43%（-10.16%～-0.71%）及び-8.30%（-13.48%～-3.11%）であったが、144 週後及び投与終了時では群間差は-1.83%及び-2.11%と小さかった（表 2.7.3.3-33 及び図 2.7.3.3-5）。

なお、本治験での旧 JASMITT 方式（50%以上除く）及び新 JASMITT 方式より得られた咽頭部バリウム残留率に関する結果は 2.7.6.3 に示した。

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）

単位(%)
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
投与終了時とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TAP→TAP	測定値	開始時	98	20.30	27.077	0.0	3.50	7.50	25.00	100.0
		24週後	96	15.40	22.887	1.0	3.50	5.00	15.00	95.0
		48週後	96	15.28	20.555	0.0	3.50	7.50	20.00	100.0
		96週後	92	10.90	14.150	1.0	3.50	5.00	10.00	70.0
		144週後	85	15.62	21.651	2.0	3.50	7.50	15.00	100.0
		終了時	98	15.60	21.584	0.0	3.50	7.50	15.00	100.0
	変化量*	24週後	96	-3.45	23.649	-90.0	-5.00	0.00	2.50	85.0
		48週後	96	-5.18	21.153	-80.0	-5.25	0.00	3.00	70.0
		96週後	92	-9.31	21.011	-95.0	-10.00	-1.50	1.25	20.0
		144週後	85	-4.32	23.819	-88.0	-5.00	0.00	2.50	89.0
		終了時	98	-4.70	22.776	-88.0	-5.00	0.00	2.50	89.0
P→TAP	測定値	開始時	96	18.65	26.641	0.0	2.00	5.00	20.00	100.0
		24週後	94	20.23	26.626	1.0	3.50	7.50	20.00	90.0
		48週後	95	18.99	24.634	0.0	3.50	7.50	20.00	100.0
		96週後	92	16.85	23.213	0.0	2.75	7.50	20.00	90.0
		144週後	88	16.11	23.103	0.0	3.50	7.50	15.00	90.0
		終了時	96	16.06	23.236	0.0	3.50	7.50	15.00	90.0
	変化量*	24週後	94	1.22	19.094	-82.5	-1.50	0.50	4.00	70.0
		48週後	95	0.25	18.236	-85.0	-3.00	0.00	5.00	48.0
		96週後	92	-1.01	21.530	-82.5	-4.00	0.00	3.50	85.0
		144週後	88	-2.49	17.584	-75.0	-5.00	0.00	4.00	40.0
		終了時	96	-2.59	17.668	-75.0	-5.00	0.00	4.00	40.0

単位(%)
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
投与終了時とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

投与群	変数	時点	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		1標本t検定	1標本Wilcoxon
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値	検定p値
TAP→TAP	測定値	開始時	20.30	15.76	24.84	14.87	25.73		
		24週後	15.40	11.52	19.28	10.76	20.04		
		48週後	15.28	11.80	18.77	11.12	19.45		
		96週後	10.90	8.45	13.35	7.97	13.83		
		144週後	15.62	11.72	19.53	10.95	20.29		
		終了時	15.60	11.98	19.22	11.27	19.93		
	変化量*	24週後	-3.45	-7.46	0.56	-8.24	1.34	0.156	0.050
		48週後	-5.18	-8.77	-1.60	-9.47	-0.90	0.018	0.072
		96週後	-9.31	-12.95	-5.67	-13.66	-4.96	<0.001	<0.001
		144週後	-4.32	-8.61	-0.02	-9.46	0.82	0.098	0.179
		終了時	-4.70	-8.52	-0.88	-9.27	-0.13	0.043	0.079
P→TAP	測定値	開始時	18.65	14.13	23.17	13.25	24.05		
		24週後	20.23	15.67	24.79	14.78	25.68		
		48週後	18.99	14.80	23.19	13.98	24.01		
		96週後	16.85	12.83	20.88	12.05	21.66		
		144週後	16.11	12.02	20.21	11.22	21.01		
		終了時	16.06	12.12	20.00	11.35	20.77		
	変化量*	24週後	1.22	-2.05	4.50	-2.69	5.13	0.535	0.223
		48週後	0.25	-2.86	3.36	-3.46	3.97	0.892	0.591
		96週後	-1.01	-4.74	2.72	-5.47	3.45	0.653	0.881
		144週後	-2.49	-5.61	0.63	-6.21	1.24	0.187	0.633
		終了時	-2.59	-5.59	0.40	-6.17	0.99	0.153	0.655

単位(%)
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
投与終了時とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%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
群間差	測定値	開始時	1.65	-4.73	8.03	-5.96	9.26	0.669	0.490
		24週後	-4.83	-10.78	1.12	-11.93	2.27	0.181	0.187
		48週後	-3.71	-9.14	1.71	-10.19	2.76	0.259	0.507
		96週後	-5.96	-10.64	-1.27	-11.55	-0.36	0.036	0.246
		144週後	-0.49	-6.12	5.14	-7.21	6.23	0.885	0.554
		終了時	-0.46	-5.78	4.87	-6.80	5.89	0.887	0.620
	変化量*	24週後	-4.67	-9.83	0.49	-10.83	1.49	0.136	0.018
		48週後	-5.43	-10.16	-0.71	-11.07	0.20	0.058	0.097
		96週後	-8.30	-13.48	-3.11	-14.49	-2.11	0.008	0.010
		144週後	-1.83	-7.08	3.42	-8.10	4.44	0.565	0.484
		終了時	-2.11	-6.95	2.74	-7.89	3.68	0.473	0.331

