表 2.7.6.1-25　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（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	5	5.0	8	4	4.0	4
気管支炎	1	1.0	1	1	1.0	1
麦粒腫	1	1.0	1	0	0.0	0
鼻咽頭炎	2	2.0	5	0	0.0	0
肺炎	0	0.0	0	1	1.0	1
副鼻腔炎	0	0.0	0	1	1.0	1
皮下組織膿瘍	0	0.0	0	1	1.0	1
感染性表皮嚢胞	1	1.0	1	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）	0	0.0	0	1	1.0	1
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
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	7	7.0	8	1	1.0	1
不安	1	1.0	1	0	0.0	0
不眠症	2	2.0	2	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	10	10.0	17	6	6.1	7
頚腕症候群	0	0.0	0	1	1.0	1
浮動性めまい	4	4.0	6	0	0.0	0
頭痛	7	7.0	7	2	2.0	2
感覚鈍麻	1	1.0	1	1	1.0	1
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	0	0.0	0	2	2.0	2
白内障	0	0.0	0	1	1.0	1
霧視	0	0.0	0	1	1.0	1
耳および迷路障害	0	0.0	0	2	2.0	2
難聴	0	0.0	0	1	1.0	1
耳不快感	0	0.0	0	1	1.0	1
血管障害	11	11.0	11	4	4.0	5
高血圧	1	1.0	1	2	2.0	2
ほてり	10	10.0	10	2	2.0	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4.0	7	4	4.0	4
喘息	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	1	1.0	1
鼻出血	1	1.0	1	0	0.0	0
上気道の炎症	0	0.0	0	1	1.0	1
鼻痛	1	1.0	1	0	0.0	0
痰貯留	1	1.0	1	1	1.0	1
咽喉頭不快感	1	1.0	1	1	1.0	1
胃腸障害	8	8.0	10	16	16.2	25
腹痛	0	0.0	0	2	2.0	3
便秘	5	5.0	6	5	5.1	6
下痢	1	1.0	1	2	2.0	2
変色便	0	0.0	0	1	1.0	1
胃炎	3	3.0	3	3	3.0	3
萎縮性胃炎	0	0.0	0	1	1.0	1
痔核	0	0.0	0	1	1.0	1
悪心	0	0.0	0	2	2.0	3
消化性潰瘍	0	0.0	0	1	1.0	1
胃不快感	0	0.0	0	1	1.0	1
口内炎	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

表 2.7.6.1-25　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（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
皮膚および皮下組織障害	10	10.0	10	3	3.0	3
ざ瘡	0	0.0	0	1	1.0	1
湿疹	4	4.0	4	1	1.0	1
多汗症	2	2.0	2	0	0.0	0
神経皮膚炎	1	1.0	1	0	0.0	0
発疹	1	1.0	1	0	0.0	0
脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	1	1.0	1
蕁麻疹	1	1.0	1	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	20	20.0	32	12	12.1	16
関節痛	7	7.0	9	2	2.0	2
背部痛	5	5.0	7	6	6.1	7
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	1	1.0	1	1	1.0	1
筋痛	4	4.0	4	3	3.0	3
骨粗鬆症	2	2.0	2	0	0.0	0
四肢痛	1	1.0	1	1	1.0	1
関節周囲炎	1	1.0	1	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	1	1.0	1	1	1.0	1
筋肉疲労	1	1.0	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	3	3.0	3	5	5.1	5
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
頻尿	2	2.0	2	2	2.0	2
残尿	0	0.0	0	1	1.0	1
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	17
胸部不快感	0	0.0	0	1	1.0	1
胸痛	1	1.0	1	0	0.0	0
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	1	1.0	1
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	16	16.0	18	9	9.1	11
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	1	1.0	1
プロトロンビン時間延長	1	1.0	1	0	0.0	0
体重減少	0	0.0	0	1	1.0	1
体重増加	3	3.0	3	1	1.0	1
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

表 2.7.6.1-25　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（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
傷害、中毒および処置合併症	3	3.0	3	4	4.0	4
足骨折	0	0.0	0	1	1.0	1
損傷	0	0.0	0	1	1.0	1
関節脱臼	1	1.0	1	0	0.0	0
挫傷	1	1.0	1	0	0.0	0
処置後出血	1	1.0	1	1	1.0	1
骨盤骨折	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 14.3.1-2

3）程度別の有害事象の発現頻度

高度の有害事象は、TAP 群の 1 例に発現した勃起不全のみであった。高度の勃起不全は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は未回復であった。

TAP 群で発現頻度が高かった（発現頻度 5%以上）治験薬との因果関係が否定できない有害事象の多くは軽度であり、中等度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現したのはほてりが 10 例中 2 例、関節痛が 8 例中 3 例、頭痛が 7 例中 3 例、注射部位硬結が 7 例中 1 例、肝機能異常が 6 例中 1 例、背部痛が 6 例中 5 例、便秘が 6 例中 5 例、血中トリグリセリド増加が 5 例中 1 例であった。

リビドー減退又は勃起障害に関連する治験薬との因果関係が否定できない有害事象の多くは軽度であり、中等度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現したのは、リビドー減退が 4 例中 0 例、勃起不全が 4 例中 0 例（1 例は上記のとおり高度）、性機能不全が 2 例中 1 例、男性性機能不全が 1 例中 1 例であった。

4）発現時期別の有害事象の発現頻度

発現時期〔0～27、28～83、84～167、168～251、252～（日）〕別の有害事象の解析では、発現頻度が高かった有害事象、及びリビドー減退又は勃起障害に関連する有害事象のうち、リビドー減退はいずれも 0～27 日に発現した。また、それ以外の有害事象も、継続投与により発現頻度が上昇する傾向はみられなかった。

