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/m2）〕（区分 2）（続き）

	25.0未満						25.0以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	122			105			20			36		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	13	10.7	19	14	13.3	21	0	0.0	0	1	2.8	1
鼻漏	2	1.6	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咳嗽	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.8	1
鼻出血	1	0.8	1	1	1.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	1	0.8	1	1	1.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	2	1.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0
喘息	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
慢性気管支炎	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発声障害	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
過換気	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻痛	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	0	0.0	0	1	1.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	21	17.2	27	12	11.4	20	5	25.0	7	1	2.8	1
湿疹	5	4.1	5	2	1.9	3	1	5.0	2	0	0.0	0
接触性皮膚炎	2	1.6	2	3	2.9	4	1	5.0	1	0	0.0	0
多汗症	5	4.1	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	3	2.5	4	1	1.0	1	1	5.0	1	0	0.0	0
蕁麻疹	3	2.5	3	1	1.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	2	1.9	3	1	5.0	1	0	0.0	0
皮膚炎	2	1.6	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ざ瘡	0	0.0	0	2	1.9	4	0	0.0	0	0	0.0	0
皮脂欠乏性湿疹	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嵌入爪	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
汗疹	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経皮膚炎	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
寝汗	0	0.0	0	0	0.0	0	1	5.0	1	0	0.0	0
皮膚剥脱	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乾皮症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	5.0	1	0	0.0	0
皮膚硬結	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
薬疹	0	0.0	0	1	1.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮下出血	0	0.0	0	1	1.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
過角化	0	0.0	0	1	1.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	1	1.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.8	1
社会環境	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
男性更年期	1	0.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外科および内科処置	0	0.0	0	1	1.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
抜歯	0	0.0	0	1	1.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0

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/m2）〕（区分 2）（続き）

	25.0未満						25.0以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	122			105			20			36		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
血管障害	18	14.8	20	5	4.8	6	2	10.0	2	5	13.9	5
ほてり	14	11.5	14	2	1.9	3	2	10.0	2	1	2.8	1
高血圧	2	1.6	2	3	2.9	3	0	0.0	0	4	11.1	4
末梢冷感	4	3.3	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.4.3.1.2
事象名：MedDRA/J ver. 19.0

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）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	107	93.0	906	27	81.8	95	119	95.2	956	9	100.0	33
血液およびリンパ系障害	7	6.1	9	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
貧血	7	6.1	8	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
低色素性貧血	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
リンパ節症	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心臓障害	3	2.6	3	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
動悸	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不整脈	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
慢性心不全	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
頻脈	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	7	6.1	9	1	3.0	1	4	3.2	5	1	11.1	1
耳鳴	2	1.7	2	1	3.0	1	2	1.6	3	0	0.0	0
頭位性回転性めまい	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	1	11.1	1
回転性めまい	1	0.9	2	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
耳介腫脹	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳痛	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳管開放	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳不快感	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	11	9.6	13	2	6.1	2	9	7.2	9	0	0.0	0
アレルギー性結膜炎	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
眼の異常感	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
眼精疲労	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
眼瞼炎	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
結膜出血	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
眼充血	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
眼瞼痙攣	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白内障	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼乾燥	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼瞼湿疹	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
緑内障	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
翼状片	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
霧視	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
硝子体浮遊物	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
結膜充血	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜沈着物	0	0.0	0	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼瞼紅斑	0	0.0	0	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
胃腸障害	40	34.8	70	6	18.2	8	50	40.0	110	4	44.4	8
便秘	17	14.8	22	0	0.0	0	28	22.4	35	1	11.1	1
齲歯	10	8.7	10	3	9.1	3	11	8.8	13	0	0.0	0
下痢	10	8.7	13	0	0.0	0	10	8.0	15	0	0.0	0
口内炎	5	4.3	5	1	3.0	2	2	1.6	2	1	11.1	1
胃炎	2	1.7	2	1	3.0	1	5	4.0	5	0	0.0	0
痔核	3	2.6	3	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
腸炎	2	1.7	2	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
腹部不快感	2	1.7	2	1	3.0	1	1	0.8	1	0	0.0	0
腹痛	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	9	0	0.0	0
慢性胃炎	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	3	0	0.0	0
肛門出血	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
胃潰瘍	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	22.2	2
消化不良	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
胃ポリープ	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
血便排泄	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
歯の知覚過敏	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
悪心	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	11.1	1
歯周病	0	0.0	0	1	3.0	1	0	0.0	0	1	11.1	1
腹部膨満	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	2	0	0.0	0
腹部腫瘤	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
下腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
裂肛	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アフタ性潰瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
大腸炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
嚥下障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
変色便	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食中毒	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
歯肉痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
鼠径ヘルニア	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
食道潰瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
歯の障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
歯の脱落	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
排便障害	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肛門脱	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃出血	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	11.1	1
大腸ポリープ	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	11.1	1

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
一般・全身障害および投与部位の状態	35	30.4	96	5	15.2	12	37	29.6	91	3	33.3	5
注射部位硬結	15	13.0	28	3	9.1	8	8	6.4	14	2	22.2	2
注射部位反応	10	8.7	18	1	3.0	3	4	3.2	10	0	0.0	0
胸痛	6	5.2	7	1	3.0	1	5	4.0	5	0	0.0	0
倦怠感	3	2.6	4	0	0.0	0	6	4.8	8	0	0.0	0
注射部位内出血	6	5.2	6	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
発熱	2	1.7	4	0	0.0	0	5	4.0	5	0	0.0	0
末梢性浮腫	2	1.7	2	0	0.0	0	4	3.2	4	0	0.0	0
注射部位疼痛	3	2.6	4	0	0.0	0	2	1.6	2	1	11.1	1
異常感	5	4.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位紅斑	2	1.7	3	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
注射部位腫脹	1	0.9	2	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
硬結	1	0.9	5	0	0.0	0	3	2.4	23	0	0.0	0
胸部不快感	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	3	0	0.0	0
疲労	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
浮腫	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疼痛	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
末梢腫脹	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
インフルエンザ様疾患	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
注射部位出血	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位そう痒感	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口渇	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
注入部位疼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
注射部位不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
異物感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
廃用症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
悪寒	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	11.1	2
肝胆道系障害	10	8.7	10	1	3.0	1	12	9.6	14	0	0.0	0
肝機能異常	9	7.8	9	1	3.0	1	8	6.4	8	0	0.0	0
脂肪肝	0	0.0	0	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
胆嚢炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
胆石症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
肝障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
免疫系障害	3	2.6	3	0	0.0	0	6	4.8	6	0	0.0	0
季節性アレルギー	3	2.6	3	0	0.0	0	5	4.0	5	0	0.0	0
アレルギー性肉芽腫性血管炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	77	67.0	188	19	57.6	25	70	56.0	167	2	22.2	4
鼻咽頭炎	63	54.8	142	13	39.4	15	48	38.4	96	0	0.0	0
咽頭炎	4	3.5	4	1	3.0	1	8	6.4	13	1	11.1	1
インフルエンザ	3	2.6	3	1	3.0	1	4	3.2	5	0	0.0	0
胃腸炎	1	0.9	1	2	6.1	2	4	3.2	4	1	11.1	1
歯肉炎	2	1.7	4	1	3.0	1	3	2.4	3	1	11.1	1
気管支炎	2	1.7	2	0	0.0	0	4	3.2	4	0	0.0	0
肺炎	2	1.7	2	1	3.0	1	3	2.4	4	0	0.0	0
帯状疱疹	1	0.9	2	2	6.1	2	3	2.4	3	0	0.0	0
歯周炎	1	0.9	1	0	0.0	0	4	3.2	4	0	0.0	0
足部白癬	2	1.7	2	0	0.0	0	2	1.6	3	0	0.0	0
扁桃炎	1	0.9	1	0	0.0	0	3	2.4	4	0	0.0	0
爪の皮膚糸状菌症	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
中耳炎	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
蜂巣炎	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
結膜炎	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
毛包炎	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	3	0	0.0	0
注射部位膿瘍	1	0.9	2	0	0.0	0	1	0.8	2	0	0.0	0
副鼻腔炎	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
皮下組織膿瘍	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
感染性腸炎	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
白癬感染	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
化膿	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
感染性皮膚嚢腫	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
麦粒腫	1	0.9	1	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔ヘルペス	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	11.1	1
口角口唇炎	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
虫垂炎	1	0.9	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アスペルギローマ	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
せつ	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位感染	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
口腔カンジダ症	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
歯冠周囲炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
膿疱性皮疹	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
股部白癬	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	2	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
感染症および寄生虫症（続き）	77	67.0	188	19	57.6	25	70	56.0	167	2	22.2	4
上気道感染	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿路感染	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
細菌性腸炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
手白癬	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
百日咳肺炎	0	0.0	0	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	38	33.0	79	9	27.3	12	60	48.0	138	2	22.2	3
挫傷	21	18.3	35	4	12.1	4	26	20.8	38	2	22.2	2
靱帯捻挫	6	5.2	14	2	6.1	2	14	11.2	19	0	0.0	0
足骨折	4	3.5	4	2	6.1	2	9	7.2	11	0	0.0	0
擦過傷	4	3.5	6	1	3.0	1	2	1.6	3	0	0.0	0
節足動物刺傷	0	0.0	0	0	0.0	0	6	4.8	18	0	0.0	0
処置後出血	3	2.6	3	1	3.0	1	2	1.6	2	0	0.0	0
歯牙損傷	2	1.7	2	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
熱傷	1	0.9	1	0	0.0	0	4	3.2	4	0	0.0	0
脊椎圧迫骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	4	3.2	5	0	0.0	0
足関節部骨折	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	4	0	0.0	0
上腕骨骨折	2	1.7	2	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
裂傷	0	0.0	0	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
脛骨骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
肉離れ	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
創傷	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
転倒	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
腓骨骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
手骨折	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
損傷	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
爪裂離	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
肋骨骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
処置による疼痛	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
歯牙破折	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	1	11.1	1
大腿骨骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
坐骨骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
仙骨骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
関節脱臼	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
皮下血腫	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
手首関節骨折	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
歯肉損傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
傷害、中毒および処置合併症（続き）	38	33.0	79	9	27.3	12	60	48.0	138	2	22.2	3
脳挫傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
靭帯損傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
四肢損傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
耳擦過傷	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
靭帯断裂	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
剥離骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
骨挫傷	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
凍瘡	0	0.0	0	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
熱中症	0	0.0	0	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	37	32.2	50	3	9.1	3	36	28.8	43	2	22.2	2
体重増加	16	13.9	16	1	3.0	1	17	13.6	18	0	0.0	0
血中トリグリセリド増加	4	3.5	4	0	0.0	0	4	3.2	4	0	0.0	0
血中リン増加	5	4.3	5	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
体重減少	1	0.9	1	0	0.0	0	5	4.0	5	0	0.0	0
尿中血陽性	4	3.5	4	1	3.0	1	1	0.8	1	0	0.0	0
白血球数減少	2	1.7	2	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	1	11.1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血圧低下	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便潜血	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	3.0	1	1	0.8	1	0	0.0	0
尿中白血球陽性	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	1	11.1	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胸部Ｘ線異常	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
尿中ブドウ糖	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
グリコヘモグロビン増加	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿蛋白	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
白血球数増加	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血小板数増加	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
筋酵素上昇	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
臨床検査（続き）	37	32.2	50	3	9.1	3	36	28.8	43	2	22.2	2
肝酵素上昇	1	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便潜血陽性	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	25	21.7	28	4	12.1	5	24	19.2	33	3	33.3	3
高脂血症	13	11.3	13	1	3.0	1	10	8.0	10	0	0.0	0
糖尿病	6	5.2	6	0	0.0	0	12	9.6	13	1	11.1	1
耐糖能障害	2	1.7	2	0	0.0	0	2	1.6	2	1	11.1	1
高トリグリセリド血症	2	1.7	2	2	6.1	2	1	0.8	1	0	0.0	0
高尿酸血症	2	1.7	2	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	4	1	11.1	1
低血糖	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
高コレステロール血症	1	0.9	1	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
高カリウム血症	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
栄養障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	48	41.7	114	7	21.2	9	47	37.6	86	2	22.2	2
背部痛	19	16.5	24	2	6.1	2	16	12.8	18	1	11.1	1
関節痛	19	16.5	25	1	3.0	1	12	9.6	21	0	0.0	0
筋肉痛	9	7.8	11	0	0.0	0	9	7.2	10	1	11.1	1
変形性脊椎症	4	3.5	4	1	3.0	1	6	4.8	6	0	0.0	0
筋骨格痛	5	4.3	6	1	3.0	1	4	3.2	4	0	0.0	0
四肢痛	6	5.2	9	1	3.0	1	3	2.4	3	0	0.0	0
骨粗鬆症	2	1.7	2	0	0.0	0	5	4.0	5	0	0.0	0
筋骨格硬直	4	3.5	4	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
筋痙縮	3	2.6	3	1	3.0	1	1	0.8	1	0	0.0	0
腱鞘炎	4	3.5	8	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
関節周囲炎	3	2.6	3	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
筋力低下	2	1.7	2	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
頚部痛	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	3	0	0.0	0
椎間板突出	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
側腹部痛	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
変形性関節症	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
弾発指	1	0.9	5	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
筋肉疲労	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
四肢不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
滑液包炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
腰部脊柱管狭窄症	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結節性変形性関節症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
筋骨格系および結合組織障害（続き）	48	41.7	114	7	21.2	9	47	37.6	86	2	22.2	2
関節リウマチ	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
顎関節症候群	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
四肢の変形	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
鼡径部痛	0	0.0	0	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	4.3	5	0	0.0	0	2	1.6	2	1	11.1	1
皮膚乳頭腫	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
脂肪腫	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
新生物	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
大腸腺腫	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結腸新生物	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝癌	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
胃癌	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	11.1	1
神経系障害	22	19.1	53	4	12.1	4	24	19.2	36	1	11.1	1
頭痛	11	9.6	13	2	6.1	2	8	6.4	12	0	0.0	0
浮動性めまい	4	3.5	18	0	0.0	0	8	6.4	10	0	0.0	0
感覚鈍麻	7	6.1	7	1	3.0	1	3	2.4	3	0	0.0	0
頚腕症候群	2	1.7	2	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
脳梗塞	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
緊張性頭痛	2	1.7	2	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
片頭痛	1	0.9	2	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
振戦	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
意識消失	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ミオクローヌス	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
橈骨神経麻痺	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
感覚障害	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
くも膜下出血	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
失神	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
声帯麻痺	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
下肢静止不能症候群	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尺骨神経麻痺	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
前骨間神経症候群	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
後頭神経痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
意識変容状態	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	11.1	1
知覚過敏	0	0.0	0	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
製品の問題	2	1.7	2	1	3.0	1	4	3.2	5	0	0.0	0
医療機器破損	2	1.7	2	1	3.0	1	4	3.2	5	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
精神障害	20	17.4	26	0	0.0	0	18	14.4	23	0	0.0	0
不眠症	8	7.0	10	0	0.0	0	7	5.6	7	0	0.0	0
リビドー減退	6	5.2	6	0	0.0	0	8	6.4	8	0	0.0	0
うつ病	6	5.2	7	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
不安障害	0	0.0	0	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
不安	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
摂食障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
社会逃避行動	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
抑うつ症状	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
消化管身体症状症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	14	12.2	15	2	6.1	2	19	15.2	24	0	0.0	0
頻尿	2	1.7	2	0	0.0	0	9	7.2	9	0	0.0	0
排尿困難	2	1.7	2	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
尿管結石症	2	1.7	2	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
血尿	3	2.6	3	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿路結石	0	0.0	0	0	0.0	0	3	2.4	7	0	0.0	0
腎結石症	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
夜間頻尿	2	1.7	2	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
尿閉	1	0.9	1	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
膀胱結石	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿意切迫	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎機能障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	14	12.2	15	1	3.0	1	12	9.6	13	0	0.0	0
男性性機能不全	7	6.1	7	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
勃起不全	4	3.5	4	0	0.0	0	4	3.2	4	0	0.0	0
女性化乳房	1	0.9	1	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
性機能不全	1	0.9	1	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
亀頭包皮炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
精巣萎縮	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
精巣痛	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
陰嚢紅斑	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乳房痛	0	0.0	0	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27	23.5	38	4	12.1	4	27	21.6	57	0	0.0	0
上気道の炎症	5	4.3	11	0	0.0	0	11	8.8	22	0	0.0	0
鼻出血	4	3.5	4	0	0.0	0	2	1.6	4	0	0.0	0
呼吸困難	1	0.9	2	0	0.0	0	4	3.2	5	0	0.0	0
咳嗽	3	2.6	3	1	3.0	1	1	0.8	2	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	27	23.5	38	4	12.1	4	27	21.6	57	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	1	0.9	1	1	3.0	1	3	2.4	3	0	0.0	0
口腔咽頭痛	2	1.7	2	2	6.1	2	1	0.8	1	0	0.0	0
痰貯留	1	0.9	1	0	0.0	0	3	2.4	5	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	1	0.9	1	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
慢性気管支炎	1	0.9	1	0	0.0	0	2	1.6	4	0	0.0	0
発声障害	1	0.9	2	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	3	2.6	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
喘息	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
過換気	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
鼻閉	2	1.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻漏	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
間質性肺疾患	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭出血	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
睡眠時無呼吸症候群	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻痛	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アレルギー性気管支炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	33	28.7	43	2	6.1	2	35	28.0	54	1	11.1	1
湿疹	8	7.0	9	0	0.0	0	11	8.8	16	0	0.0	0
多汗症	6	5.2	7	0	0.0	0	4	3.2	4	0	0.0	0
接触性皮膚炎	5	4.3	5	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
発疹	3	2.6	5	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
蕁麻疹	2	1.7	2	1	3.0	1	2	1.6	2	0	0.0	0
脱毛症	1	0.9	1	0	0.0	0	3	2.4	3	0	0.0	0
皮膚炎	3	2.6	3	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	0	0.0	0	4	3.2	4	0	0.0	0
皮下出血	2	1.7	2	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
そう痒症	2	1.7	2	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
皮膚嚢腫	1	0.9	1	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
過角化	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
皮膚剥脱	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
皮膚硬結	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
薬疹	1	0.9	1	1	3.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
嵌入爪	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
汗疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	115			33			125			9		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
皮膚および皮下組織障害（続き）	33	28.7	43	2	6.1	2	35	28.0	54	1	11.1	1
神経皮膚炎	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
寝汗	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
光線過敏性反応	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
丘疹性皮疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
皮膚びらん	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
皮膚潰瘍	1	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乾皮症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
顔面腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	11.1	1
社会環境	0	0.0	0	0	0.0	0	2	1.6	2	0	0.0	0
タンニング	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
男性更年期	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
血管障害	30	26.1	37	3	9.1	3	28	22.4	33	2	22.2	2
ほてり	24	20.9	27	1	3.0	1	14	11.2	15	0	0.0	0
高血圧	7	6.1	7	2	6.1	2	11	8.8	11	2	22.2	2
末梢冷感	2	1.7	2	0	0.0	0	5	4.0	5	0	0.0	0
潮紅	1	0.9	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
低血圧	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0
糖尿病性血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.8	1	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.4.4.1.1
事象名：MedDRA/J ver. 19.0