Source：07OP 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.2-4

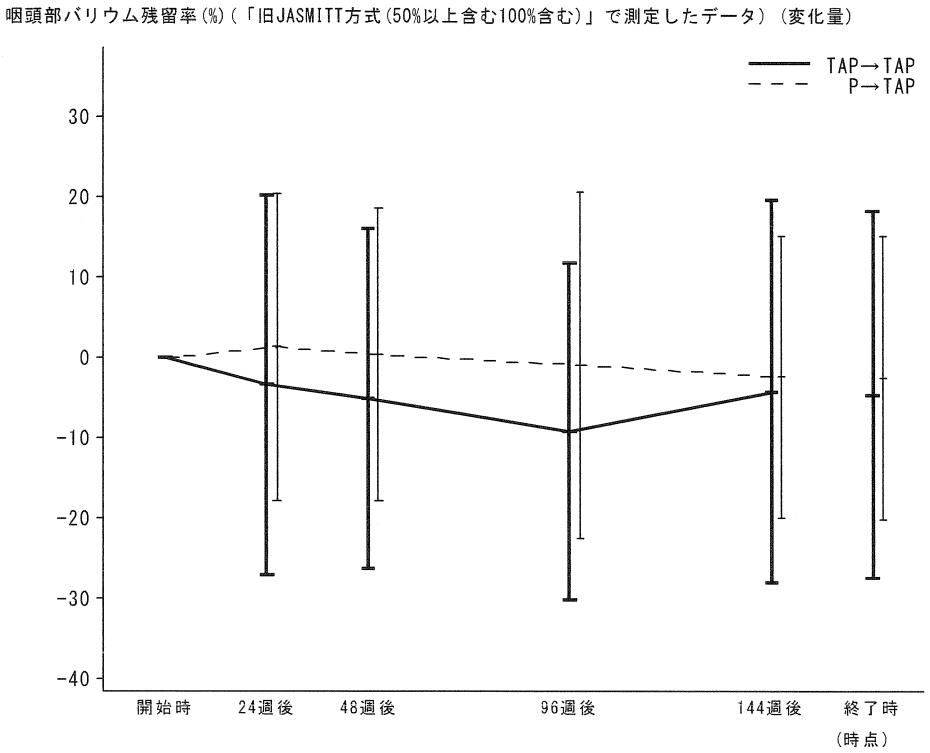


図 2.7.3.3-5　咽頭部バリウム残留率〔旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ〕推移図（06DB 試験 + 07OP 試験）（平均値 ± 標準偏差）〔TAP→TAP 群：N=98（開始時）、96（24 週後）、96（48 週後）、92（96 週後）、85（144 週後）、98（終了時）、P→TAP 群：N=96（開始時）、94（24 週後）、95（48 週後）、92（96 週後）、88（144 週後）、96（終了時）〕

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

2）ALSFRS-R

投与開始 144 週後の日本版 ALSFRS-R 合計点の 06DB 試験投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は、TAP→TAP 群で-1.1 点（-1.7 点～-0.6 点）、P→TAP 群で-1.1 点（-1.5 点～-0.6 点）であり、両群とも有意に減少（悪化）した（表 2.7.3.3-34）。群間差（90%信頼区間）は-0.1 点（-0.8 点～0.6 点）であり、差はみられなかった。

日本版 ALSFRS-R 合計点の平均値は両群とも投与後に時間経過とともに減少し、96 週後以降及び投与終了時で、投与開始時と比較して有意に減少（悪化）した。変化量に群間差はみられなかった〔07OP 試験 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-12〕。

被験者ごとの日本版 ALSFRS-R 合計点の推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった〔07OP 試験 総括報告書（5.3.5.2-1）図 14.2-22〕。

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）

単位（点）
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

時点		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→TAP	90	41.0	3.45	32	39.0	41.5	43.0	47
	P→TAP	92	41.1	3.65	31	39.0	41.0	44.0	48
144週後	TAP→TAP	90	39.8	3.89	27	38.0	41.0	42.0	46
	P→TAP	92	40.0	3.64	29	37.0	40.0	42.0	47
変化量*	TAP→TAP	90	-1.1	2.98	-10	-3.0	-1.0	1.0	6
	P→TAP	92	-1.1	2.75	-10	-3.0	-1.0	1.0	7

単位（点）
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

変数	投与群	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値
変化量*	TAP→TAP	-1.1	-1.7	-0.6	-1.8	-0.5
	P→TAP	-1.1	-1.5	-0.6	-1.6	-0.5

単位（点）
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

変数		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p値
			下限値	上限値	下限値	上限値	
変化量*	群間差	-0.1	-0.8	0.6	-0.9	0.8	0.852

Source：07OP 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-11

3）QMG Score

投与開始 144 週後の QMG Score 合計点の 06DB 試験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（表 2.7.3.3-35）。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 合計点の増加量の幅は有意に小さかった。

表 2.7.3.3-35　投与開始 144 週後の QMG Score 合計点（07OP 試験、FAS）

単位（点）
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験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→TAP	90	7.1	2.94	0	6.0	7.0	9.0	14
	P→TAP	91	6.8	2.87	0	5.0	7.0	9.0	14
144週後	TAP→TAP	90	7.4	3.25	0	5.0	8.0	10.0	14
	P→TAP	91	8.0	2.82	0	6.0	9.0	10.0	14
変化量*	TAP→TAP	90	0.3	2.25	-7	0.0	0.0	1.0	5
	P→TAP	91	1.2	1.84	-6	0.0	1.0	2.0	6

単位（点）
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

変数	投与群	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値
変化量*	TAP→TAP	0.3	-0.1	0.7	-0.2	0.8
	P→TAP	1.2	0.8	1.5	0.8	1.5

単位（点）
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

変数		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p値
			下限値	上限値	下限値	上限値	
変化量*	群間差	-0.8	-1.3	-0.3	-1.4	-0.2	0.006

Source：07OP 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-13

4）QOL（日本語版 ALSAQ-5）

投与開始 144 週後の日本語版 ALSAQ-5 合計点の 06DB 試験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（表 2.7.3.3-36）。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 合計点は TAP→TAP 群で有意に増加していた。

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〔07OP 試験 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-17〕。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。増加量の幅は 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。

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）

単位（点）
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験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→TAP	90	10.0	3.44	5	7.0	9.5	12.0	18
	P→TAP	92	10.7	3.57	5	8.0	10.0	13.5	21
144週後	TAP→TAP	90	11.3	3.58	5	9.0	11.0	13.0	21
	P→TAP	92	11.1	3.80	5	8.0	11.0	14.0	22
変化量*	TAP→TAP	90	1.2	3.36	-9	0.0	1.0	3.0	10
	P→TAP	92	0.3	3.28	-8	-2.0	0.5	2.0	11