5）背景項目別の有害事象の発現頻度

TAP 群での有害事象の発現頻度は 65 歳以上で 92.9%（13/14 例）であり、64 歳以下の 73.3%（63/86 例）より高かったが、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 65 歳以上〔50.0%（7/14 例）〕の方が 64 歳以下〔58.1%（50/86 例）〕よりやや低かった。プラセボ群での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発現頻度は、65 歳以上の方が 64 歳以下よりやや高かった。

TAP 群での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発現頻度は、罹病期間 10 年以下の部分集団でやや高かったものの大きな違いはみられなかった。プラセボ群では、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が、罹病期間 10 年以下の部分集

団〔45.9%（17/37 例）〕より 10 年を超える部分集団〔59.7%（37/62 例）〕で高かった。有害事象の発現頻度も同様の傾向がみられた。

6）死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

① 死亡

本治験では死亡はみられなかった。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1-26 に示した。

重篤な有害事象は、TAP 群の 2 例にそれぞれ呼吸困難、新生物が各 1 件発現した。呼吸困難は、SBMA 及び気道感染による症状の可能性が高いが、治験薬投与後に発現していることから、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断され、程度は中等度であり、治験薬投与中に回復した。新生物は、治験薬との因果関係がないと判断された。プラセボ群では治験薬投与後 4 例にそれぞれ挫傷、消化器新生物、呼吸困難及び足骨折が各 1 件みられた。

表 2.7.6.1-26　重篤な有害事象一覧

投与群	被験者識別コード	有害事象名（PT）	投与開始日/発現日（投与開始からの日数）	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
TAP群	S-10-025	呼吸困難	20[redacted]/12/08 20[redacted]/02/10 (64)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/02/11 (1)	回復 重篤
TAP群	S-10-073	新生物	20[redacted]/02/28 20[redacted]/03/28 (28)	中等度 関連なし 投与量変更せず		軽快 重篤
プラセボ群	S-01-002	挫傷	20[redacted]/11/28 20[redacted]/06/06 (190)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/08/07 (62)	回復 重篤
プラセボ群	S-04-006	消化器新生物	20[redacted]/01/19 20[redacted]/10/01 (255)	軽度 関連あるかもしれない 該当せず		未回復 重篤
プラセボ群	S-10-041	呼吸困難	20[redacted]/01/17 20[redacted]/01/31 (14)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず		軽快 重篤
プラセボ群	S-12-002	足骨折	20[redacted]/11/01 20[redacted]/07/23 (264)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/10/02 (71)	回復 重篤

Source：総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.3.2-1

③ 治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験では、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

(3) 臨床検査値

TAP 群では、赤血球数が投与開始時の 4.585 ± 0.3716 × 10^6/μL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）から 48 週後には 4.259 ± 0.3666 × 10^6/μL へ、ヘモグロビンが 14.08 ± 1.219 g/dL から 13.14 ± 1.064 g/dL へ、ヘマトクリットが 42.65 ± 3.309%から 39.34 ± 3.048%へ減少・低下したが、平均値はほぼ基準値範囲内であった。プラセボ群ではいずれも投与開始時と比較して変動の傾向がみられなかった。

リン(P)は、TAP 群では投与開始時(3.67 ± 0.434 mg/dL)と比べて 24 週後(4.36 ± 0.488 mg/dL)と 48 週後(4.35 ± 0.483 mg/dL)にわずかに上昇したが、平均値はほぼ基準値範囲内であった。プラセボ群ではわずかな減少がみられた。

この他の血液一般検査値・血液生化学検査値・血液凝固系検査値には、投与開始後の平均値のわずかな変動がみられたが、投与群間で異なる変化の傾向はみられなかった。

投与開始時と比較して 48 週後に 2 段階以上悪化した被験者は少なく、TAP 群では糖で 2 例、プラセボ群では潜血で 2 例並びに糖及び蛋白で各 1 例であった。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及びクレアチニンは、投与開始時に基準値範囲内であり、投与後に基準値を下回った被験者がプラセボ群より TAP 群で多かった。LDH 及びリンは、投与開始時に基準値範囲内であり、投与後に基準値を超える被験者がプラセボ群より TAP 群で多かった。

有害事象と判断された臨床検査値の異常はいずれも軽度又は中等度であった。

有害事象と判断された臨床検査値の異常のうち、プラセボ群より TAP 群で 2 例以上多くみられたのは、トリグリセリドの上昇（TAP 群では血中トリグリセリド増加 5 例、高トリグリセリド血症 1 例の計 6 例、プラセボ群では血中トリグリセリド増加 2 例）及び血中リン増加（TAP 群では 4 例、プラセボ群ではなし）であった。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。

(4) 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

収縮期血圧・拡張期血圧は、TAP 群、プラセボ群ともにほとんど投与後の変動がみられなかった。

体重はプラセボ群ではほとんど変動がなかった。TAP 群では投与開始時の 62.76 ± 9.307 kg から 48 週後の 64.12 ± 9.174 kg へと若干の増加がみられた。

骨密度はプラセボ群ではほとんど変動がなかった。TAP 群では第 2、3、4 腰椎のいずれも投与開始時に比べて減少した。第 2～4 腰椎の骨密度は投与開始時では 1.0639 ± 0.18078 g/cm^2、投与終了時では 1.0056 ± 0.18235 g/cm^2 であり、変化率は-5.51%であった。