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）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	79			70			63			71		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全事象	68	86.1	326	54	77.1	193	48	76.2	222	59	83.1	208
血液およびリンパ系障害	4	5.1	4	2	2.9	2	2	3.2	2	0	0.0	0
貧血	4	5.1	4	2	2.9	2	2	3.2	2	0	0.0	0
耳および迷路障害	3	3.8	3	3	4.3	3	0	0.0	0	2	2.8	2
耳不快感	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頭位性回転性めまい	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.8	2
耳介腫脹	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
回転性めまい	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
難聴	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
耳鳴	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	3	3.8	3	2	2.9	2	2	3.2	2	3	4.2	4
眼瞼炎	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼瞼痙攣	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
緑内障	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
眼充血	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
結膜充血	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白内障	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
結膜沈着物	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼乾燥	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
眼瞼紅斑	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
霧視	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
硝子体浮遊物	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
胃腸障害	14	17.7	20	16	22.9	27	13	20.6	24	20	28.2	29
便秘	5	6.3	7	2	2.9	2	6	9.5	6	4	5.6	5
齲歯	3	3.8	3	5	7.1	6	3	4.8	3	2	2.8	2
下痢	4	5.1	4	1	1.4	1	1	1.6	2	3	4.2	3
口内炎	2	2.5	2	1	1.4	2	1	1.6	1	2	2.8	2
胃炎	0	0.0	0	1	1.4	1	1	1.6	1	4	5.6	4
慢性胃炎	1	1.3	1	2	2.9	2	2	3.2	2	0	0.0	0
腹痛	0	0.0	0	2	2.9	3	1	1.6	3	1	1.4	1
腸炎	2	2.5	2	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
痔核	1	1.3	1	1	1.4	1	1	1.6	1	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	3	4.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	2	2.8	4
胃潰瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.8	2
歯周病	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	1	1.4	1
大腸ポリープ	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.8	2

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	79			70			63			71		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
胃腸障害（続き）	14	17.7	20	16	22.9	27	13	20.6	24	20	28.2	29
食中毒	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
胃ポリープ	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
血便排泄	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
歯の脱落	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
変色便	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃出血	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
歯肉痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
消化性潰瘍	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
歯痛	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
腸瘢痕	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18	22.8	42	9	12.9	19	13	20.6	30	12	16.9	17
注射部位硬結	10	12.7	21	4	5.7	11	5	7.9	10	6	8.5	7
注射部位反応	6	7.6	7	1	1.4	3	1	1.6	3	1	1.4	1
注射部位紅斑	2	2.5	3	0	0.0	0	2	3.2	2	2	2.8	2
注射部位疼痛	1	1.3	2	1	1.4	1	2	3.2	2	1	1.4	1
疲労	1	1.3	1	0	0.0	0	2	3.2	2	0	0.0	0
硬結	1	1.3	1	0	0.0	0	2	3.2	4	0	0.0	0
異常感	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	1	1.4	1
末梢性浮腫	1	1.3	1	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
注射部位腫脹	1	1.3	2	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
胸痛	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位内出血	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
発熱	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	1	1.4	1
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
倦怠感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
浮腫	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
末梢腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
注射部位不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
胸部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
悪寒	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	2
顔面痛	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	9	11.4	9	1	1.4	1	4	6.3	5	4	5.6	4
肝機能異常	9	11.4	9	1	1.4	1	2	3.2	2	3	4.2	3
脂肪肝	0	0.0	0	0	0.0	0	2	3.2	2	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	79			70			63			71		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
肝胆道系障害（続き）	9	11.4	9	1	1.4	1	4	6.3	5	4	5.6	4
胆石症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
肝障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
免疫系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
季節性アレルギー	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
感染症および寄生虫症	42	53.2	65	37	52.9	47	23	36.5	44	25	35.2	46
鼻咽頭炎	34	43.0	49	28	40.0	31	16	25.4	26	17	23.9	25
咽頭炎	3	3.8	3	1	1.4	1	5	7.9	6	4	5.6	5
気管支炎	1	1.3	1	1	1.4	1	2	3.2	2	1	1.4	3
歯肉炎	1	1.3	1	1	1.4	1	2	3.2	2	1	1.4	1
帯状疱疹	1	1.3	1	2	2.9	2	1	1.6	1	0	0.0	0
インフルエンザ	1	1.3	1	2	2.9	2	0	0.0	0	1	1.4	1
胃腸炎	0	0.0	0	3	4.3	3	0	0.0	0	1	1.4	1
化膿	0	0.0	0	2	2.9	2	1	1.6	1	0	0.0	0
注射部位膿瘍	1	1.3	2	0	0.0	0	1	1.6	2	0	0.0	0
扁桃炎	1	1.3	1	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
毛包炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	1	1.4	1
麦粒腫	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
副鼻腔炎	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
皮下組織膿瘍	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
感染性皮膚嚢腫	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
中耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.8	2
歯周炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.8	2
肺炎	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	1	1.4	1
結膜炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
足部白癬	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
上気道感染	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
感染性腸炎	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
百日咳肺炎	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
股部白癬	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
口腔ヘルペス	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
傷害、中毒および処置合併症	18	22.8	25	15	21.4	19	10	15.9	25	17	23.9	24
挫傷	10	12.7	14	4	5.7	4	5	7.9	6	6	8.5	8
処置後出血	3	3.8	3	3	4.3	3	2	3.2	2	4	5.6	4
靱帯捻挫	2	2.5	2	3	4.3	3	1	1.6	5	3	4.2	3
擦過傷	3	3.8	4	1	1.4	1	1	1.6	1	0	0.0	0
足骨折	1	1.3	1	2	2.9	2	1	1.6	1	1	1.4	1