単位（点）
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

変数	投与群	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値
変化量*	TAP→TAP	1.2	0.6	1.8	0.5	1.9
	P→TAP	0.3	-0.2	0.9	-0.3	1.0

単位（点）
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

変数		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p値
			下限値	上限値	下限値	上限値	
変化量*	群間差	0.9	0.1	1.7	-0.1	1.9	0.073

Source：07OP 試験　総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-16

2.7.3.3.2.3 自主臨床試験の結果の概要（474 試験：参考資料）

第 III 相試験（06DB 試験）に先立ち、自主臨床試験として名古屋大学にて実施した第 II 相試験（474 試験）について、結果の概要を以下に示す。

本試験は SBMA 患者に対して TAP-144-SR(1M)を 48 週間投与後、TAP-144-SR(3M)を 96 週間投与し、日本版 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。投与観察期間は単盲検比較期として 48 週間、追跡期として 96 週間であった。

（1）被験者の内訳

被験者を TAP-144-SR(1M)投与群（25 例）とプラセボ群（25 例）に無作為に割り付けた。48 週間の単盲検比較期を完了したのは、TAP-144-SR(1M)投与群の 24 例とプラセボ群の 25 例であった。被験者の都合により TAP-144-SR(1M)投与群の 1 例が投与を中止した。単盲検比較期の有効性及び安全性解析には全 50 例を含めた。

追跡期では、単盲検比較期に試験を中止した 1 例を除く TAP-144-SR(1M)投与群 24 例のうちの 19 例、及びプラセボ群 25 例のうちの 15 例が、TAP-144-SR(3M)投与を受けた。
TAP-144-SR(3M)を投与しなかった 15 例に対しても観察を継続した。

（2）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（表 2.7.3.3-37 及び表 2.7.3.3-38）。

表 2.7.3.3-37　患者背景（単盲検比較期、ITT）（474 試験）

項目	TAP-144-SR(1M)投与群 (n=25)	プラセボ群 (n=25)	*p* 値*
年齢（歳）	52.8 ± 7.4	52.0 ± 8.9	NS
身長（cm）	167.5 ± 6.2	168.1 ± 6.1	NS
体重（kg）	58.4 ± 5.7	60.2 ± 6.2	NS
経過年数（年）	10.8 ± 6.3	12.9 ± 8.2	NS
CAG リピート数	48.5 ± 3.2	48.1 ± 2.5	NS
日本版 ALSFRS-R	41.1 ± 3.7	42.0 ± 3.4	NS
ADL（杖使用／独歩）	6/19	7/18	NS

平均値 ± 標準偏差（ADL を除く）
ADL：日常生活動作（Activities of daily living）、NS：有意差なし（Not significant）
*Student t 検定（ADL を除く）
Source：474 試験結果報告書（公表論文）（5.3.5.1-4）Table 1

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）

単盲検比較期	TAP-144-SR(1M)投与			プラセボ		
追跡期	グループ A (n=18)	グループ C (n=4)	*p* 値	グループ B (n=15)	グループ D (n=10)	*p* 値
年齢（歳）	52.0 ± 6.5	56.3 ± 8.1	NS	52.5 ± 8.2	51.3 ± 10.2	NS
身長（cm）	168.6 ± 5.8	164.3 ± 9.4	NS	168.5 ± 5.0	167.6 ± 7.7	NS
体重（kg）	58.6 ± 5.9	58.8 ± 6.2	NS	59.6 ± 5.6	61.2 ± 7.3	NS
経過年数（年）	11.7 ± 6.4	8.3 ± 7.4	NS	12.8 ± 5.5	13.0 ± 11.5	NS
CAG リピート数	49.1 ± 3.3	45.8 ± 2.2	NS	48.0 ± 2.5	48.2 ± 2.6	NS
日本版 ALSFRS-R*	41.3 ± 2.8 41.2 ± 3.7	40.5 ± 7.7 39.8 ± 6.7	NS	42.1 ± 2.6 40.7 ± 3.6	42.0 ± 4.5 41.9 ± 5.0	NS
ADL（杖使用／独歩） *	3/15 7/11	1/3 2/2	NS NS	4/11 6/9	3/7 3/7	NS NS

平均値 ± 標準偏差（ADL を除く）
グループ A：TAP→TAP、グループ B：プラセボ→TAP、グループ C：TAP→無治療、グループ D：プラセボ→無治療
ADL：日常生活動作（Activities of daily living）、NS：有意差なし（Not significant）
*上：単盲検比較期開始時のデータ、下：追跡期開始時のデータ
Source：474 試験結果報告書（公表論文）（5.3.5.1-4）Table 2

（3）有効性に関する結果の概要

1）単盲検比較期

本試験の有効性に関する結果の概要（単盲検比較期）を表 2.7.3.3-39 に示した。

主要評価項目である日本版 ALSFRS-R スコアの変化量には TAP-144-SR(1M)投与群とプラセボ群の間に差がみられなかった。副次評価項目のうち、入院時血清 CK 値及び陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合〔投与前から投与終了時（48 週後）の変化量の平均値の変化〕で、プラセボ群に比べ TAP-144-SR(1M)投与群で有意に改善がみられた。また、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-144-SR(1M)投与群で-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。