2.7.6.1.2.6 結論

TAP-144-SR(3M)を SBMA 患者に 1 年間投与した結果、忍容性は良好であったが、主要評価項目である咽頭部バリウム残留率を旧 JASMITT 方式（50%以上除く）又は新 JASMITT 方式で評価した場合には、プラセボ群と比較して統計学的に優れた改善はみられなかった。開

封後に咽頭部バリウム残留率について臨床的により適切な評価方法を検討し、旧 JASMITT 方式（50%以上除く）及び旧 JASMITT 方式（50%以上含む）の咽頭部バリウム残留率による評価に加え、日本版 ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目との関係性を検討した結果等から、誤嚥のリスクを予測するための評価指標としては旧 JASMITT 方式（50%以上含む）の方がより適切であると考えられた。上記の検討結果に基づき、旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で評価した結果、咽頭部バリウム残留率はプラセボ群と比べ TAP 群で統計学的に有意な低下がみられた。

副次評価項目のうち、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合及び入院時血清 CK は TAP 群で大きな改善がみられたことから、変異アンドロゲン受容体の核内集積が抑制され、筋障害が改善された可能性が示唆された。

2.7.6.1.2.7 付録

治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象の叙述

（1）TAP 群

1）被験者識別コード：S-10-025

有害事象名：呼吸困難（医師記載名：呼吸困難）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：肺炎

合併症：高血圧、慢性胃炎、花粉症、腰椎椎間板ヘルニア、肩凝り、去痰困難

経過：

年月日	内容
2[redacted]年 12 月 8 日	治験薬投与開始。
翌年※ 2 月 3 日	自宅の引越があり労作が多く疲れがたまった。
2 月 8 日	咳があり、本人は風邪のようだと思った。
2 月 9 日	体温 37.1℃。PL 顆粒内服開始。以前にもあったような、うなされるような呼吸が夜にあった。
2 月 10 日	昼前から吸気で気道が閉じるような感覚があり、呼吸が苦しく、自分で運転して他院の救急外来を受診。血圧 151/98、心拍数 84、体温 37.5℃、SpO_2 97%、白血球数 8400/mm^3、Hb 14.7 g/dL、血小板数 191×10^3/mm^3、CRP 0.04 mg/dL。ベネトリン 0.2 mL+生理的食塩水 2.0 mL の吸入を行ったが、呼吸困難感、咳が続くため経過観察のため入院となった。入院後 O_2 2L 投与、ムコソルバン 3 錠分 3、ムコダイン 3 錠分 3 内服を開始。
2 月 11 日	午前 2 時頃から呼吸困難感は軽減傾向、午前 10 時頃から喀痰喀出ができるようになり酸素投与終了。
2 月 12 日	呼吸困難感は改善しており、昼に退院となった。経過中、ファイバースコープによる声帯、喉頭、気管支の観察はされておらず、原因確定は困難であった。今までも軽微な誤嚥の後に呼吸困難感を自覚したことがあったらしい。退院後もムコソルバン、ムコダインが処方続行となった。
3 月 1 日	12 週時の外来のため受診。呼吸困難はなし。全身状態は前回診察時と変わりなく安定していたため、2 回目の治験薬投与を行った。

程度：中等度

転帰：回復（翌年※ 2 月 11 日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

ビタメジン 25、ユベラ錠、ミオナール、インサイドパップ、ロート C キューブクールチャージα、コランチル、1%E キシロカイン、ケフラール、ステリクロン W0.1%、PL 顆粒、ムコダイン、ムコソルバン

治験責任医師のコメント：

ファイバースコープなどによる声帯、喉頭、気管支の観察がされていないため、呼吸困難の原因確定は困難であるが、SBMA 及び気道感染による症状の可能性が高い。開鍵前のため、実薬か偽薬かは不明であるが、治験薬投与後に発生していることから治験薬との因果関係は完全には否定できない。自覚的な呼吸困難感を訴えたものの、喘鳴、酸素飽和度の低下、胸部レントゲン異常は認められず、死亡のおそれがあるものにはあたらないと判断した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

企業見解：

治験薬投与中に認めたイベントであるが、原疾患によるイベント発現の可能性が考えられ、治験薬との関連は考えにくい。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS PPS 安全性	有害事象番号	有害事象名/基本語/器官別大分類	投与開始日/発現日（投与開始からの日数）	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時（中止時）・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
TAP群	S-10-025 採用 採用 採用	1	陰嚢皮膚生検部出血 PT 処置後出血 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/12/08 20[redacted]/12/07 (-1)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/08 (1)	回復 非重篤
		2	注射部位の疼痛 PT 注射部位疼痛 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/12/08 20[redacted]/12/08 (0)	軽度 多分関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/12 (4)	回復 非重篤
		3	気管支炎 PT 気管支炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/12/08 20[redacted]/02/08 (62)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/12 (4)	回復 非重篤
		4	呼吸困難 PT 呼吸困難 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/12/08 20[redacted]/02/10 (64)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/11 (1)	回復 重篤
		5	慢性胃炎の増悪 PT 胃炎 SOC 胃腸障害	20[redacted]/12/08 20[redacted]/02/16 (70)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/20 (63)	回復 非重篤
		6	去痰困難の悪化 PT 痰貯留 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/12/08 20[redacted]/02/10 (64)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/04 (22)	回復 非重篤
		7	陰嚢皮膚生検部出血 PT 処置後出血 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/12/08 20[redacted]/05/10 (153)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/05/13 (3)	回復 非重篤
		8	APTT延長 PT 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 SOC 臨床検査	20[redacted]/12/08 20[redacted]/05/11 (154)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/24 (105)	回復 非重篤
		9	プロトロンビン時間(PT)延長 PT プロトロンビン時間延長 SOC 臨床検査	20[redacted]/12/08 20[redacted]/05/11 (154)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/05/23 (12)	回復 非重篤
		10	急性上気道炎 PT 上気道の炎症 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/12/08 20[redacted]/10/05 (301)	中等度 関連なし 該当せず	あり あり		未回復 非重篤
		11	去痰困難の悪化 PT 痰貯留 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/12/08 20[redacted]/10/05 (301)	中等度 関連なし 該当せず	あり あり		未回復 非重篤