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	79			70			63			71		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
傷害、中毒および処置合併症（続き）	18	22.8	25	15	21.4	19	10	15.9	25	17	23.9	24
節足動物刺傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	5	2	2.8	2
裂傷	0	0.0	0	1	1.4	1	1	1.6	1	1	1.4	1
関節脱臼	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	1	1.4	1
処置による疼痛	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
足関節部骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
歯肉損傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
剥離骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
凍瘡	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
損傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
創傷	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
熱傷	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
骨盤骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
歯牙破折	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
熱中症	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼瞼損傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
臨床検査	20	25.3	23	5	7.1	6	10	15.9	11	12	16.9	13
体重増加	8	10.1	8	1	1.4	1	2	3.2	2	2	2.8	2
血中リン増加	5	6.3	5	0	0.0	0	2	3.2	2	0	0.0	0
血中トリグリセリド増加	3	3.8	3	0	0.0	0	2	3.2	2	2	2.8	2
尿中血陽性	2	2.5	2	1	1.4	1	0	0.0	0	2	2.8	2
白血球数減少	1	1.3	1	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
体重減少	0	0.0	0	1	1.4	1	1	1.6	1	0	0.0	0
尿中白血球陽性	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	1	1.4	1
便潜血	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	1	1.4	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
グリコヘモグロビン増加	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
白血球数増加	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血小板数増加	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
血中アルブミン減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
血圧低下	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
血圧上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝酵素上昇	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	79			70			63			71		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
代謝および栄養障害	10	12.7	10	8	11.4	9	4	6.3	4	5	7.0	5
高脂血症	5	6.3	5	4	5.7	4	1	1.6	1	0	0.0	0
糖尿病	2	2.5	2	1	1.4	1	3	4.8	3	3	4.2	3
高トリグリセリド血症	1	1.3	1	2	2.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0
高コレステロール血症	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
高尿酸血症	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
耐糖能障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
食欲減退	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
筋骨格系および結合組織障害	27	34.2	45	17	24.3	23	13	20.6	16	11	15.5	12
背部痛	7	8.9	9	6	8.6	7	5	7.9	5	7	9.9	7
関節痛	8	10.1	12	4	5.7	4	2	3.2	3	0	0.0	0
筋肉痛	4	5.1	4	1	1.4	1	3	4.8	3	3	4.2	3
四肢痛	2	2.5	2	2	2.9	2	0	0.0	0	1	1.4	1
筋骨格痛	2	2.5	3	2	2.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0
変形性脊椎症	1	1.3	1	2	2.9	2	1	1.6	1	0	0.0	0
腱鞘炎	2	2.5	2	2	2.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格硬直	3	3.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
骨粗鬆症	0	0.0	0	0	0.0	0	2	3.2	2	1	1.4	1
関節周囲炎	2	2.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
椎間板突出	1	1.3	1	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
筋痙縮	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
筋力低下	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
関節リウマチ	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
顎関節症候群	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
弾発指	1	1.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
筋肉疲労	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼡径部痛	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
椎間板変性症	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.8	2
新生物	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃癌	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
消化器新生物	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
神経系障害	9	11.4	17	7	10.0	8	4	6.3	5	7	9.9	7
頭痛	5	6.3	6	3	4.3	3	2	3.2	2	2	2.8	2
浮動性めまい	3	3.8	5	1	1.4	1	2	3.2	2	0	0.0	0
感覚鈍麻	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	2	2.8	2
緊張性頭痛	2	2.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	79			70			63			71		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
神経系障害（続き）	9	11.4	17	7	10.0	8	4	6.3	5	7	9.9	7
頚腕症候群	0	0.0	0	1	1.4	1	1	1.6	1	0	0.0	0
振戦	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
ミオクローヌス	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尺骨神経麻痺	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
意識変容状態	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
知覚過敏	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
後頭神経痛	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
製品の問題	1	1.3	1	1	1.4	1	2	3.2	2	1	1.4	1
医療機器破損	1	1.3	1	1	1.4	1	2	3.2	2	1	1.4	1
精神障害	9	11.4	9	0	0.0	0	5	7.9	6	1	1.4	1
リビドー減退	5	6.3	5	0	0.0	0	3	4.8	3	0	0.0	0
不眠症	2	2.5	2	0	0.0	0	2	3.2	2	1	1.4	1
不安	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
社会逃避行動	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不安障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	2	2.5	2	2	2.9	2	5	7.9	5	5	7.0	5
頻尿	0	0.0	0	0	0.0	0	2	3.2	2	2	2.8	2
尿路結石	0	0.0	0	0	0.0	0	2	3.2	2	0	0.0	0
神経因性膀胱	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.8	2
尿閉	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	1	1.4	1
排尿困難	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
夜間頻尿	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿管結石症	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血尿	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	7	8.9	7	1	1.4	1	5	7.9	5	3	4.2	3
勃起不全	3	3.8	3	0	0.0	0	2	3.2	2	1	1.4	1
性機能不全	1	1.3	1	0	0.0	0	3	4.8	3	0	0.0	0
男性性機能不全	2	2.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乳房痛	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	1	1.4	1
陰嚢紅斑	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
陰嚢腫瘤	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	8.9	9	8	11.4	9	6	9.5	10	7	9.9	13
上気道の炎症	2	2.5	2	3	4.3	3	2	3.2	3	3	4.2	3
痰貯留	0	0.0	0	1	1.4	1	2	3.2	3	1	1.4	2
呼吸困難	0	0.0	0	1	1.4	1	1	1.6	1	1	1.4	1
口腔咽頭痛	0	0.0	0	2	2.9	2	0	0.0	0	1	1.4	1

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	79			70			63			71		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	7	8.9	9	8	11.4	9	6	9.5	10	7	9.9	13
鼻漏	1	1.3	1	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
咳嗽	1	1.3	1	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	3
口腔咽頭不快感	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.8	2
喘息	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
慢性気管支炎	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発声障害	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
過換気	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
鼻痛	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	14	17.7	16	6	8.6	9	12	19.0	18	7	9.9	12
湿疹	3	3.8	3	2	2.9	3	3	4.8	4	0	0.0	0
接触性皮膚炎	2	2.5	2	2	2.9	3	1	1.6	1	1	1.4	1
多汗症	3	3.8	3	0	0.0	0	2	3.2	2	0	0.0	0
発疹	2	2.5	3	0	0.0	0	2	3.2	2	1	1.4	1
蕁麻疹	1	1.3	1	1	1.4	1	2	3.2	2	0	0.0	0
脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	2	2.8	3
皮膚炎	2	2.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ざ瘡	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	1	1.4	3
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
嵌入爪	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
汗疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
神経皮膚炎	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
寝汗	1	1.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚剥脱	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
乾皮症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
皮膚硬結	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
薬疹	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮下出血	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
過角化	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
そう痒症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
顔面腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1
社会環境	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0
男性更年期	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0	0.0	0

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）（続き）

	10年未満						10年以上					
	TAP群			プラセボ群			TAP群			プラセボ群		
例数	79			70			63			71		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
外科および内科処置	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
抜歯	0	0.0	0	1	1.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	14	17.7	15	4	5.7	4	6	9.5	7	6	8.5	7
ほてり	12	15.2	12	2	2.9	2	4	6.3	4	1	1.4	2
高血圧	2	2.5	2	2	2.9	2	0	0.0	0	5	7.0	5
末梢冷感	1	1.3	1	0	0.0	0	3	4.8	3	0	0.0	0

Source：CTD 用解析報告書（5.3.5.3-2）表 5.3.5.4.4.1.2
事象名：MedDRA/J ver. 19.0

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

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

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

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

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

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

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

[7] Shimohata T, Kimura T, Nishizawa M, Onodera O, Tsuji S. Five year follow up of a patient with spinal and bulbar muscular atrophy treated with leuprorelin. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1200–07.

[8] The ALS CNTF Treatment Study (ACTS) Phase I-II Study Group. The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale - assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol. 1996;53:141-7.

[9] 大橋靖雄、田代邦雄、糸山泰人、中野今治、祖父江元、中村重信、他. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常活動における機能評価尺度日本版改訂 ALS Functional Rating Scale の検討. 脳神経. 2001;53(4):346-55.

[10] Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. Neurology. 1983;33(10):1316-21.

[11] Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. N Engl J Med. 1987;316(12):719-24.

[12] Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci. 1998;841:769-72.

[13] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Brennan C, Bromberg M, Swash M. Development and validation of a short measure of health status for individuals with amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease: the ALSAQ-40. J Neurol. 1999;246[Suppl 3]:III/16–21.

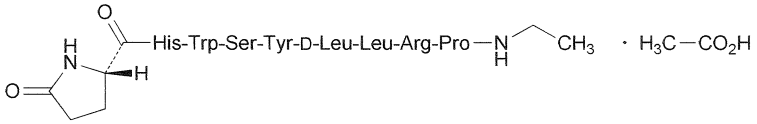
[14] Jenkinson C, Fitzpatrick R. Reduced item set for the amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire: development and validation of the ALSAQ-5. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70(1):70–3.

[15] 山口拓洋、大生定義、斎藤真梨、伊藤陽一、森若文雄、田代邦雄、他. ALS 特異的 QOL 尺度 ALSAQ-40 日本語版-その妥当性と臨床応用にむけて-. 脳神経. 2004;56(6):483-94.

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 国内第 III 相二重盲検比較試験（JASMITT-06DB 試験） 5
2.7.6.2 国内第 II 相二重盲検試験（JASMITT-11DB 試験） 53
2.7.6.3 国内第 III 相非対照試験（JASMITT-07OP 試験） 105

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
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［改訂筋委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］
ALP	Alkaline phosphatase［アルカリホスファターゼ］
AST	Aspartate aminotransferase［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ］
BUN	Blood urea nitrogen［血中尿素窒素］
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］
HbA1c	Hemoglobin A1c［ヘモグロビン A1c］
JASMITT	the Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR
LDH	Lactate dehydrogenase ［乳酸脱水素酵素］
LH-RH	Luteining hormone-releasing hormone［黄体形成ホルモン放出ホルモン］
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities［ICH 国際医薬用語集］
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese［ICH 国際医薬用語集日本語版］
M.I.N.I	Mini-international neuropsychiatric interview［精神疾患簡易構造化面接法］
PPS	Per protocol set［治験実施計画書に適合した解析対象集団］
PT	Preffered term［基本語］
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］
SOC	System organ class［器官別大分類］
STD	Stage transition duration［咽頭期移行時間］
SWAL-QOL	Swallowing quality of life
γ-GTP	γ-glutamyltransferase［γ-グルタミルトランスフェラーゼ］

2.7.6 個々の試験のまとめ

今回の申請に際し評価資料として評価に利用した臨床試験を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

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

2.7.6.1 国内第 III 相二重盲検比較試験（JASMITT-06DB 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2（評価）

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者を対象に、TAP-144-SR(3M)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、無作為割付、二重盲検、並行群間比較試験により評価した。

2.7.6.1.1 試験方法

（1）概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	TAP-144-SR(3M)の球脊髄性筋萎縮症患者に対する第 III 相二重盲検比較試験
治験の目的	SBMA 患者を対象に TAP-144-SR(3M)（以下、本剤）投与による有効性について、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により評価した。また本剤の安全性について併せて評価した。
治験の種類	多施設共同、無作為割付二重盲検並行群間比較試験
対象	選択基準：下記の条件をいずれも満たす SBMA 患者を選択した。 （1）下位運動ニューロン障害に起因する下記臨床症状のいずれか 1 つ以上を有し、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） ・四肢筋力低下 ・四肢筋萎縮 ・球麻痺 ・手指振戦 （2）スクリーニング検査（遺伝子検査）でアンドロゲン受容体遺伝子の 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 除外基準：下記のいずれかに該当する患者は除外した。 （1）同意取得前 12 ヵ月（48 週間）以内に、黄体形成ホルモン放出ホルモン（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（去勢術等）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

項目	内容
	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ヵ月以内に狭心症ないし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
計画被験者数及び設定根拠	登録被験者数として、本剤投与群（以下、TAP 群）85 例、プラセボ群 85 例の計 170 例 先行した自主臨床第 II 相試験（UMIN000000474 試験、以下 474 試験）と同様の成績が再現するものと考えたとき、有意水準：両側 10%、検出力：80%のもとで必要となる評価可能被験者数が 1 群 76 例、計 152 例であり、若干の脱落例等が生じることを考慮して設定した。
投与方法・投与量及び投与期間	TAP 群：TAP-144 として 11.25 mg を 12 週間隔で 48 週間（4 回）皮下投与した。 プラセボ群：プラセボを 12 週間隔で皮下投与した。
評価項目及びその評価基準	有効性： 主要評価項目：嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率） 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、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〔日本版改訂筋萎縮性側索硬化症運動機能評価スケール（ALSFRS-R）、定量的重症筋無力症スコア（QMG Score）及び 6-minute walk〕、QOL の評価〔日本語版筋萎縮性側索硬化症評価質問票（ALSAQ）-5）〕 その他の評価項目：ホルモン濃度（血清テストステロン）、薬物動態〔血清中 TAP-144（代謝物 M-I を含む）濃度〕 安全性： 有害事象（自他覚的随伴症状、臨床検査値異常変動）及び骨塩量
解析方法	有効性 主要評価項目の解析： （1）主解析 「最大の解析対象集団」（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 1）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。 2）「治験実施計画書に適合した解析対象集団」（PPS）を解析対象として、（1）主解析及び（2）副解析 1）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で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。 副次評価項目の解析： 主要評価項目に対する（1）主解析及び（2）副解析 1）と同様の解析を実施した。 有意水準を両側 10%、信頼係数を両側 90%とした。 【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 JASMITT-06DB 試験（以下、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