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）

評価項目	週	投与群	被験者数	平均値 ± 標準偏差	p 値
日本版 ALSFRS-R スコア	0	TAP-144-SR(1M)投与群	25	41.08 ± 3.66	NS
		プラセボ群	25	42.04 ± 3.40	
	48	TAP-144-SR(1M)投与群	25	40.32 ± 4.45	NS
		プラセボ群	25	41.16 ± 4.19	
	Δ	TAP-144-SR(1M)投与群	25	-0.76 ± 2.70	NS
		プラセボ群	25	-0.88 ± 2.11	
血清 CK 値（IU/L）	0	TAP-144-SR(1M)投与群	25	672.68 ± 312.98	NS
		プラセボ群	25	833.36 ± 458.20	
	48	TAP-144-SR(1M)投与群	24	541.71 ± 272.55	<0.01
		プラセボ群	25	839.16 ± 436.11	
	Δ	TAP-144-SR(1M)投与群	24	-120.54 ± 183.93	NS
		プラセボ群	25	5.80 ± 259.22	
陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合（%）	0	TAP-144-SR(1M)投与群	23	50.62 ± 19.04	NS
		プラセボ群	25	44.16 ± 16.86	
	48	TAP-144-SR(1M)投与群	22	20.65 ± 15.79	<0.001
		プラセボ群	24	47.80 ± 22.40	
	Δ	TAP-144-SR(1M)投与群	22	-29.35 ± 15.51	<0.001
		プラセボ群	24	3.97 ± 12.77	
咽頭部バリウム残留率（%）	0	TAP-144-SR(1M)投与群	25	6.12 ± 4.11	NS
		プラセボ群	24	9.75 ± 14.29	
	48	TAP-144-SR(1M)投与群	24	5.38 ± 4.47	NS
		プラセボ群	25	10.00 ± 12.70	
	Δ	TAP-144-SR(1M)投与群	24	-1.00 ± 5.17	NS
		プラセボ群	24	-0.58 ± 15.79	
日本版 ALSFRS-R 球麻痺関連サブスコア	0	TAP-144-SR(1M)投与群	25	10.72 ± 1.54	NS
		プラセボ群	25	11.32 ± 0.85	
	48	TAP-144-SR(1M)投与群	25	10.68 ± 1.60	NS
		プラセボ群	25	10.80 ± 1.12	
	Δ	TAP-144-SR(1M)投与群	25	-0.04 ± 1.17	NS
		プラセボ群	25	-0.52 ± 0.87	

NS：有意差なし（Not Significant）
Source：474 試験結果報告書（公表論文）（5.3.5.1-4）Supplemental Table 3a、Table 3b

2）追跡期

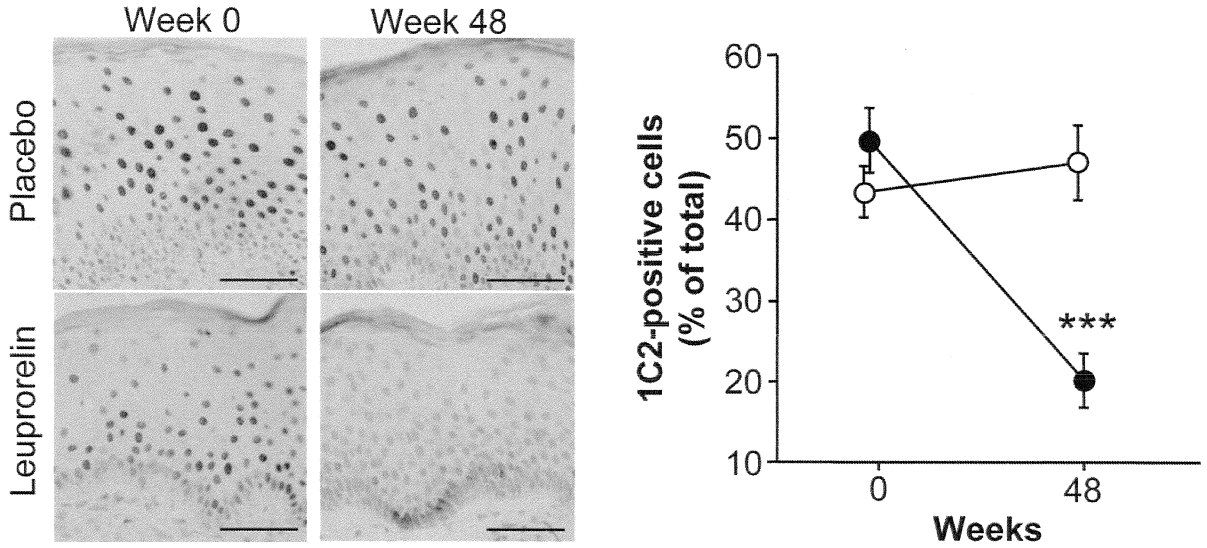
投与開始 144 週後における投与開始前からの日本版 ALSFRS-R スコアは、グループ A（TAP→TAP）及び B（プラセボ→TAP）でグループ D（プラセボ→無治療）に比べて有意に大きかった（Dunnett 検定）。また、投与開始 144 週後における投与開始前からの食道入口部開大時間はグループ A 及び B でグループ D に比べて有意に長かった他、球麻痺関連サブスコアはグループ A でグループ D に比べて有意に大きかった。

3）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-144-SR(1M)投与群で 20.65 ± 15.79%、プラセボ群で 47.80 ± 22.40%であり（表 2.7.3.3-39 及び図 2.7.3.3-6）、TAP-144-SR(1M)投与群ではプラセボ群に比べて有意に減少した。

また、本試験で TAP-144-SR を 118 週間投与され死亡した被験者（被験者番号 16）の剖検を行ったところ、副次評価項目として設定した投与開始 48 週後の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合に関する知見が得られた。この被験者と過去にリュープリン又はその類薬の治

療を受けずに死亡したSBMA患者の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合を比較すると、橋底部及び脊髄でいずれも本剤を投与した被験者が低かった（図2.7.3.3-7）。また、本被験者の陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合は、投与開始前ではTAP-144-SR(1M)投与群の平均値よりやや高かったが、投与開始48週後では減少がみられた（図2.7.3.3-7）。このことから、本被験者の本剤投与前の橋底部及び脊髄の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合は、本剤投与後よりも高かったことが推測された。