2）被験者識別コード：S-10-073

有害事象名：新生物（医師記載名：腰椎椎間関節滑膜嚢腫）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：尿路結石、左踵骨剥離骨折、甲状腺機能亢進症、腰椎（L1、L2）圧迫骨折、肋骨骨折

合併症：高血圧、高脂血症、前立腺肥大症、腰痛、変形性膝関節症、不整脈、頚部痛、便秘症、足白癬、眼精疲労、睡眠時無呼吸症候群、皮膚乾燥、椎間板変性症、排尿障害

経過：

年月日	内容
	環境機器の装置確認の職業歴があり、腰椎に負担がかかる状況であった。
投与開始25年前※頃	腰痛が始まった。
投与開始6年前※	高所から転落し、腰椎圧迫骨折（L1、L2）。
投与開始2年前※頃	腰痛が悪化し、牽引治療を受けたことがあった。L3～5の異常があると指摘された（詳細不明）。
前々年※8月	筋力低下、ふらつきがあり、SBMAと診断された。
前年※1月	近医で腰椎MRIを撮像し椎間板突出を指摘された。この頃から、足先のしび

年月日	内容
	れを自覚。
20[redacted]年 1月22日	本治験の同意を取得し、登録。
2月28日	治験薬投与開始。
3月	入浴・排便時に、腰に負担のかかる姿勢をとると腰痛が悪化することが繰り返しあった。
3月28日	外出し、帰宅時から足のしびれと腰下肢の痛みが著明となった。
4月3日	他院神経内科定期受診時に腰椎X線を撮影し、圧迫骨折以外明らかな異常なしと判断された。
4月4日	腰痛精査のためMRIを撮像したところ、腰椎ヘルニアが判明した。
4月19日	整形外科へ紹介された。
4月20日	硬膜外ブロックの治療が開始された。同様の処置を5月1日にも施行した。
5月7日	硬膜外ブロックを受けるために他院へ行ったが、腰下肢痛がひどく病院到着後動けなくなり、安静・加療のため入院となった。
5月8日	神経根ブロック（1%リドカイン3 mL、リンデロン4 mg）を施行した。
5月11日～	5月11日に硬膜外ブロック、15、22日に神経根ブロックを施行するとともに、MRI、脊髄造影、CTなどの検査を施行した。
5月23日	腰下肢痛が軽減したことから、退院となった。その後、腰下肢痛はあるものの、日常生活動作は自立していた。
6月1日	当院受診。他院からの紹介状により、腰椎ヘルニアは否定的であり、腰椎椎間関節滑膜嚢腫の疑いが強いことが判明した。
6月12日	腰椎椎間関節滑膜嚢腫に対して入院。
6月20日	全身麻酔下に腫瘍切除術を施行。病理組織では悪性像を認めず、滑膜嚢腫と確定診断された。
6月30日	経過良好で退院となった。腰痛・下肢のしびれ感は軽快した。

程度：中等度

転帰：軽快（同年※5月23日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

アーチスト、アムロジン、ロキソニン、セルベックス細粒10%、ミルタックス、セラピスホット、カトレップ、パルナックカプセル、セルニルトン、ニューマイティアCLクールHT、ピロエースW液、ケフラール、1%Eキシロカイン、0.1%ステリクロンW液、ウレパールプラスローション、ロストール、ストナアイビー

治験責任医師のコメント：

患者要因として、環境機器の装置確認の職業歴（肉体負担の重い仕事）、過体重があり、腰椎に負担がかかる状況であった。既往歴として腰痛、圧迫骨折があり、以前から腰椎病変は指摘されていた。また、過去の腰椎MRIにて椎間板変性症（突出）を指摘されていた。整形外科担当医からは椎間板ヘルニアの病態から考えて薬剤との関連は否定的であり、外出が誘引となった可能性もあるとのコメントがあった。治験薬投与後の体重増加や筋力低下の自覚はなかった。以上から、治験薬投与後ではあるが、因果関係については関連なしと考える。

（同年※7月12日の追加コメント）：摘出術が施行され、病理組織から腰椎椎間関節滑膜嚢腫（良性腫瘍）と確定診断された。腫瘍性病変であり、治験薬投与後約1ヵ月での発生は考えにくいため、治験薬との因果関係はないと考えられる。他院整形外科の担当医も同様の意見であった。

企業見解：

報告医の見解のとおり、本剤との関連はないと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS PPS 安全性	有害事象番号	有害事象名/基本語/器官別大分類	投与開始日/発現日（投与開始からの日数）	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時（中止時）・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
TAP群	S-10-073 採用 採用 採用	1	腰椎椎間関節滑膜嚢腫 PT 新生物 SOC 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）	20[redacted]/02/28 20[redacted]/03/28 (28)	中等度 関連なし 投与量変更せず	あり あり		軽快 重篤
		2	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/02/28 20[redacted]/03/04 (4)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/06 (2)	回復 非重篤
		3	不安 PT 不安 SOC 精神障害	20[redacted]/02/28 20[redacted]/07/23 (145)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり あり		軽快 非重篤
		4	便秘の悪化 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/02/28 20[redacted]/07/07 (129)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり あり		未回復 非重篤
		5	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/02/28 20[redacted]/09/07 (191)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/09/17 (10)	回復 非重篤
		6	左小指ばね指 PT 弾発指 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/02/28 20[redacted]/10/01 (215)	中等度 関連なし 投与量変更せず	あり あり		軽快 非重篤
		9	左中指ばね指 PT 弾発指 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/02/28 20[redacted]/12/01 (276)	中等度 関連なし 該当せず	あり あり		未回復 非重篤