項目	内容
	下のうち、最も多量のバリウムを飲み込んだ時の嚥下」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、「本治験開始前の第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、「本治験開始前の第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、「本治験開始前の第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、「本治験開始前の第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上、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「本治験開始前の第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「本治験開始前の第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%を超える症例を除外したデータ（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。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、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。

項目	内容
	・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。 また、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率の各評価方法〔旧JASMITT方式（50%以上除く）及び旧JASMITT方式（50%以上含む）〕の適切性を評価するために、各評価方法による初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率と、日本版ALSFRS-R球麻痺関連3項目（言語・唾液分泌・嚥下）の合計点との関係性について検討を行った。 安全性 安全性データの解析対象集団を対象に評価を行った。安全性データの解析対象集団は、治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者と定義した。 （1）有害事象 以下の項目について、群別に解析を行った。有害事象はMedDRA/J version 11.0を使用して読み替え、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に要約した。 1）有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の各症状（SOC、PT）について、群別に発現例数、発現頻度及び発現件数を示した。なお、同一被験者で、同一事象が複数回発現した場合には、1例として頻度を示した。 2）有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の各症状（SOC、PT）について、群別に程度別の発現例数及び発現頻度を示した。なお、同一被験者で、同一事象が複数回発現し、程度が同じ場合には、1例として頻度を示した。一方、同一被験者で、同一事象が複数回発現し、程度が異なる場合には、各程度でそれぞれ1例として頻度を示した。 3）有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の各症状（SOC、PT）について、群別に発現時期〔0～27、28～83、84～167、168～251、252～（日）〕別の発現例数を示した。なお、同一被験者で、同一事象が複数回発現し、発現時期の分類が同じ場合には、1例として頻度を示した。一方、同一被験者で、同一事象が複数回発現し、発現時期の分類が異なる場合には、発現時期の各分類でそれぞれ1例として頻度を示した。 4）有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、群別に発現例数、発現頻度及びその両側90%信頼区間、及び発現件数を示した。群間比較として、分割表χ^2検定を行い、発現頻度の差及びその両側90%信頼区間を示した。 5）有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、以下の項目ごとに、群別に発現例数、発現頻度及び発現件数を示した。 層別因子：〔〕内は分類をあらわす。 ・年齢〔64歳以下、65歳以上〕 ・罹病期間〔10年以下、10年を超える〕 6）死亡、重篤な有害事象及び重篤な治験薬との因果関係が否定できない有害事象、及び治験薬の投与中止の処置を行った有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、群別に発現例数及び発現頻度を示した。必要に応じて、死亡に関連した有害事象について、群別に発現例数及び発現頻度を示すこととした。 （2）臨床検査値 臨床検査（血液一般検査・血液生化学的検査・血液凝固系検査・尿検査）の各検査項目について、連続データは、時点ごとに群別の要約統計量を算出するとともに、群別・被験者別推移図を作成した。また、投与後の時点ごとに投与前後差（投与後の各時点－投与開始時）の要約統計量を群別に算出し、参考的に1標本t検定を適用した。分類データについては、投与開始時と投与後の各時点とのクロス表を群別に作成した。 また、各検査項目の基準値に基づく判定結果（「基準値を下回る、基準値範囲内、基準値を超える」。ただし、基準値上限がない場合は「基準値を下回る、基準値範囲内」、基準値下限がない場合は「基準値範囲内、基準値を超える」とする。）について、投与開始時と投与後の各時点とのクロス表を群別に作成した。 （3）バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

項目	内容
	1）バイタルサイン（収縮期血圧・拡張期血圧・体重）について、時点ごとに群別の要約統計量を算出するとともに、群別・被験者別推移図を作成した。また、投与後の時点ごとに投与前後差（投与後の各時点－投与開始時）の要約統計量を群別に算出し、参考的に1標本t検定を適用した。 2）第2～4腰椎骨密度について、投与開始時における要約統計量を群別に算出した。また、投与終了時における第2～4腰椎骨密度の変化率〔（投与終了時－投与開始時）／投与開始時×100（%）〕について、群別に要約統計量を算出するとともに、群別・被験者別推移図を作成した。また、参考的に1標本t検定を群別に適用した。 感度分析の考え方から、治験期間中を通じて同一測定機種で測定を行った施設を対象として、2）と同様の解析を行った。
実施医療機関	名古屋大学医学部附属病院 神経内科、他13施設
治験期間	治験開始日：2006年9月13日（最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：2008年3月6日（最後の被験者の最終観察日）

（2）治験スケジュール

観察・検査・評価項目及び時期を表2.7.6.1-2に示した。なお、治験スケジュールには、本治験の継続試験であるJASMITT-07OP試験（以下、07OP試験）も含めた。

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール

（起算日：初回投与日＝0 日）

時点（週）[1] / 項目	開始前		二重盲検比較試験（06DB 試験）					非盲検試験（継続試験）（07OP 試験）					中止時[12]
	スクリーニング	登録	0	12	24	36	48（1 年）	開始時	12 週ごと	96（2 年）	12 週ごと	144（3 年）	
文書同意	○							○[9]					
被験者背景[2]	○												
スクリーニング検査[3]※	○												
登録		○											
治験薬投与			↓[7]	↓	↓	↓		↓[10]	↓	↓	↓		
嚥下機能評価[4]			○		○		○			○		○	○
陰嚢皮膚生検			○		○		○						○
血清 CK 検査(入院)※			○		○		○						○
日本版 ALSFRS-R			○		○		○		○[11]	○	○[11]	○	○
QMG Score			○		○		○		○[11]	○	○[11]	○	○
6-minute walk			○		○		○		○[11]	○	○[11]	○	○
日本語版 ALSAQ-5			○		○		○		○[11]	○	○[11]	○	○
ホルモン濃度※			○	○	○	○	○		○	○	○	○	○
薬物動態[5]			△[8]	△	△	△	△						△
自他覚的随伴症状[6]			○	○	○	○	○		○	○	○	○	○
臨床検査 血液一般検査			○	○	○	○	○		○	○	○	○	○
臨床検査 血液生化学検査			○	○	○	○	○		○	○	○	○	○
臨床検査 凝固系検査			○	○	○	○	○		○	○	○	○	○
臨床検査 尿検査			○	○	○	○	○		○	○	○	○	○
臨床検査 血圧・体重			○	○	○	○	○		○	○	○	○	○
骨塩量			○				○			○		○	○

1) 時点：投与開始 48、96、144 週後をそれぞれ投与開始 1、2、3 年後とみなした。なお、治験薬投与予定日（12 週以降）±15 日以内に治験薬を投与した。評価は治験薬投与前 15 日以内に実施した。投与開始 48 週後の評価は-15 日以内に実施した。
2) 選択基準及び除外基準の適格性（血圧、脈拍、M.I.N.I. 日本語版 5.0.0　大うつ病エピソードによるうつ病の疑いの有無を含む）、生年月日、身長、体重、臨床症状、発症時期、過去の遺伝子検査による診断の有無、合併症、既往歴、前治療薬、併用薬。合併症が疑われる場合、必要に応じて臨床検査等を実施した。登録前 4 週間以内に実施した。
3) 遺伝子検査、生化学検査。同意取得後、登録前 4 週間以内に実施した。
4) 嚥下機能評価：咽頭部バリウム残留率、STD、DOOUES 及び喉頭挙上保持時間。
5) 別途手順書で定める施設のみ。治験薬投与前のトラフ値を測定した。
6) 自他覚的随伴症状：投与期間中に新たに発現・増悪した症状は、原則として症状が回復するまで追跡調査を行った。
7) 治験薬の初回投与は、同意取得から 3 ヵ月（12 週間）以内に行った。
8) 初回投与時は投与 1、3、6 時間後にも測定を行った。
9) 継続試験（07OP 試験）の参加について文書同意を取得した。
10) 継続試験（07OP 試験）開始時の投与は、二重盲検比較試験（06DB 試験）の投与開始後 52 週以内に行った。
11) 投与後 48 週間以降は 24 週ごとに検査を実施した。
12) 可能な限り中止時の検査・観察・評価を行った。
※スクリーニング検査における遺伝子検査、入院時血清 CK 及びホルモン濃度は中央測定を行った。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止例の内訳を図 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-3 に示した。

無作為化された被験者204例のうち治療を受けなかったのは5例であり、二重盲検下で治療されたのは199例（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。

治療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。治療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。

TAP群及びプラセボ群の各1例が投与2回後に、TAP群の1例が投与4回後に中止した。

無作為化された204例の被験者のうち、1回も治験薬が投与されなかった5例を除く199例（TAP群100例、プラセボ群99例）を安全性データの解析対象集団及びFASとした。

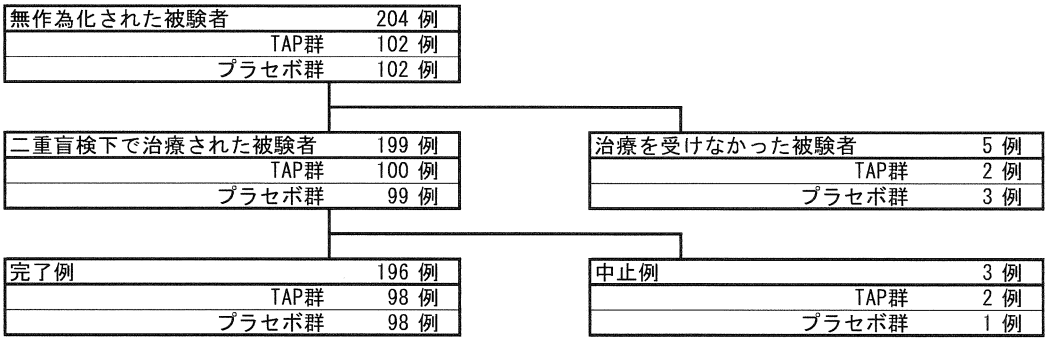


図 2.7.6.1-1　被験者の内訳

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）図 10.1-1

表 2.7.6.1-3　中止例の内訳

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：総括報告書（5.3.5.1-1）表 10.1-1

2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-4（連続データ）及び表 2.7.6.1-5（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 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）（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方式	プラセボ群	82	8.18	9.052	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	
(50%以上除外)」で測定した	全体	165	9.12	10.219	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	
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	
咽頭期移行時間(STD)(秒)	TAP群	98	0.142	0.2543	-0.10	0.008	0.067	0.167	1.62	-
(投与開始時)	プラセボ群	98	0.172	0.2750	-0.10	0.025	0.092	0.217	1.83	
	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群	98	0.428	0.0659	0.28	0.392	0.433	0.467	0.58	-
(秒)(投与開始時)	プラセボ群	98	0.434	0.0869	0.20	0.375	0.433	0.492	0.73	
	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群	98	0.240	0.1079	0.08	0.167	0.217	0.292	0.63	-
(投与開始時)	プラセボ群	98	0.251	0.1227	0.07	0.175	0.225	0.300	0.90	
	全体	196	0.246	0.1154	0.07	0.171	0.221	0.300	0.90	
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	
6-minute walk(m)	TAP群	100	323.2	141.90	0	211.5	341.5	427.0	643	-
(投与開始時)	プラセボ群	99	303.7	132.01	30	209.0	308.0	374.0	581	
	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：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.2-1

表 2.7.6.1-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）（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%)		
既往歴		なし	38(38.0%)	39(39.4%)	77(38.7%)	-	-
		あり	62(62.0%)	60(60.6%)	122(61.3%)		
合併症		なし	5(5.0%)	6(6.1%)	11(5.5%)	-	-
		あり	95(95.0%)	93(93.9%)	188(94.5%)		
	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%)	-	-
		あり	18(18.0%)	22(22.2%)	40(20.1%)		

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.2-2

2.7.6.1.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目（咽頭部バリウム残留率）

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及び変化量の平均値の両側 90%信頼区間を表 2.7.6.1-6 に示した。また、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 2.7.6.1-7 に示した。さらに、開封後の追加解析として実施した旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータが得られた被験者（TAP 群 98 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 2.7.6.1-8 に示した。

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、投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-1.01%（-2.69%～0.66%）、プラセボ群で 0.25%（-1.11%～1.61%）であった。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、有意な群間差はみられなかった（$p = 0.331$、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を対象とした解析では、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（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）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、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。

表 2.7.6.1-6　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上除く）で測定したデータ＞（FAS）