***p<0.001

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）

Source：474試験結果報告書（公表論文）（5.3.5.1-4）Figure 2

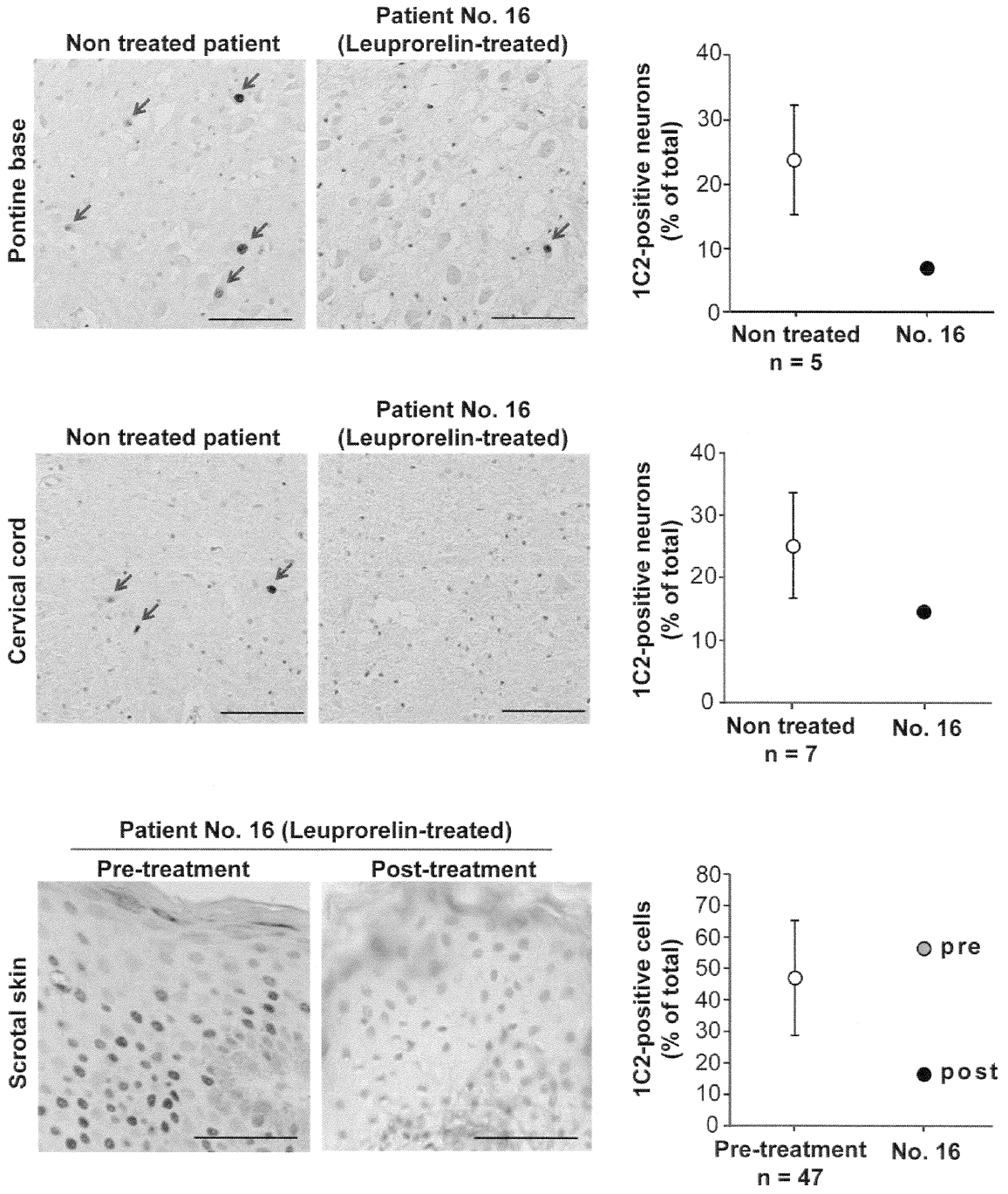


図 2.7.3.3-7　抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の比較（474 試験）（平均値 ± 標準偏差）

Source：474 試験結果報告書（公表論文）（5.3.5.1-4）Figure 4

2.7.3.3.2.4 自主臨床試験・研究での長期使用時の有効性（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、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、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日本版 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 2.7.3.3-40）。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 2.7.3.3-8**、p=0.021、ログランク検定）。また、各群の日本版 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 2.7.3.3-9**、**表 2.7.3.3-41**）。

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 2.7.3.3-40　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