（2）プラセボ群

1）被験者識別コード：S-01-002

有害事象名：挫傷（医師記載名：全身打撲）

性別：男　同意取得時年齢：4[redacted]歳

既往歴：第4腰椎すべり症

合併症：なし

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 10月17日	同意取得。
11月28日	治験薬投与開始。
翌年※ 6月6日	車を運転中、カーブを曲がりきれずに路外に逸脱した。車は横転し、全身打撲。救急車で診療所に搬送された。全身打撲、左下眼瞼裂傷、左下顎裂傷のため入院となった。
6月16日	特に大きな問題はなく、退院した。
8月7日	回復と判断された。

程度：中等度

転帰：回復（翌年※ 8月7日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

ケフラールカプセル、1%塩酸リドカイン、スワブスティックヘキシジン、ケフラールカプセル、PL顆粒、パブロン、ルル

治験責任医師のコメント：

偶発的事故であり、治験薬との因果関係はないものと考える。

企業見解：

報告医の見解のとおり、治験薬との関連はないと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS PPS 安全性	有害事象番号	有害事象名/基本語/器官別大分類	投与開始日/発現日（投与開始からの日数）	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時（中止時）・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
プラセボ群	S-01-002 採用 採用 採用	1	注射部位の発赤 PT 注射部位紅斑 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/11/28 20[redacted]/12/10 (12)	軽度 明らかに関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/24 (14)	回復 非重篤
		2	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/11/28 20[redacted]/05/14 (167)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/07/14 (61)	回復 非重篤
		3	全身打撲 PT 挫傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/11/28 20[redacted]/06/06 (190)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/07 (62)	回復 重篤
		4	左下眼瞼裂傷 PT 皮膚裂傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/11/28 20[redacted]/06/06 (190)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/07 (62)	回復 非重篤
		5	左下顎裂傷 PT 皮膚裂傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/11/28 20[redacted]/06/06 (190)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/07 (62)	回復 非重篤

2）被験者識別コード：S-04-006

有害事象名：消化器新生物（医師記載名：粘膜内腫瘍）

性別：男　同意取得時年齢：6[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：高血圧、糖尿病、便秘症、夜間頻尿

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 1 月 19 日	治験薬投与開始。
10 月 1 日	注腸造影。大腸ポリープが認められた。
11 月 17 日	大腸内視鏡検査。横行結腸と直腸にポリープが認められ、組織診を施行。その結果 2 ヵ所から、管状腺腫、1 ヵ所から高分化管状腺ガン（粘膜内ガン）と診断された。
12 月 17 日	内視鏡的粘膜切除術施行。病理診で、2 ヵ所から、管状腺腫、1 ヵ所から高分化管状腺ガン（腺腫内ガン：粘膜内ガン）と診断された。消化器内科から、直腸の病変は粘膜内ガンで、切除後の周囲は、アルゴンプラズマ凝固法（APC）にて焼灼しているので臨床的には完治であるとの診断であった。

程度：軽度

転帰：回復（同年※ 12 月 17 日）［ただし、本治験終了時（同年※ 12 月 13 日）には未回復］

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

ブロプレス、アクトス、アムロジン、サンドノーム、センノサイド錠「ナカノ」、酸化マグネシウム、スルーラックプラス、フルイトラン、1%キシロカイン（エピネフリン入）、イソジンスティック、ケフラールカプセル、ブスコパン、ガスコンドロップ、キシロカインゼリー、バロジェクトゾル 100、クリアボーン注、67Ga、センノサイド、レシカルボン坐剤、ラキソベロン

治験責任医師のコメント：

治験薬投与期間中に発見された事象のため、治験薬との因果関係は完全に否定することはできないが、その関連性は限りなく低いと考えられる。また、今回見つかった腫瘍は、粘膜

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

内腫瘍であり、消化器内科から、内視鏡的粘膜切除術施行により完治との診断を受けているため、現時点での重篤な合併症の存在はないと考えられ、治験継続に問題はないと考えられる。

企業見解：

当該事象は、本治験薬投与中に発現しているため、本治験薬が関与した可能性はあると考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS PPS 安全性	有害事象番号	有害事象名/基本語/器官別大分類	投与開始日/発現日（投与開始からの日数）	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時（中止時）・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
プラセボ群	S-04-006 採用 採用 採用	1	骨盤骨折 PT 骨盤骨折 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/01/19 20[redacted]/06/27 (159)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/20 (54)	回復 非重篤
		2	高血圧の悪化 PT 高血圧 SOC 血管障害	20[redacted]/01/19 20[redacted]/10/01 (255)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	あり あり		未回復 非重篤
		3	粘膜内腫瘍 PT 消化器新生物 SOC 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）	20[redacted]/01/19 20[redacted]/10/01 (255)	軽度 関連あるかもしれない 該当せず	あり あり		未回復 重篤

3）被験者識別コード：S-10-041

有害事象名：呼吸困難（医師記載名：呼吸困難）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：左膝蓋骨骨折、右脛骨骨折、急性虫垂炎