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：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-1

表 2.7.6.1-7　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜新 JASMITT 方式で測定したデータ＞(FAS)

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p値	2標本Wilcoxon検定p値
			下限値	上限値		下限値	上限値		
変化量*	TAP群	-1.55	-3.73	0.64	-3.21	-5.89	-0.52	0.049	0.044
	プラセボ群	1.66	0.08	3.24					

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-2

表 2.7.6.1-8　投与終了時の咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ＞（FAS）

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	両側90%信頼区間		2標本t検定	2標本Wilcoxon
			下限値	上限値	点推定値	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：総括報告書追補（5.3.5.1-2）表 5.1-1

（2）副次評価項目

1）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 2.7.6.1-9 に示した。

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（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）。

表 2.7.6.1-9　時点別の陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合（FAS）

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：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-5

2）入院時血清 CK

投与開始時と投与後の各時点（24 週後、48 週後及び投与終了時）の入院時血清 CK とその変化量の要約統計量及び変化量の平均値の両側 90%信頼区間を表 2.7.6.1-10 に示した。

入院時血清 CK の変化量の平均値（90%信頼区間）は投与終了時に 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）であった。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）であり、入院時血清 CK の減少量は TAP 群で大きかった（$p = 0.006$、2 標本 t 検定）。

表 2.7.6.1-10　時点別の入院時血清 CK（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：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-6

3）嚥下機能指標の評価（STD、DOOUES 及び喉頭挙上保持時間）

投与開始時と投与後の各時点（24 週後、48 週後及び投与終了時）の STD、DOOUES、及び喉頭挙上保持時間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 2.7.6.1-11、表 2.7.6.1-12 及び表 2.7.6.1-13 に示した。

STD 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 0.044 秒（0.001 秒～0.086 秒）、プラセボ群で-0.006 秒（-0.037 秒～0.026 秒）であった。群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は 0.049 秒（-0.003 秒～0.102 秒）であり、差はみられなかった（p = 0.124、2 標本 t 検定）。

DOOUES 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 0.028 秒（0.016 秒～0.040 秒）、プラセボ群で 0.024 秒（0.014 秒～0.035 秒）であった。群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は 0.004 秒（-0.012 秒～0.019 秒）であり、差はみられなかった（p = 0.683、2 標本 t 検定）。

喉頭挙上保持時間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-0.030 秒（-0.048 秒～-0.012 秒）、プラセボ群で-0.020 秒（-0.039 秒～-0.001 秒）であった。群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-0.010 秒（-0.036 秒～0.016 秒）であり、差はみられなかった（p = 0.517、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）の変化に群間差はみられなかった。

表 2.7.6.1-11　時点別の STD（FAS）

単位(秒)
＊ 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	98	0.142	0.2543	-0.10	0.008	0.067	0.167	1.62	0.099	0.184	
		24週後	97	0.157	0.3201	-0.62	0.033	0.083	0.183	2.61	0.103	0.211	
		48週後	96	0.187	0.2584	-0.07	0.046	0.108	0.217	1.66	0.144	0.231	
		終了時	98	0.185	0.2565	-0.07	0.042	0.108	0.208	1.66	0.142	0.228	
	変化量*	24週後	97	0.015	0.2968	-1.13	-0.042	0.017	0.067	2.00	-0.035	0.065	0.619
		48週後	96	0.044	0.2539	-0.98	-0.025	0.042	0.113	1.05	0.001	0.087	0.094
		終了時	98	0.044	0.2513	-0.98	-0.025	0.042	0.108	1.05	0.001	0.086	0.088
プラセボ群	測定値	開始時	98	0.172	0.2750	-0.10	0.025	0.092	0.217	1.83	0.125	0.218	
		24週後	97	0.169	0.3369	-0.11	0.008	0.075	0.200	1.94	0.112	0.225	
		48週後	96	0.149	0.2177	-0.09	0.017	0.092	0.246	1.41	0.112	0.186	
		終了時	98	0.166	0.2751	-0.09	0.017	0.100	0.250	1.84	0.120	0.212	
	変化量*	24週後	97	-0.004	0.3111	-0.98	-0.083	0.000	0.033	1.93	-0.057	0.048	0.887
		48週後	96	-0.006	0.1921	-0.56	-0.079	-0.008	0.071	0.82	-0.039	0.026	0.753
		終了時	98	-0.006	0.1902	-0.56	-0.075	-0.004	0.067	0.82	-0.037	0.026	0.774

単位(秒)
＊ 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	-0.030	-0.092	0.033	0.431
		24週後	-0.011	-0.089	0.067	0.813
		48週後	0.038	-0.019	0.095	0.268
		終了時	0.019	-0.043	0.082	0.611
	変化量*	24週後	0.020	-0.053	0.092	0.655
		48週後	0.050	-0.004	0.104	0.125
		終了時	0.049	-0.003	0.102	0.124

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-7

表 2.7.6.1-12　時点別の DOOUES（FAS）

単位(秒)
＊ 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	98	0.428	0.0659	0.28	0.392	0.433	0.467	0.58	0.417	0.439	
		24週後	97	0.445	0.0673	0.27	0.400	0.450	0.483	0.60	0.434	0.456	
		48週後	95	0.457	0.0788	0.22	0.408	0.458	0.508	0.67	0.444	0.471	
		終了時	98	0.456	0.0787	0.22	0.408	0.458	0.500	0.67	0.443	0.469	
	変化量*	24週後	97	0.016	0.0583	-0.13	-0.025	0.017	0.058	0.18	0.006	0.026	0.008
		48週後	95	0.029	0.0693	-0.18	-0.008	0.025	0.083	0.23	0.017	0.041	<0.001
		終了時	98	0.028	0.0691	-0.18	-0.017	0.025	0.083	0.23	0.016	0.040	<0.001
プラセボ群	測定値	開始時	98	0.434	0.0869	0.20	0.375	0.433	0.492	0.73	0.419	0.448	
		24週後	97	0.440	0.0892	0.24	0.392	0.442	0.483	0.68	0.425	0.455	
		48週後	96	0.458	0.0831	0.28	0.408	0.450	0.504	0.79	0.444	0.473	
		終了時	98	0.458	0.0825	0.28	0.408	0.450	0.500	0.79	0.444	0.472	
	変化量*	24週後	97	0.007	0.0655	-0.19	-0.025	0.008	0.042	0.17	-0.004	0.018	0.310
		48週後	96	0.024	0.0623	-0.13	-0.013	0.029	0.058	0.18	0.014	0.035	<0.001
		終了時	98	0.024	0.0618	-0.13	-0.008	0.029	0.058	0.18	0.014	0.035	<0.001

単位(秒)
＊ 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	-0.006	-0.024	0.012	0.584
		24週後	0.005	-0.014	0.024	0.671
		48週後	-0.001	-0.020	0.018	0.928
		終了時	-0.002	-0.021	0.017	0.847
	変化量*	24週後	0.009	-0.006	0.024	0.307
		48週後	0.005	-0.011	0.020	0.633
		終了時	0.004	-0.012	0.019	0.683

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-8

表 2.7.6.1-13　時点別の喉頭挙上保持時間（FAS）

単位(秒)
＊ 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	98	0.240	0.1079	0.08	0.167	0.217	0.292	0.63	0.222	0.258	
		24週後	97	0.244	0.1059	0.08	0.167	0.225	0.292	0.73	0.226	0.262	
		48週後	96	0.211	0.0936	0.07	0.142	0.192	0.254	0.48	0.195	0.226	
		終了時	98	0.210	0.0936	0.07	0.142	0.192	0.258	0.48	0.194	0.226	
	変化量*	24週後	97	0.003	0.1187	-0.37	-0.058	-0.008	0.050	0.62	-0.017	0.023	0.776
		48週後	96	-0.028	0.1072	-0.47	-0.075	-0.033	0.038	0.35	-0.046	-0.010	0.012
		終了時	98	-0.030	0.1072	-0.47	-0.075	-0.033	0.033	0.35	-0.048	-0.012	0.006
プラセボ群	測定値	開始時	98	0.251	0.1227	0.07	0.175	0.225	0.300	0.90	0.231	0.272	
		24週後	97	0.243	0.1041	0.10	0.175	0.225	0.275	0.64	0.225	0.260	
		48週後	96	0.229	0.1054	0.07	0.163	0.204	0.275	0.69	0.212	0.247	
		終了時	98	0.231	0.1095	0.07	0.158	0.204	0.275	0.69	0.213	0.250	
	変化量*	24週後	97	-0.008	0.1236	-0.76	-0.067	0.000	0.050	0.33	-0.028	0.013	0.548
		48週後	96	-0.023	0.1074	-0.55	-0.067	-0.025	0.033	0.36	-0.042	-0.005	0.035
		終了時	98	-0.020	0.1114	-0.55	-0.067	-0.025	0.033	0.36	-0.039	-0.001	0.081

単位(秒)
＊ 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	-0.011	-0.038	0.016	0.500
		24週後	0.001	-0.024	0.026	0.936
		48週後	-0.019	-0.043	0.005	0.190
		終了時	-0.021	-0.045	0.003	0.145
	変化量*	24週後	0.011	-0.018	0.040	0.528
		48週後	-0.004	-0.030	0.021	0.779
		終了時	-0.010	-0.036	0.016	0.517

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-9

4）運動機能指標の評価（日本版 ALSFRS-R、QMG Score 及び 6-minute walk）

投与開始時と投与後の各時点（24 週後、48 週後及び投与終了時）の日本版 ALSFRS-R 合計点及び QMG Score 合計点、並び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 6-minute walk、疲労（Borg Scale）及び脈拍とその変化量の要約統計量及び変化量の平均値の両側 90%信頼区間を表 2.7.6.1-14、表 2.7.6.1-15 及び表 2.7.6.1-16 に示した。

日本版 ALSFRS-R 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-0.4 点（-0.8 点～0.1 点）、プラセボ群で-0.1 点（-0.5 点～0.3 点）であった。投与終了時の群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-0.2 点（-0.8 点～0.4 点）であり、差はみられなかった（p = 0.537、2 標本 t 検定）。

QMG Score 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-0.1 点（-0.4 点～0.2 点）、プラセボ群で 0.2 点（-0.1 点～0.5 点）であった。投与終了時の群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は-0.3 点（-0.8 点～0.1 点）であり、差はみられなかった（p = 0.204、2 標本 t 検定）。

6-minute walk、疲労、検査終了時の脈拍及び検査前後の脈拍の変化量には群間差はみられなかった。検査開始時の脈拍に群間差がみられたが、臨床上意味のある差とは考えられなかった。

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。

表 2.7.6.1-14　時点別の日本版 ALSFRS-R 合計点（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：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-10

表 2.7.6.1-15　時点別の QMG Score 合計点（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：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-11