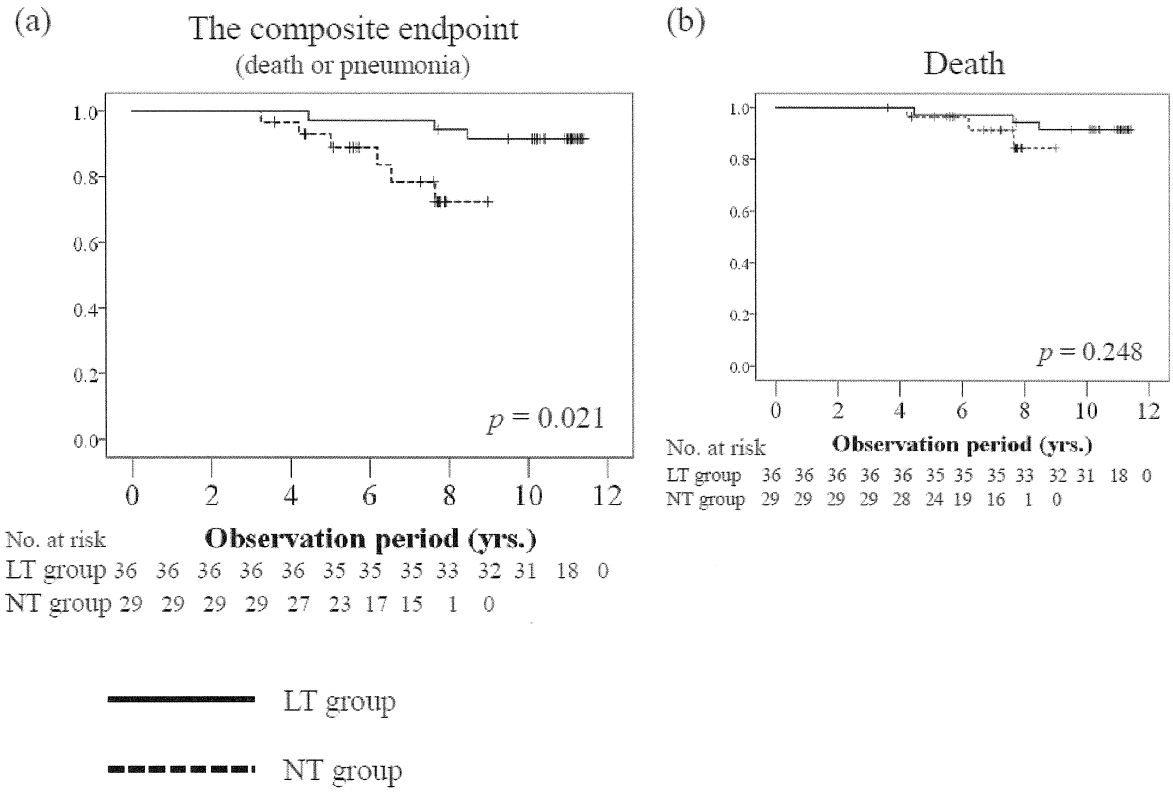


図 2.7.3.3-8　複合エンドポイント（死亡又は入院を要する肺炎）及び死亡の生存曲線
〔（a）複合エンドポイント、（b）死亡〕

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

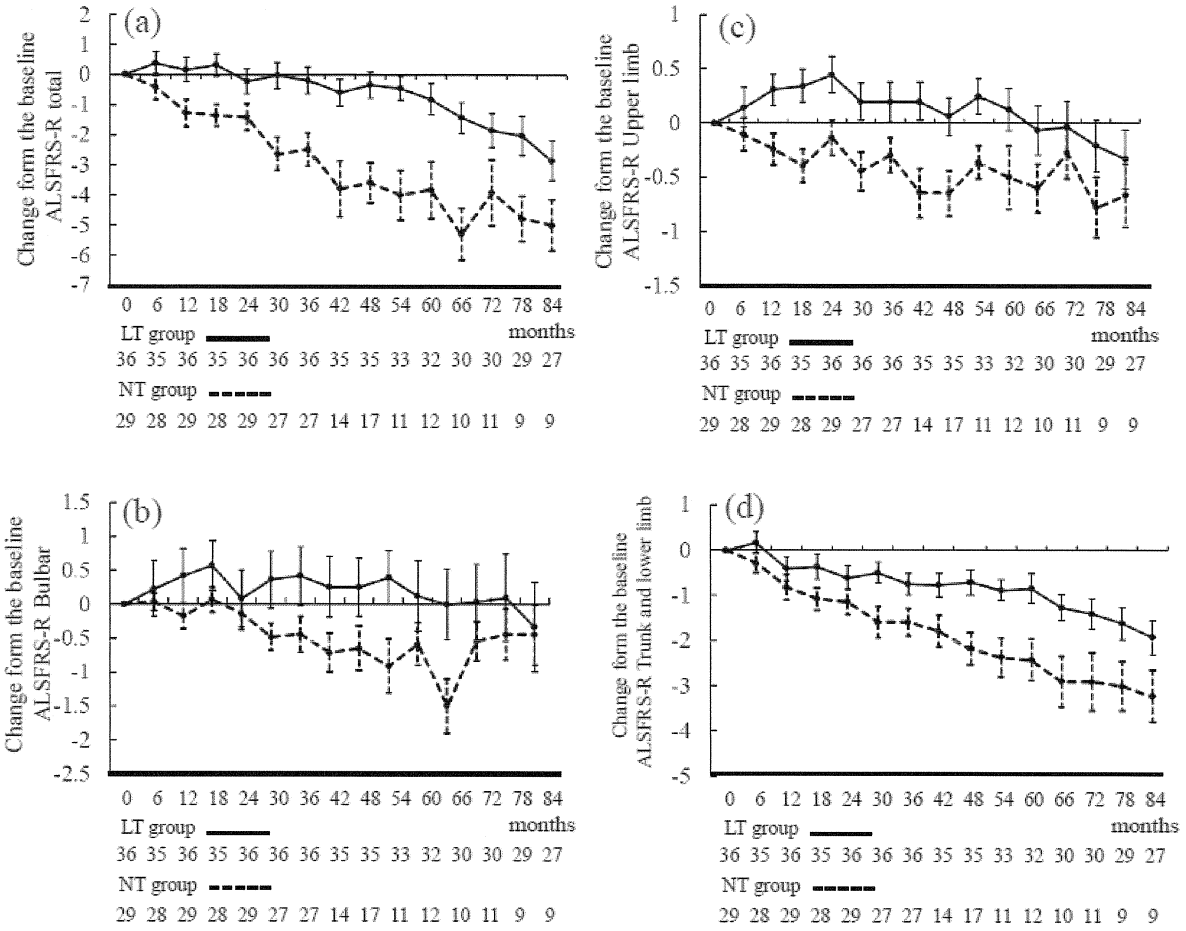


図 2.7.3.3-9　各評価項目の群別経時変化（平均値・標準偏差）〔（a）ALSFRS-R total score、（b）Bulbar-related score、（c）Upper limb-related score、（d）Trunk and lower limb-related score〕

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

表 2.7.3.3-41　混合効果モデルによる各群の 1 年あたりの傾き

	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

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

（1）06DB 試験

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（投与終了時－投与開始時）について、投与開始時の咽頭部バリウム残留率（5%以下・5%を超える）、年齢（54 歳以下・55 歳以上、64 歳以下・65 歳以上、30～39 歳・40～49 歳・50～59 歳・60～69 歳）及び罹病期間（10 年以下・10 年を超える）ごとに層別のうえ、群別に要約統計量を算出した〔06DB 試験 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.2-20 及び表 14.2-21〕。

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

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

旧 JASMITT 方式（50%以上含む）の評価では、TAP 群、プラセボ群のいずれも、投与開始時の咽頭部バリウム残留率が 7.5%を超える部分集団で咽頭部バリウム残留率がより減少する傾向がみられた。年齢及び罹病期間については、各部分集団の被験者数とばらつきを考慮すると、部分集団間で特記すべき差はみられなかった。なお、すべての部分集団で TAP 群の変化量の方がプラセボ群より大きい傾向がみられた。