合併症：高血圧、食道裂孔ヘルニア、慢性胃炎、花粉症、痔核、胃潰瘍

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 1月16日	治験のため入院。当日朝から鼻汁を自覚。
1月17日	初回治験薬投与。退院後、1週間くらいで鼻汁がおさまり、以後変わりはなかった。
1月31日	午前中の他院の外来受診時はいつも通りであった。 17時、職場で喉の違和感を自覚した。 19時、夕食後急に呼吸困難を自覚、「吸気時にのどのしめつけられる様な感じ」であった。この息苦しさと同様の症状は5年前に一度あったが以後今回までなかった。 20時、他院の救急外来受診。数分間の断続的な呼吸苦の訴えとCK、白血球数の上昇があり入院。痰は多く、呼吸困難、気管支炎との病名であったが、CTにて肺炎はなかった。入院後38℃以上の発熱。抗生剤を使用。以後も胸部X線にて肺炎像はなかった。
2月1日	6時、38.8℃まで発熱。 9時、SpO_2がしばしば95%以下となった。会話、咳の刺激で呼吸苦が出現。痰が多かった。耳鼻科で喉頭ファイバーにより声帯麻痺疑いとの診断。 14時、喉頭ファイバー再検。仮声帯、声帯の不随意な運動があり、気道を閉塞する所見があった。血液ガスpH 7.437、$PaCO_2$ 36.1、PaO_2 75.8、HCO_3^- 24.0、ABE 0.6、O_2Sat 95.7%。 16時、気管切開術施行。
2月7日	スピーチカニューレに交換。喉頭ファイバー施行。仮声帯の不随意な動きはあるが、2月1日より明らかに軽減。
2月14日	他院の主治医に確認したところ、現在堅いカニューレになっているものを、シ

年月日	内容
	リコン製カニューレにし、その後自己痰吸引の練習を行う予定で、現在は流動食で嚥下の練習を行っていて、落ち着いているとのことであった。本人は気管切開している方が楽とのことであるが、治験継続の希望は強かった。
2月16日	本人に電話で確認したところ、前年※ 11月～12月頃から唾液がのどの奥につまって息苦しくなることがしばしばあったとのこと。症状も安定していた。
3月22日	気管カニューレをレティナに交換。食事は普通食を摂っており、気管からの痰吸引は必要ではないが、本人の強い希望により気管切開の閉塞はしない方針となった。
4月6日	他院入院中の外出で、治験実施医療機関に12週時の検査・観察のため来院し、治験薬投与を行った。
4月9日	症状が軽快し、他院を退院した。
5月30日	呼吸機能、嚥下機能の検査のため来院。
7月3日	5月30日の検査後、治験調整委員会にて協議の結果、治験継続中止と判断されたため、治験中止時の検査のため来院。
9月13日	電話で本人に確認したところ、特に変化なし。
翌年※ 1月23日	電話で本人に確認したところ、気管切開は閉塞していないが、特に変化なし。有害事象の発生から約1年が経過し、後遺症を残して回復していると判断した。

程度：中等度

転帰：後遺症あり（翌年※ 1月23日）［ただし、本治験中止時（同年※ 7月3日）には軽快］

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

ノルバスク、ディオバン、ガスターD、日野百草丸、1%Eキシロカイン、ケフラール、ステリクロンW0.1%

治験責任医師のコメント：

喉頭ファイバーでみられた不随意運動は本疾患の症状である筋線維性収縮の可能性が高い。呼吸困難は以前にもあった症状であり、SBMAに随伴する症状として矛盾はない。開鍵前のため、実薬か偽薬かは不明であるが、治験薬投与後に発生していることから治験薬との因果関係は完全には否定できない。呼吸困難に対し気管切開が施行されているが、他院の担当医にも直接確認したところ、救命処置としての気管切開ではなく、喀痰吸引及び呼吸障害悪化の予防的な処置であり、死亡のおそれはなかったと考えられる。 同年※ 5月30日に呼吸機能、嚥下機能の再評価を行い、気管切開による嚥下障害への影響が考えられたため、主要評価項目の評価不能と判断し、治験継続中止とした。翌年※ 1月23日、中止時検査日から約6ヵ月経過した。気管切開は閉塞していないが、症状は回復しているため、追跡調査終了とした。

企業見解：

治験薬投与開始2週間後に呼吸困難が発現し、気管切開術等により2週間後に改善している症例である。偶発した気管支炎の影響も考えられるが、基礎疾患に起因する喉頭部の不随意運動が原因と考えられる。いずれの場合にも、治験薬との関連はないと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS PPS 安全性	有害事象番号	有害事象名/基本語/器官別大分類	投与開始日/発現日（投与開始からの日数）	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時（中止時）・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
プラセボ群	S-10-041 採用 不採用 採用	1	高血圧の増悪 PT 高血圧 SOC 血管障害	20[redacted]/01/17 20[redacted]/12/06 (-42)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/01/31 (56)	回復 非重篤
		2	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/01/17 20[redacted]/01/16 (-1)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/01/24 (8)	回復 非重篤
		3	呼吸困難 PT 呼吸困難 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/01/17 20[redacted]/01/31 (14)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり あり		軽快 重篤
		4	気管支炎 PT 気管支炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/01/17 20[redacted]/01/31 (14)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/09 (68)	回復 非重篤
		5	便秘 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/17 20[redacted]/03/02 (44)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/16 (14)	回復 非重篤
		6	発熱 PT 発熱 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/01/17 20[redacted]/04/05 (78)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/05 (0)	回復 非重篤