表 2.7.6.1-16　投与終了時の 6-minute walk、及び疲労（Borg Scale）・脈拍（FAS）

＊ 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

項目	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
6-minute walk (m)	投与開始時	TAP群	100	323.2	141.90	0	211.5	341.5	427.0	643
		プラセボ群	99	303.7	132.01	30	209.0	308.0	374.0	581
	投与終了時	TAP群	100	298.9	144.56	0	174.5	304.5	390.0	607
		プラセボ群	99	289.7	139.07	24	199.0	294.0	358.0	600
	変化量*	TAP群	100	-24.2	48.82	-182	-53.5	-17.5	1.0	91
		プラセボ群	99	-14.0	46.76	-175	-34.0	-15.0	14.0	90
疲労(Borg Scale) (検査開始時)	投与開始時	TAP群	100	0.83	1.160	0.0	0.00	0.00	1.50	4.0
		プラセボ群	99	0.92	1.260	0.0	0.00	0.00	2.00	4.0
	投与終了時	TAP群	100	1.50	1.770	0.0	0.00	0.50	3.00	7.0
		プラセボ群	99	1.43	1.762	0.0	0.00	0.50	3.00	7.0
	変化量*	TAP群	100	0.67	1.785	-4.0	0.00	0.00	2.00	6.5
		プラセボ群	99	0.51	1.621	-3.0	0.00	0.00	1.00	7.0
疲労(Borg Scale) (検査終了時)	投与開始時	TAP群	100	3.81	1.897	0.0	2.00	4.00	5.00	10.0
		プラセボ群	99	4.10	2.170	0.0	3.00	4.00	5.00	8.0
	投与終了時	TAP群	100	4.49	2.193	0.5	3.00	5.00	6.00	10.0
		プラセボ群	99	4.79	2.281	0.0	3.00	5.00	7.00	10.0
	変化量*	TAP群	100	0.69	1.993	-4.0	0.00	1.00	2.00	5.0
		プラセボ群	99	0.69	1.904	-3.0	-1.00	0.00	2.00	6.0
疲労(Borg Scale) (検査前後の変化量)	投与開始時	TAP群	100	2.98	1.960	-1.0	1.75	3.00	4.00	10.0
		プラセボ群	99	3.18	2.062	0.0	2.00	3.00	4.50	8.0
	投与終了時	TAP群	100	2.99	2.072	0.0	1.25	3.00	4.00	10.0
		プラセボ群	99	3.35	2.071	-1.0	2.00	3.00	5.00	10.0
	変化量*	TAP群	100	0.02	2.206	-6.5	-1.00	0.00	1.00	6.5
		プラセボ群	99	0.18	2.041	-5.0	-1.50	0.00	1.50	5.0
脈拍 (検査開始時) (拍/分)	投与開始時	TAP群	100	75.5	10.73	54	68.0	74.5	83.0	104
		プラセボ群	99	77.8	12.06	51	70.0	76.0	84.0	116
	投与終了時	TAP群	100	77.2	10.71	51	70.0	76.0	84.0	107
		プラセボ群	99	75.1	12.23	52	66.0	72.0	83.0	112
	変化量*	TAP群	100	1.7	8.45	-16	-4.0	2.0	5.5	29
		プラセボ群	99	-2.7	11.10	-32	-9.0	-3.0	4.0	33
脈拍 (検査終了時) (拍/分)	投与開始時	TAP群	100	91.5	16.75	58	80.0	91.5	100.0	128
		プラセボ群	98	93.3	18.33	59	81.0	92.0	104.0	140
	投与終了時	TAP群	100	92.9	16.94	63	80.0	91.5	102.0	140
		プラセボ群	98	93.2	18.53	59	80.0	91.0	105.0	140
	変化量*	TAP群	100	1.4	17.68	-42	-8.0	0.0	11.5	60
		プラセボ群	98	-0.1	16.81	-62	-10.0	0.0	8.0	42
脈拍 (検査前後の変化量) (拍/分)	投与開始時	TAP群	100	16.0	12.55	-13	8.0	13.5	24.0	62
		プラセボ群	98	15.8	14.31	-13	6.0	13.5	25.0	53
	投与終了時	TAP群	100	15.7	14.69	-12	5.5	12.5	22.5	75
		プラセボ群	98	18.4	14.71	-7	6.0	17.5	28.0	61
	変化量*	TAP群	100	-0.3	16.25	-41	-10.0	-1.0	7.0	67
		プラセボ群	98	2.5	14.21	-51	-4.0	2.0	9.0	47

＊ 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

項目		投与群	平均値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	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
6-minute walk (m)	変化量*	TAP群	-24.2	-32.3	-16.1	-10.2	-21.4	1.0	0.132
		プラセボ群	-14.0	-21.8	-6.2				
疲労 (検査開始時)	変化量*	TAP群	0.67	0.37	0.97	0.16	-0.24	0.56	0.509
		プラセボ群	0.51	0.24	0.78				
疲労 (検査終了時)	変化量*	TAP群	0.69	0.35	1.02	0.00	-0.46	0.45	0.994
		プラセボ群	0.69	0.37	1.00				
疲労(検査前後の変化量)	変化量*	TAP群	0.02	-0.35	0.38	-0.16	-0.66	0.34	0.591
		プラセボ群	0.18	-0.16	0.52				
脈拍(検査開始時)(拍/分)	変化量*	TAP群	1.7	0.3	3.1	4.4	2.1	6.7	0.002
		プラセボ群	-2.7	-4.6	-0.9				
脈拍(検査終了時)(拍/分)	変化量*	TAP群	1.4	-1.6	4.3	1.5	-2.6	5.5	0.546
		プラセボ群	-0.1	-2.9	2.7				
脈拍(検査前後の変化量)(拍/分)	変化量*	TAP群	-0.3	-3.0	2.4	-2.8	-6.4	0.8	0.195
		プラセボ群	2.5	0.2	4.9				

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-12

5）QOL の評価（日本語版 ALSAQ-5）

投与開始時と投与後の各時点（24 週後、48 週後及び投与終了時）の日本語版 ALSAQ-5 合計点とその変化量の要約統計量及び変化量の平均値の両側 90%信頼区間を表 2.7.6.1-17 に示した。

日本語版 ALSAQ-5 合計点の投与終了時における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で 1.0 点（0.5 点～1.5 点）、プラセボ群で 0.1 点（-0.3 点～0.6 点）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は 0.9 点（0.2 点～1.5 点）であった。日本語版 ALSAQ-5 合計点の投与終了時における投与開始時からの増加量の幅は TAP 群でより大きかった（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 2.7.6.1-17　時点別の日本語版 ALSAQ-5 合計点（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：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-13

（3）部分集団の検討

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）〔旧 JASMITT 方式（50%以上含む）では 7.5%以下・7.5%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。

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 群の減少量の方がプラセボ群より大きい傾向がみられた。

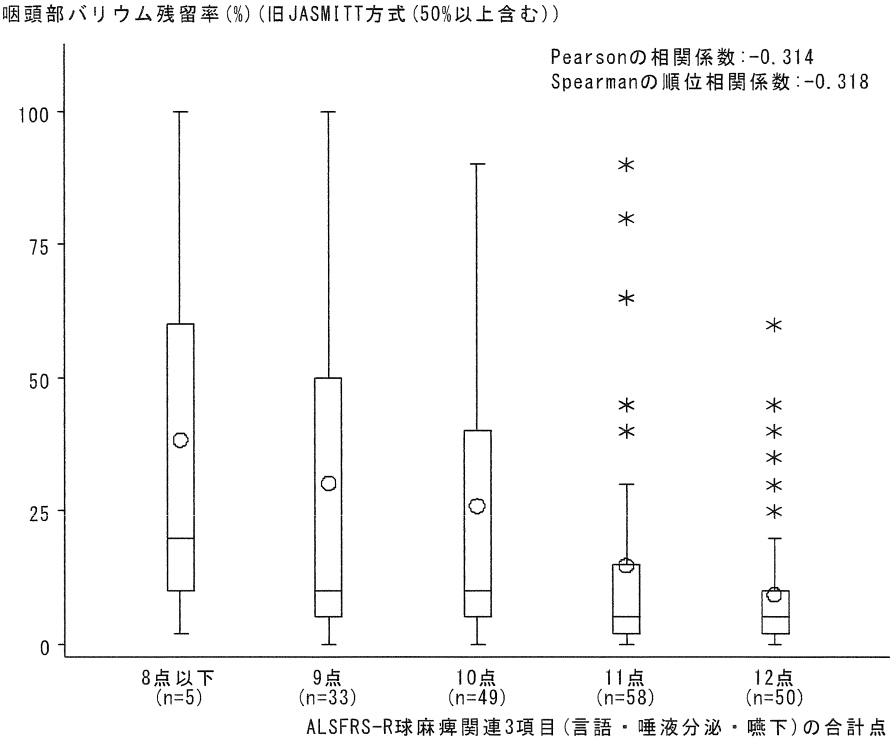
（4）咽頭部バリウム残留率と日本版 ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目との関係性

咽頭部バリウム残留率の各評価方法〔旧 JASMITT 方式（50%以上除く）、旧 JASMITT 方式（50%以上含む）〕の適切性を推定するために、各評価方法による初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率と日本版 ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目（言語・唾液分泌・嚥下）との関係性を検討した。

投与開始時における咽頭部バリウム残留率について日本版 ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目（言語・唾液分泌・嚥下）の合計点別（分類：8 点以下、9 点、10 点、11 点、12 点）の箱ひげ図を図 2.7.6.1-2 に示した。

その結果、日本版 ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目の合計点が低いほど咽頭部バリウム残留率が高い傾向がみられた。

旧 JASMITT 方式（50%以上含む）における Pearson の相関係数及び Spearman の順位相関係数は、それぞれ-0.314 及び-0.318 であり、旧 JASMITT 方式（50%以上除く）（相関係数はそれぞれ-0.071 及び-0.169）と比べ高い関連がみられた。



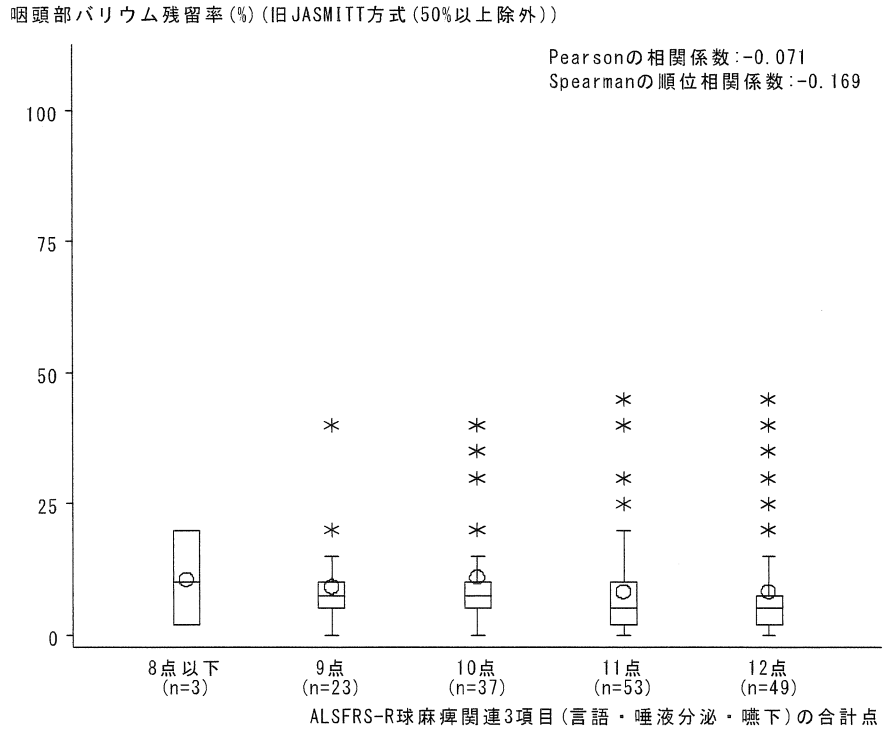


図 2.7.6.1-2　咽頭部バリウム残留率と日本版 ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目との関係性〔旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ及び旧 JASMITT 方式（50%以上除く）で測定したデータ〕（FAS）

Source：総括報告書追補（5.3.5.1-2）図 5.4-1

2.7.6.1.2.4 その他の評価項目

（1）血清テストステロン

時点別の血清テストステロン濃度を表 2.7.6.1-18 に、濃度推移を図 2.7.6.1-3 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、投与開始時に 7.672 ± 2.5718 ng/mL であり、12 週後（6.018 ± 2.0841 ng/mL）及び 36 週後（6.149 ± 2.0642 ng/mL）に一時的に低下したが、48 週後（7.623 ± 2.6867 ng/mL）には投与開始時と同様の濃度であった。

表 2.7.6.1-18　時点別の血清テストステロン濃度（FAS）

単位(ng/ml)
＊ 投与開始時からの変化量
定量限界未満の値を0として扱った
投与後の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

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Wilcoxon検定p値
TAP群	測定値	開始時	100	7.843	2.9627	3.05	5.855	7.485	9.440	20.80	7.351	8.335	
		12週後	100	0.285	0.1579	0.00	0.180	0.240	0.365	0.91	0.258	0.311	
		24週後	100	0.380	0.9116	0.00	0.180	0.270	0.375	9.28	0.229	0.532	
		36週後	99	0.348	0.7257	0.00	0.150	0.240	0.320	6.78	0.227	0.469	
		48週後	98	0.514	1.2653	0.00	0.180	0.270	0.390	8.83	0.301	0.726	
	変化量*	12週後	100	-7.558	2.9730	-20.65	-9.215	-7.235	-5.685	-2.77	-8.052	-7.065	<0.001
		24週後	100	-7.463	3.1301	-20.62	-9.130	-7.290	-5.490	2.09	-7.982	-6.943	<0.001
		36週後	99	-7.497	3.0808	-20.70	-9.170	-7.050	-5.320	-0.41	-8.011	-6.983	<0.001
		48週後	98	-7.282	3.1184	-20.64	-8.860	-6.845	-5.200	1.64	-7.805	-6.758	<0.001
プラセボ群	測定値	開始時	99	7.672	2.5718	2.66	5.890	7.700	8.880	14.00	7.243	8.101	
		12週後	99	6.018	2.0841	1.86	4.330	6.000	7.320	11.30	5.670	6.366	
		24週後	99	7.699	2.6837	2.71	5.740	7.520	9.560	14.60	7.251	8.147	
		36週後	98	6.149	2.0642	1.96	4.650	6.015	7.230	11.40	5.803	6.495	
		48週後	98	7.623	2.6867	1.02	5.530	7.120	9.570	13.50	7.172	8.073	
	変化量*	12週後	99	-1.654	1.3820	-5.67	-2.340	-1.550	-0.740	1.56	-1.885	-1.423	<0.001
		24週後	99	0.027	1.2247	-3.60	-0.720	0.000	0.820	2.72	-0.178	0.231	0.650
		36週後	98	-1.517	1.6047	-4.99	-2.860	-1.470	-0.350	2.64	-1.786	-1.248	<0.001
		48週後	98	-0.043	1.2965	-4.84	-0.760	0.000	0.900	2.66	-0.261	0.174	0.976