（2）11DB 試験

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〔投与終了時－投与開始時（スクリーニング時）〕について、FAS（未治療例）を解析対象とし、年齢（54 歳以下・55 歳以上、64 歳以下・65 歳以上、30～39 歳、40～49 歳、50～59 歳、60～69 歳）及び体重（65 kg 未満・65 kg 以上）ごとに層別のうえ、群別に要約統計量を算出した〔11DB 試験 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2-100〕。

旧 JASMITT 方式（50%以上含む）による評価では、咽頭部バリウム残留率は、投与開始時の咽頭部バリウム残留率が 5%以上 20%未満の部分集団と比べて 20%以上の部分集団でより減少し、特に 20%以上の部分集団では TAP 群でより減少していた。筋力低下発症からの経過年数による層別解析では、筋力低下発症から 10 年未満の部分集団で、TAP 群、プラセボ群ともに咽頭部バリウム残留率が投与開始時と比べて減少する傾向がみられた。CAG リピート数による層別解析では、CAG リピート数が 49 以下及び 50 以上のいずれの部分集団でも、TAP 群、プラセボ群ともに咽頭部バリウム残留率が投与開始時と比べて減少する傾向がみられたが、TAP 群では CAG リピート数が 49 以下の部分集団と比べて 50 以上の部分集団でより減少していた。

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

（3）07OP 試験

咽頭部バリウム残留率の 06DB 試験投与開始 144 週後における投与開始時からの変化量について、投与開始時の咽頭部バリウム残留率（5%以下・5%を超える）、年齢（54 歳以下・55 歳以上、64 歳以下・65 歳以上、30～39 歳・40～49 歳・50～59 歳・60～69 歳）及び罹病期間（10 年以下・10 年を超える）ごとに層別のうえ、群別に要約統計量を算出した〔07OP 試験 総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.2-56～表 14.2-59〕。

旧 JASMITT 方式（50%以上除く）による評価では、TAP→TAP 群及び P→TAP 群のいずれも、投与開始時の咽頭部バリウム残留率が 5%を超える部分集団及び年齢が低い部分集団で、咽頭部バリウム残留率の変化量が若干大きい傾向がみられた。罹病期間が 10 年以下の部分集団では、咽頭部バリウム残留率が、TAP→TAP 群でより減少し、P→TAP 群ではより増加する傾向がみられた。旧 JASMITT 方式（50%以上含む）による評価でも、概ね同様の傾向がみられた。

新 JASMITT 方式による評価では、投与開始時の咽頭部バリウム残留率及び年齢については、旧 JASMITT 方式（50%以上除く）と概ね同様の傾向がみられた。罹病期間については、10 年を超える部分集団で、咽頭部バリウム残留率が、TAP→TAP 群でより減少し、P→TAP 群ではより増加する傾向がみられた。

各部分集団の被験者数が少ない（65 歳以上、30～39 歳・40～49 歳等）、又は咽頭部バリウム残留率のばらつきが大きいことを考慮すると、いずれの部分集団でも、特記すべき群間差はみられなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

SBMA 患者を対象とした臨床試験での本剤の用量は、TAP-144-SR(3M)の前立腺癌での承認用量である 11.25 mg とした。

06DB 試験及び 11DB 試験で SBMA 患者を対象に TAP-144-SR(3M)（TAP-144 11.25 mg 含有）を 12 週間に 1 回、48 週間皮下投与した結果、主要評価項目とした咽頭部バリウム残留率の低下がみられた。また、その他の複数の有効性評価項目（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 等）でも TAP-144 投与群でプラセボ群に比べて改善する傾向がみられた。さらに、同用法用量での TAP-144-SR(3M)投与により検討した自主臨床第 II 相試験（474 試験）の追跡期の評価でも、主要評価項目とした日本版 ALSFRS-R、及び副次評価項目とした食道入口部開大時間及び球麻痺関連サブスコア等で改善する傾向がみられた。

以上より、本剤の用法・用量は TAP-144-SR(3M)を 12 週間に 1 回の皮下投与とした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

SBMA 患者を対象とした本剤の長期継続投与試験（07OP 試験）では、本剤の投与開始 12 週後より低下した血清テストステロン濃度は 144 週後でも低値を維持していたことから、本剤の臨床的効果が持続することが期待され、効果の持続及び耐薬性に問題はないと考えられる。

2.7.3.6 付録

該当なし。

目次

略号一覧表 5
2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性 16
2.7.4.2 有害事象 17
2.7.4.2.1 有害事象の解析 17
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 44
2.7.4.3 臨床検査値の評価 44
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 47
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 48
2.7.4.5.1 474 試験（自主臨床試験：GCP 非適用）での安全性（参考資料） 48
2.7.4.5.2 内因性要因 49
2.7.4.5.3 外因性要因 50
2.7.4.5.4 薬物相互作用 50
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 50
2.7.4.5.6 過量投与 51
2.7.4.5.7 薬物乱用 51
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 51
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 51
2.7.4.6 市販後データ 51
2.7.4.7 付録 52

表

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料） 8
表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料）（続き） 9
表 2.7.4.1-2　重篤な有害事象として取り扱う事象一覧 11
表 2.7.4.1-3　臨床検査項目一覧 12
表 2.7.4.1-4　投与群の区分方法（区分 1） 13
表 2.7.4.1-5　投与群の区分方法（区分 2） 14
表 2.7.4.1-6　治験薬の曝露状況（区分 1 及び区分 2：分類データ） 16
表 2.7.4.1-7　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（区分 1 及び区分 2：連続データ） 17
表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（区分 2） 18
表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（区分 1） 19