4）被験者識別コード：S-12-002

有害事象名：足骨折（医師記載名：左第 4、5 趾基節骨折）

性別：男　同意取得時年齢：6[redacted]歳

既往歴：左足関節骨折、肝生検中に腹腔内血腫

合併症：高血圧、高脂血症

経過：

年月日	内容
投与開始28年前※頃	SBMA を発症。筋力低下あり。
投与開始3年前※頃から	両側ロフストランド杖にて歩行。時々起立時、歩行時に転倒し、転倒による骨折の既往もあった。
20[redacted]年 11 月 1 日	治験薬投与開始。開始時の骨塩量は、L2：23.61 g、L3：31.07 g、L4：36.62 g、計 91.29 g。以降、規定来院日通りに通院。
翌年※　7 月 23 日	自宅にて転倒。転倒時、眩暈、気分不良によるふらつきなし。左足に痛みがあったが、他の外傷はなし。近医を受診した。レントゲンにて左第 4、5 趾基節骨折あり。これまでも骨折時に身体不動になりやすく、ADL が極度に低下するおそれがあり、入院にて理学療法を行っていた。今回の骨折に対しても近医の担当医、本人の協議により入院した。入院中は患趾の安静のみで、特に処置なし。
8 月 10 日	レントゲンにて骨折部位の確認。治癒に近い状態であり、退院した。以降、歩行などに支障なし。
10 月 2 日	本治験 48 週時の検査のため入院。患趾の痛み、歩行の障害はなく、回復を確認した。6-minute walk も実施した。
10 月 3 日	48 週時の骨塩量は、L2：24.15 g、L3：31.28 g、L4：37.29 g、計 92.71 g。

程度：中等度

転帰：回復（翌年※ 10 月 2 日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

ビタメジンカプセル（25）、シナール錠、ユベラニコチネートカプセル、リルテック錠、リピディルカプセル、ノルバスク錠、0.05%グルコン酸クロルヘキシジン、1%E キシロカイン、ケフラールカプセル

治験責任医師のコメント：

原疾患の症状から日常的に身体のバランス、歩行状態など不安定であり、転倒しやすい状態にあった。また、本事象発現の際の転倒は、眩暈などから起こった転倒ではないことから、偶発的な事象であると考えられる。本薬剤の骨塩定量への影響も示唆されているが、治験薬投与前と投与48週後の結果に大差はなかった。転倒時の患部への過剰な加重や無理な屈曲、伸展による骨折であることは考えられるが、治験薬投与中であり、因果関係を完全に否定するのは難しいと判断した。

企業見解：

原疾患のため元々歩行が不安定で転倒リスクの高い症例であり、転倒時に特にめまい、フラツキといった誘因もなく、またイベント発現前後で骨塩量にも著変がないことから、偶発的な転倒による骨折であった可能性が高いと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS PPS 安全性	有害事象番号	有害事象名/基本語/器官別大分類	投与開始日/発現日（投与開始からの日数）	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置/継続治験の治験薬に関する処置	終了時（中止時）/追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日（死亡日）/転帰不明/追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
プラセボ群	S-12-002 採用 採用 採用	1	左第4･5趾基節骨折 PT 足骨折 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/11/01 20[redacted]/07/23 (264)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	なし	20[redacted]/10/02 (71)	回復 重篤

2.7.6.2 国内第 II 相二重盲検試験（JASMITT-11DB 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者を対象に、TAP-144-SR(3M)（以下、本剤）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。

2.7.6.2.1 試験方法

（1）概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　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追加第 II 相二重盲検比較試験
治験の目的	過去に黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストが投与されたことのない SBMA 患者（以下、未治療例）を対象に本剤投与による有効性について、プラセボを対照とする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。さらに、本治験の主要評価の対象集団とは別に、過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者（以下、既治療例）でも同様の評価を行い、LH-RH アゴニストによる既治療の影響を検討した。
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筋力低下（四肢麻痺若しくは球麻痺、あるいは両者）を有し、遺伝子検査により確定診断されている、若しくは遺伝子診断は未施行だが臨床的に SBMA と診断されている患者（男性） （2）スクリーニングの遺伝子検査で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）、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、LH-RH アゴニスト、LH-RH アンタゴニスト、テストステロン製剤、抗アンドロゲン製剤、蛋白同化ホルモン、プロゲステロン製剤、エストロゲン製剤、もしくは国内未承認薬を投与された患者及び同意取得前 6 ヵ月（24 週間）以内に 5α 還元酵素阻害薬を投与された患者 （2）未治療例として組み入れる場合には、過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者。既治療例として組み入れる場合には、過去に合計 36 ヵ月（144 週間）を超える期間、LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者 （3）血清テストステロンの低下を引き起こす外科的治療（去勢術など）を行った患者、及び既治療例のうち血清テストステロンが正常下限を下回る患者 （4）陰嚢皮膚生検の実施が困難と考えられる（例えば、陰嚢皮膚疾患を有する、易出血性を有する、キシロカインアレルギーを有する）患者 （5）嚥下機能スコア、日本語版 Swallowing Quality of Life（SWAL-QOL）、嚥下造影のいずれでも嚥下障害を認めない患者