単位(ng/ml)
＊ 投与開始時からの変化量
定量限界未満の値を0として扱った
投与後の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

	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
群間差	測定値	開始時	0.171	-0.479	0.821
		12週後	-5.734	-6.079	-5.388
		24週後	-7.319	-7.787	-6.850
		36週後	-5.801	-6.165	-5.437
		48週後	-7.109	-7.605	-6.613
	変化量*	12週後	-5.904	-6.448	-5.360
		24週後	-7.489	-8.047	-6.931
		36週後	-5.980	-6.559	-5.401
		48週後	-7.238	-7.802	-6.674

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-14

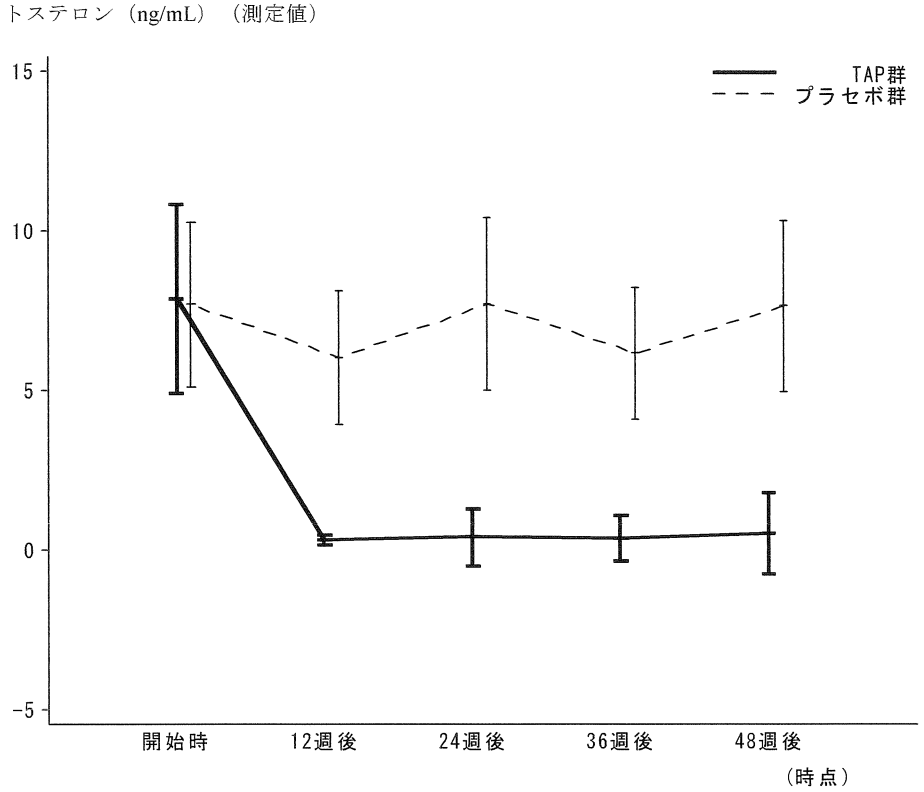


図 2.7.6.1-3　血清テストステロン濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）図 14.2-40

（2）TAP-144 未変化体濃度、TAP-144（代謝物 M-I を含む）濃度

TAP 群の 32 例で、血中 TAP-144 未変化体濃度及び TAP-144（代謝物 M-I を含む）濃度を測定した。時点別の濃度をそれぞれ表 2.7.6.1-19（TAP-144 未変化体濃度）及び表 2.7.6.1-20（代謝物 M-I を含む TAP-144 濃度）に示した。また、各濃度の推移を図 2.7.6.1-4（TAP-144 未変化体濃度）及び図 2.7.6.1-5（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、被験者ごとで大きな違いはなかった。

表 2.7.6.1-19　時点別の TAP-144 未変化体濃度（FAS）

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：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-15

表 2.7.6.1-20　時点別の TAP-144（代謝物 M-I を含む）濃度（FAS）

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：総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-16

<TAP 群>
TAP-144 未変化体濃度（ng/mL）

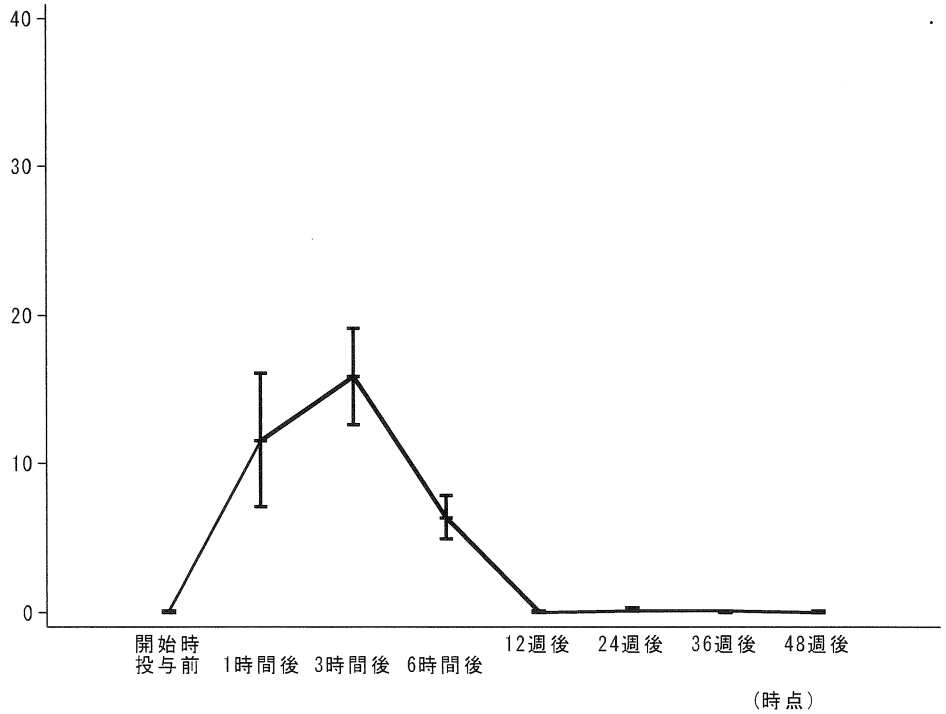


図 2.7.6.1-4　TAP-144 未変化体の濃度推移（平均値・標準偏差）

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）図 14.2-43

<TAP 群>
TAP-144（代謝物 M-I を含む）濃度（ng/mL）

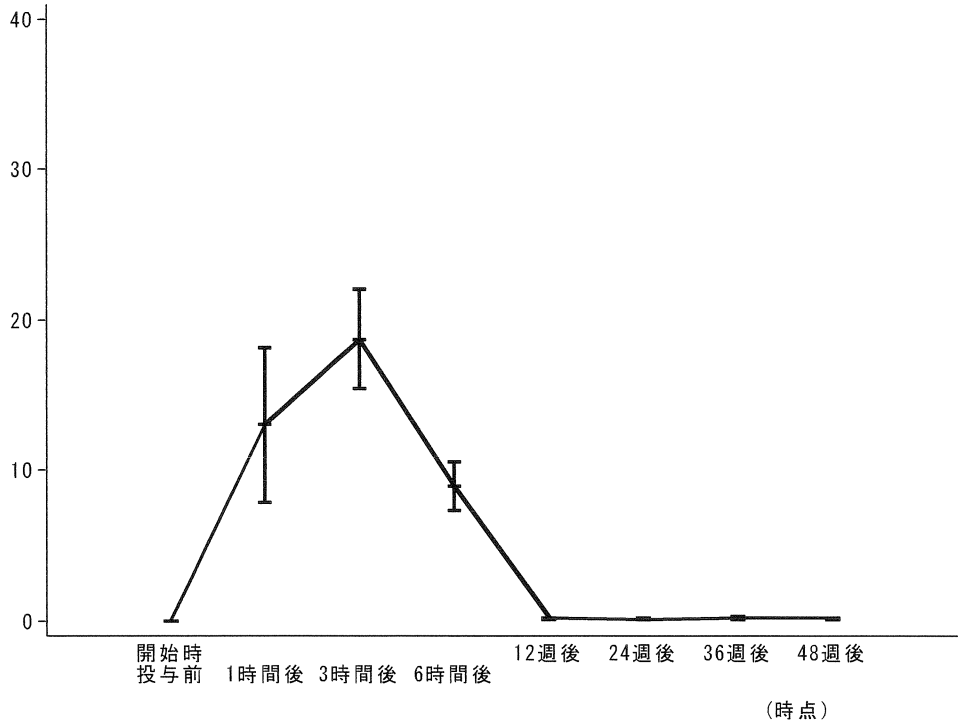


図 2.7.6.1-5　TAP-144（代謝物 M-I を含む）の濃度推移（平均値・標準偏差）

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）図 14.2-44

2.7.6.1.2.5 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

安全性データの解析対象集団での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.1-21 に示した。

安全性データの解析対象集団（TAP 群 100 例、プラセボ群 99 例）での治験薬投与回数は、TAP 群及びプラセボ群の各 1 例で 2 回であった他はすべて 4 回であった。

表 2.7.6.1-21　治験薬の曝露状況（分類データ）（安全性データの解析対象集団）

項目	分類	TAP群	プラセボ群
例数		100	99
治験薬投与回数	0回	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）
	1回	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）
	2回	1（ 1.0%）	1（ 1.0%）
	3回	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）
	4回	99（ 99.0%）	98（ 99.0%）

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.3-2

（2）有害事象

1）有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-22 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-23 に示した。

有害事象はTAP群では76例に380件発現し、発現頻度（90%信頼区間）は76.0%（67.9%～82.9%）であった。プラセボ群では77例に273件発現し、発現頻度（90%信頼区間）は77.8%（69.8%～84.5%）であった。有害事象の発現頻度に明らかな群間差は認められなかった（p＝0.766、χ^2検定）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はTAP群では57例に203件発現し、発現頻度（90%信頼区間）は57.0%（48.3%～65.4%）であった。プラセボ群では54例に122件発現し、発現頻度（90%信頼区間）は54.5%（45.8%～63.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度に明らかな群間差は認められなかった（p＝0.727、χ^2検定）。

表 2.7.6.1-22　有害事象の発現状況（安全性データの解析対象集団）

投与群	例数	発現例数	発現率	両側90%信頼区間		発現件数	発現率	両側90%信頼区間		χ^2検定
			(%)	下限値	上限値		の差	下限値	上限値	p値
TAP群	100	76	76.0	67.9	82.9	380	-1.8	-11.6	8.0	0.766
プラセボ群	99	77	77.8	69.8	84.5	273				

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2-3

表 2.7.6.1-23　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現状況（安全性データの解析対象集団）

投与群	例数	発現例数	発現率	両側90%信頼区間		発現件数	発現率	両側90%信頼区間		χ^2検定
			(%)	下限値	上限値		の差	下限値	上限値	p値
TAP群	100	57	57.0	48.3	65.4	203	2.5	-9.1	14.0	0.727
プラセボ群	99	54	54.5	45.8	63.1	122				

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2-4

2）有害事象の発現頻度

有害事象の発現頻度（SOC別、PT別）及び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をそれぞれ表2.7.6.1-24及び表2.7.6.1-25に示した。

主な有害事象（いずれかの群で発現頻度5%以上）とその発現頻度は、鼻咽頭炎（TAP群36.0%、プラセボ群32.3%、以下同順）、挫傷（13.0%、4.0%）、便秘（10.0%、5.1%）、ほてり（10.0%、2.0%）、背部痛（8.0%、10.1%）、関節痛（8.0%、3.0%）、注射部位硬結（7.0%、5.1%）、頭痛（7.0%、3.0%）、肝機能異常（6.0%、3.0%）、咽頭炎（5.0%、3.0%）、筋痛（5.0%、3.0%）、血中トリグリセリド増加（5.0%、2.0%）、浮動性めまい（5.0%、1.0%）、上気道の炎症（4.0%、6.1%）、胃炎（4.0%、5.1%）、及び処置後出血（3.0%、6.1%）であった。

主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で発現頻度5%以上）とその発現頻度は、ほてり（10.0%、2.0%）、注射部位硬結（7.0%、5.1%）、関節痛（7.0%、2.0%）、頭痛（7.0%、2.0%）、肝機能異常（6.0%、3.0%）、背部痛（5.0%、6.1%）、便秘（5.0%、5.1%）、及び血中トリグリセリド増加（5.0%、2.0%）であった。