表 2.7.4.2-3　有害事象の発現頻度（区分 2：TAP 群で 2%以上）..... 20
表 2.7.4.2-4　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 （区分 2：TAP 群で 2%以上）..... 21
表 2.7.4.2-5　有害事象の発現頻度（区分 1：TAP 群で 2%以上）..... 23
表 2.7.4.2-5　有害事象の発現頻度（区分 1：TAP 群で 2%以上）（続き）..... 24
表 2.7.4.2-6　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 （区分 1：TAP 群で 2%以上）..... 25
表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象一覧（06DB 試験）..... 28
表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象一覧（07OP 試験）..... 29
表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象一覧（07OP 試験）（続き）..... 30
表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象一覧（07OP 試験）（続き）..... 31
表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象一覧（07OP 試験）（続き）..... 32
表 2.7.4.2-9　重篤な有害事象一覧（11DB 試験）..... 33
表 2.7.4.2-10　注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度（区分 2）..... 35
表 2.7.4.2-11　注射部位反応に関連する有害事象の消失時期（区分 2）..... 35
表 2.7.4.2-12　注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度（区分 1）..... 36
表 2.7.4.2-13　注射部位反応に関連する有害事象の消失時期（区分 1）..... 36
表 2.7.4.2-14　性機能低下に関連する有害事象の発現頻度（区分 2）..... 37
表 2.7.4.2-15　性機能低下に関連する有害事象の発現頻度（区分 1）..... 37
表 2.7.4.2-16　糖尿病に関連する有害事象の発現頻度（区分 2）..... 38
表 2.7.4.2-17　糖尿病に関連する有害事象の発現頻度（区分 1）..... 39
表 2.7.4.2-18　血栓塞栓症に関連する有害事象の発現頻度（区分 1）..... 39
表 2.7.4.2-19　骨密度減少に関連する有害事象の発現頻度（区分 2）..... 40
表 2.7.4.2-20　骨密度減少に関連する有害事象の発現頻度（区分 1）..... 40
表 2.7.4.2-21　器官別大分類別有害事象の発現頻度（区分 2）..... 41
表 2.7.4.2-22　器官別大分類別の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 （区分 2）..... 42
表 2.7.4.2-23　器官別大分類別有害事象の発現頻度（区分 1）..... 43
表 2.7.4.2-24　器官別大分類別の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 （区分 1）..... 43
表 2.7.4.3-1　器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象の発現頻度（区分 2）..... 44
表 2.7.4.3-2　器官別大分類の「臨床検査」に分類される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（区分 2）..... 45
表 2.7.4.3-3　器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象の発現頻度（区分 1）..... 46
表 2.7.4.3-4　器官別大分類の「臨床検査」に分類される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（区分 1）..... 47
表 2.7.4.5-1　部分集団における有害事象の発現頻度（内因性要因）（区分 2）..... 50
表 2.7.4.5-2　部分集団における有害事象の発現頻度（内因性要因）（区分 1）..... 50
表 2.7.4.7-付録-1　すべての有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）..... 53
表 2.7.4.7-付録-2　すべての有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 2）..... 60

表 2.7.4.7-付録-3　すべての因果関係が否定できない有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）..... 65
表 2.7.4.7-付録-4　すべての因果関係が否定できない有害事象の頻度集計（SOC・PT 別）（区分 2）..... 70
表 2.7.4.7-付録-5　すべての有害事象の程度別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）..... 73
表 2.7.4.7-付録-6　すべての有害事象の程度別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 2）..... 84
表 2.7.4.7-付録-7　すべての因果関係が否定できない有害事象の程度別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1）..... 92
表 2.7.4.7-付録-8　すべての因果関係が否定できない有害事象の程度別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 2）..... 100
表 2.7.4.7-付録-9　TAP 群の発現率が 2%以上である有害事象の発現時期別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1：TAP 群）..... 106
表 2.7.4.7-付録-10　TAP 群の発現率が 2%以上である有害事象の発現時期別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1：プラセボ群）..... 108
表 2.7.4.7-付録-11　TAP 群の発現率が 2%以上である有害事象の発現時期別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 2）..... 110
表 2.7.4.7-付録-12　TAP 群の発現率が 2%以上である有害事象の発現時期別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 2）..... 112
表 2.7.4.7-付録-13　TAP 群の発現率が 2%以上である因果関係が否定できない有害事象の発現時期別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1：TAP 群）..... 114
表 2.7.4.7-付録-14　TAP 群の発現率が 2%以上である因果関係が否定できない有害事象の発現時期別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 1：プラセボ群）..... 116
表 2.7.4.7-付録-15　TAP 群の発現率が 2%以上である因果関係が否定できない有害事象の発現時期別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 2）..... 117
表 2.7.4.7-付録-16　TAP 群の発現率が 2%以上である因果関係が否定できない有害事象の発現時期別頻度集計（SOC・PT 別）（区分 2）..... 119
表 2.7.4.7-付録-17　すべての有害事象の層別頻度集計（SOC・PT 別）　層別項目：年齢（64 歳以下、65 歳以上）（区分 1）..... 120
表 2.7.4.7-付録-18　すべての有害事象の層別頻度集計（SOC・PT 別）　層別項目：年齢（64 歳以下、65 歳以上）（区分 2）..... 131
表 2.7.4.7-付録-19　すべての有害事象の層別頻度集計（SOC・PT 別）　層別項目：年齢（54 歳以下、55 歳以上）（区分 1）..... 139
表 2.7.4.7-付録-20　すべての有害事象の層別頻度集計（SOC・PT 別）　層別項目：年齢（54 歳以下、55 歳以上）（区分 2）..... 150
表 2.7.4.7-付録-21　すべての有害事象の層別頻度集計（SOC・PT 別）　層別項目：BMI〔25.0 未満、25.0 以上（kg/m^2）〕（区分 1）..... 158
表 2.7.4.7-付録-22　すべての有害事象の層別頻度集計（SOC・PT 別）　層別項目：BMI〔25.0 未満、25.0 以上（kg/m^2）〕（区分 2）..... 169
表 2.7.4.7-付録-23　すべての有害事象の層別頻度集計（SOC・PT 別）　層別項目：筋力低下症発症からの経過年数（10 年未満、10 年以上）（区分 1）..... 177

表 2.7.4.7-付録-24　すべての有害事象の層別頻度集計（SOC・PT 別）　層別項目：筋力低下症発症からの経過年数（10 年未満、10 年以上）（区分 2） 188