発現頻度が高かった鼻咽頭炎及び挫傷はほとんどの被験者で治験薬との因果関係が否定された。ほてり、関節痛、頭痛、肝機能異常及び血中トリグリセリド増加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はプラセボ群で5%未満であったのに対し、TAP群ではいずれも5%以上であった。

TAP 群で発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも SBMA 患者、前立腺癌患者又は閉経前乳癌患者への TAP-144-SR(3M)の投与により発現することが知られている事象であった。

この他、SBMA 患者又は前立腺癌患者への TAP-144-SR(3M)投与により発現することが知られているリビドー減退又は勃起障害に関連する以下の有害事象:リビドー減退、勃起不全、性機能不全、男性性機能不全が、TAP 群ではそれぞれ 4 例、4 例、2 例、1 例に発現し、プラセボ群では勃起不全が 1 例のみに発現した。これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.1-24　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

例数	TAP群 100			プラセボ群 99		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
感染症および寄生虫症	43	43.0	71	39	39.4	62
気管支炎	2	2.0	2	2	2.0	4
毛包炎	1	1.0	1	1	1.0	1
胃腸炎	0	0.0	0	1	1.0	1
帯状疱疹	1	1.0	1	0	0.0	0
麦粒腫	1	1.0	1	0	0.0	0
インフルエンザ	0	0.0	0	2	2.0	2
鼻咽頭炎	36	36.0	55	32	32.3	41
中耳炎	0	0.0	0	2	2.0	2
咽頭炎	5	5.0	5	3	3.0	4
肺炎	0	0.0	0	1	1.0	1
副鼻腔炎	1	1.0	1	1	1.0	1
皮下組織膿瘍	1	1.0	1	1	1.0	1
股部白癬	0	0.0	0	1	1.0	1
足部白癬	1	1.0	1	0	0.0	0
扁桃炎	1	1.0	1	0	0.0	0
感染性表皮嚢胞	1	1.0	1	1	1.0	1
化膿	1	1.0	1	2	2.0	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1.0	1	1	1.0	1
新生物	1	1.0	1	0	0.0	0
消化器新生物	0	0.0	0	1	1.0	1
血液およびリンパ系障害	4	4.0	4	2	2.0	2
貧血	4	4.0	4	2	2.0	2
免疫系障害	0	0.0	0	1	1.0	1
季節性アレルギー	0	0.0	0	1	1.0	1
代謝および栄養障害	9	9.0	9	6	6.1	6
糖尿病	4	4.0	4	3	3.0	3
高コレステロール血症	1	1.0	1	0	0.0	0
高トリグリセリド血症	1	1.0	1	0	0.0	0
高脂血症	3	3.0	3	3	3.0	3
精神障害	9	9.0	10	1	1.0	1
不安	1	1.0	1	0	0.0	0
不眠症	4	4.0	4	1	1.0	1
リビドー減退	4	4.0	4	0	0.0	0
不安障害	1	1.0	1	0	0.0	0
神経系障害	11	11.0	20	9	9.1	10
頚腕症候群	1	1.0	1	1	1.0	1
浮動性めまい	5	5.0	7	1	1.0	1
頭痛	7	7.0	8	3	3.0	3
感覚鈍麻	1	1.0	1	2	2.0	2
ミオクローヌス	1	1.0	1	0	0.0	0
緊張性頭痛	1	1.0	1	1	1.0	1
振戦	0	0.0	0	1	1.0	1
尺骨神経麻痺	1	1.0	1	0	0.0	0
後頭神経痛	0	0.0	0	1	1.0	1
眼障害	2	2.0	2	3	3.0	4
白内障	0	0.0	0	1	1.0	1
結膜炎	1	1.0	1	0	0.0	0
眼乾燥	0	0.0	0	1	1.0	1
霧視	0	0.0	0	1	1.0	1
硝子体浮遊物	0	0.0	0	1	1.0	1
結膜充血	1	1.0	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	2	2.0	2	3	3.0	3
難聴	0	0.0	0	1	1.0	1
回転性めまい	1	1.0	1	0	0.0	0
頭位性回転性めまい	0	0.0	0	1	1.0	1
耳不快感	1	1.0	1	1	1.0	1
血管障害	11	11.0	11	5	5.1	6
高血圧	1	1.0	1	3	3.0	3
ほてり	10	10.0	10	2	2.0	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	11.0	17	11	11.1	18
喘息	1	1.0	1	0	0.0	0
咳嗽	1	1.0	1	0	0.0	0
発声障害	1	1.0	1	0	0.0	0
呼吸困難	1	1.0	1	2	2.0	2
鼻出血	1	1.0	1	1	1.0	3
過換気	1	1.0	1	0	0.0	0
咽喉頭疼痛	0	0.0	0	1	1.0	1
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	2	2.0	2
鼻漏	1	1.0	1	0	0.0	0
上気道の炎症	4	4.0	5	6	6.1	6
鼻痛	1	1.0	1	0	0.0	0
痰貯留	2	2.0	3	2	2.0	3
咽喉頭不快感	1	1.0	1	1	1.0	1

表 2.7.6.1-24　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

例数	TAP群 100			プラセボ群 99		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
胃腸障害	20	20.0	36	28	28.3	42
腹痛	1	1.0	3	3	3.0	4
結腸ポリープ	0	0.0	0	1	1.0	1
便秘	10	10.0	11	5	5.1	6
齲歯	3	3.0	3	4	4.0	5
下痢	4	4.0	5	4	4.0	4
腸炎	1	1.0	1	0	0.0	0
変色便	0	0.0	0	1	1.0	1
食中毒	1	1.0	1	0	0.0	0
胃ポリープ	1	1.0	1	0	0.0	0
胃炎	4	4.0	4	5	5.1	5
萎縮性胃炎	0	0.0	0	1	1.0	1
歯肉痛	0	0.0	0	1	1.0	1
歯肉炎	1	1.0	1	0	0.0	0
痔核	2	2.0	2	1	1.0	1
悪心	0	0.0	0	2	2.0	4
消化性潰瘍	0	0.0	0	1	1.0	1
歯周炎	0	0.0	0	2	2.0	2
胃不快感	0	0.0	0	2	2.0	2
口内炎	3	3.0	3	1	1.0	1
歯の脱落	1	1.0	1	0	0.0	0
歯痛	0	0.0	0	1	1.0	1
嘔吐	0	0.0	0	1	1.0	1
十二指腸瘢痕	0	0.0	0	1	1.0	1
肝胆道系障害	8	8.0	9	4	4.0	4
胆石症	1	1.0	1	0	0.0	0
肝機能異常	6	6.0	6	3	3.0	3
脂肪肝	2	2.0	2	0	0.0	0
肝障害	0	0.0	0	1	1.0	1
皮膚および皮下組織障害	17	17.0	23	10	10.1	18
ざ瘡	0	0.0	0	2	2.0	4
皮膚炎	1	1.0	1	0	0.0	0
接触性皮膚炎	2	2.0	2	3	3.0	4
湿疹	4	4.0	5	2	2.0	3
皮脂欠乏性湿疹	1	1.0	1	0	0.0	0
皮下出血	0	0.0	0	1	1.0	1
紅色汗疹	1	1.0	1	0	0.0	0
多汗症	2	2.0	2	0	0.0	0
過角化	0	0.0	0	1	1.0	1
嵌入爪	1	1.0	1	0	0.0	0
神経皮膚炎	1	1.0	1	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	1	1.0	1
発疹	3	3.0	4	1	1.0	1
脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	2	2.0	3
皮膚剥脱	1	1.0	1	0	0.0	0
蕁麻疹	3	3.0	3	0	0.0	0
皮膚硬結	1	1.0	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	29	29.0	44	19	19.2	24
関節痛	8	8.0	10	3	3.0	3
背部痛	8	8.0	10	10	10.1	11
筋痙縮	1	1.0	1	0	0.0	0
筋力低下	1	1.0	1	0	0.0	0
筋骨格痛	2	2.0	3	1	1.0	1
筋痛	5	5.0	5	3	3.0	3
骨粗鬆症	2	2.0	2	1	1.0	1
四肢痛	1	1.0	1	2	2.0	2
関節周囲炎	2	2.0	2	0	0.0	0
関節リウマチ	1	1.0	1	0	0.0	0
変形性脊椎炎	2	2.0	2	1	1.0	1
腱鞘炎	2	2.0	2	1	1.0	1
弾発指	1	1.0	2	0	0.0	0
筋肉疲労	1	1.0	1	0	0.0	0
椎間板突出	1	1.0	1	0	0.0	0
椎間板変性症	0	0.0	0	1	1.0	1
腎および尿路障害	5	5.0	5	5	5.1	5
尿路結石	1	1.0	1	0	0.0	0
排尿困難	1	1.0	1	0	0.0	0
神経因性膀胱	0	0.0	0	2	2.0	2
夜間頻尿	1	1.0	1	0	0.0	0
頻尿	2	2.0	2	2	2.0	2
残尿	0	0.0	0	1	1.0	1

表 2.7.6.1-24　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

例数	TAP群 100			プラセボ群 99		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
生殖系および乳房障害	8	8.0	8	3	3.0	3
乳房痛	0	0.0	0	1	1.0	1
性機能不全	2	2.0	2	0	0.0	0
陰嚢腫瘤	0	0.0	0	1	1.0	1
陰嚢紅斑	1	1.0	1	0	0.0	0
男性性機能不全	1	1.0	1	0	0.0	0
勃起不全	4	4.0	4	1	1.0	1
全身障害および投与局所様態	24	24.0	45	13	13.1	19
胸部不快感	0	0.0	0	1	1.0	1
胸痛	1	1.0	1	0	0.0	0
顔面痛	0	0.0	0	1	1.0	1
疲労	3	3.0	3	0	0.0	0
異常感	1	1.0	1	2	2.0	2
熱感	1	1.0	1	0	0.0	0
注射部位内出血	0	0.0	0	1	1.0	1
注射部位紅斑	4	4.0	5	2	2.0	2
注射部位硬結	7	7.0	11	5	5.1	8
注射部位疼痛	2	2.0	3	1	1.0	1
注射部位反応	4	4.0	5	1	1.0	1
倦怠感	1	1.0	1	0	0.0	0
浮腫	1	1.0	1	0	0.0	0
末梢性浮腫	1	1.0	1	0	0.0	0
疼痛	1	1.0	1	0	0.0	0
末梢冷感	3	3.0	3	0	0.0	0
発熱	0	0.0	0	2	2.0	2
注射部位腫脹	2	2.0	3	0	0.0	0
硬結	3	3.0	5	0	0.0	0
臨床検査	18	18.0	20	12	12.1	14
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	1.0	1	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	1.0	1
血中アルブミン減少	0	0.0	0	1	1.0	1
血圧低下	0	0.0	0	1	1.0	1
血圧上昇	0	0.0	0	1	1.0	1
血中トリグリセリド増加	5	5.0	5	2	2.0	2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	1.0	1
尿中血陽性	1	1.0	1	2	2.0	2
プロトロンビン時間延長	1	1.0	1	0	0.0	0
体重減少	1	1.0	1	1	1.0	1
体重増加	4	4.0	4	2	2.0	2
白血球数減少	1	1.0	1	0	0.0	0
白血球数増加	1	1.0	1	0	0.0	0
血中リン増加	4	4.0	4	0	0.0	0
血小板数増加	1	1.0	1	0	0.0	0
肝酵素上昇	0	0.0	0	1	1.0	1
便潜血	0	0.0	0	1	1.0	1
傷害、中毒および処置合併症	20	20.0	42	22	22.2	29
節足動物刺傷	1	1.0	5	2	2.0	2
医療機器破損	3	3.0	3	1	1.0	1
足骨折	2	2.0	2	1	1.0	1
損傷	0	0.0	0	1	1.0	1
関節脱臼	1	1.0	1	1	1.0	1
関節捻挫	1	1.0	4	4	4.0	4
靱帯捻挫	1	1.0	1	0	0.0	0
歯肉損傷	1	1.0	1	0	0.0	0
擦過傷	3	3.0	4	0	0.0	0
挫傷	13	13.0	16	4	4.0	6
処置後出血	3	3.0	3	6	6.1	6
創傷	0	0.0	0	1	1.0	1
熱傷	0	0.0	0	1	1.0	1
皮膚裂傷	1	1.0	1	2	2.0	3
骨盤骨折	0	0.0	0	1	1.0	1
処置による疼痛	1	1.0	1	1	1.0	1
外科および内科処置	0	0.0	0	1	1.0	1
抜歯	0	0.0	0	1	1.0	1
社会環境	1	1.0	1	0	0.0	0
男性更年期	1	1.0	1	0	0.0	0

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.3.1-1