項目	内容
	（6）嚥下造影試験の実施が困難と考えられる（例えば、誤嚥性肺炎を繰り返すような高度の球麻痺を有する、球麻痺ないし仮性球麻痺を伴う他の神経疾患を有する、硫酸バリウムアレルギーを有する）患者 （7）精神疾患簡易構造化面接法（M.I.N.I. 日本語版 5.0.0　大うつ病エピソード）によりうつ病の疑いがあると診断される患者 （8）重篤な合併症を有する患者 （9）同意取得前 1 ヵ月以内に狭心症ないし心筋梗塞があった患者 （10）脈拍 > 120 拍／分、収縮期血圧 > 180 mmHg、拡張期血圧 > 100 mmHg のいずれか 1 つ以上が当てはまる患者 （11）リュープロレリン酢酸塩又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 （12）同意取得前 12 週間以内に他の治験又は臨床試験に参加していた患者 （13）その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適当と認めた患者
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）、プラセボ群各 50 例（未治療例 40 例、既治療例 10 例）の計 100 例 第 III 相二重盲検比較試験（06DB 試験）と同様の成績が本治験で再現するものと考え、本疾患が欧米では人口 10 万人当たり 2～7 人の頻度でしかみられず、2003 年に名古屋大学神経内科が SBMA 患者に対する第 II 相自主臨床試験に向けて行った患者数調査によっても、人口 10 万人当たり 1～2 人程度の頻度と推測される希少疾患であることを勘案し、本治験での実施可能性の観点から、主要評価項目の評価可能被験者数を 1 群 40 例、合計 80 例とした。また、過去における LH-RH アゴニストの継続的な投与が有効性評価に与える影響を検討するために、過去に LH-RH アゴニストの投与を受けたことがある患者（既治療例）を 1 群 10 例、合計 20 例組み入れ、これらを含めた合計登録被験者数を 1 群 50 例、合計 100 例とした。
投与方法・投与量及び投与期間	TAP-144 として 11.25 mg を 12 週間隔で 48 週間皮下投与した。
評価項目及びその評価基準	有効性： 主要評価項目：嚥下造影による嚥下機能障害の評価〔咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1 回法〕 副次評価項目： 1）嚥下機能スコア〔日本語版嚥下障害質問票（SDQ）〕 2）嚥下機能指標の評価〔咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）3 回法、咽頭部バリウム残留率（一連の嚥下後）1 回法、3 回法、口腔内バリウム残留率、嚥下回数、喉頭侵入誤嚥スケール〕 3）QOL の評価（日本語版 SWAL-QOL）及び日本語版筋萎縮性側索硬化症評価質問票（ALSAQ）-5〕 4）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）、球脊髄性筋萎縮症運動機能評価スケール（SBMAFRS）及び定量的重症筋無力症スコア（QMG Score）〕 5）陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合 6）入院時血清 CK 7）酸化ストレスマーカー〔尿中 8-水酸基デオキシグアノシン（OHdG）〕 その他の評価項目：ホルモン濃度（血清テストステロン） 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	主要評価項目の解析： （1）主解析 「最大の解析対象集団」〔FAS（未治療例）〕を解析対象として、投与終了時における投与開始時（スクリーニング時）からの変化量を応答、群、投与開始時（スクリーニング時）の咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1 回法（5%未満／5%以上～20%未満／20%以上）、筋力低下発症からの経過年数（10 年未満／10 年以上）及び CAG リピート数（49 以下／50 以上）を因子とした多元配置分散分析モデル（同時調整モデル）を適用し、TAP 群とプラセボ群の比較を行った（有意水準：両側 10%）。この場合の帰無仮説及び対立仮説は次のとおりである。 帰無仮説：　TAP-144-SR(3M) = プラセボ 対立仮説：　TAP-144-SR(3M) ≠ プラセボ

項目	内容
	（2）副解析 1）FAS（未治療例）を解析対象とし、投与終了時における投与開始時（スクリーニング時）からの変化量について、2標本t検定（有意水準：両側10%）を適用して群間の比較を行った。この場合の帰無仮説及び対立仮説は次のとおりである。 帰無仮説： TAP-144-SR(3M)＝プラセボ 対立仮説： TAP-144-SR(3M)≠プラセボ また、各群の要約統計量を算出し、平均値について群別及び群間差（TAP群－プラセボ群）の両側90%信頼区間を算出した。 2）感度分析の考え方から、Per protocol set（PPS）（未治療例）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）その他の解析 1）FAS（未治療例）及びFAS（既治療例）を解析対象とし、投与後の各時点における投与開始時（スクリーニング時）からの変化量〔投与後の各時点－投与開始時（スクリーニング時）〕について、群別に要約統計量を算出し、平均値・標準偏差の群別推移図、群別箱ひげ図及び群別被験者別推移図を作成した。参考的に、投与後の時点ごとに2標本t検定、2標本Wilcoxon検定及び群別に1標本t検定、1標本Wilcoxon検定を適用した。 2）FAS（既治療例）、FAS（未治療例）のうち筋力低下発症10年未満の被験者をそれぞれ解析対象として、（1）主解析及び（3）その他の解析1）と同様の解析を実施した。 （4）共変量による調整 FAS（未治療例）を解析対象とし、主要評価項目の主たる評価指標に影響を与えると考えられる被験者背景項目及び開封前の盲検下レヴュー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上で群間差についての検討を行った。 （5）重要な副次的解析 FAS（未治療例）を解析対象として、24週及び48週における投与開始時（スクリーニング時）からの変化量について、MIXEDモデルにより経時測定データ解析を行い、TAP群とプラセボ群の群間差の比較を行った（有意水準：両側10%）。その際、群及び時間を固定効果、投与開始時（スクリーニング時）の咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法、筋力低下発症からの経過年数及びCAGリピート数を共変量とし、分散共分散構造として“Unstructured”を適用した。誤差分散はsandwich法により推定した。各固定効果並びに群間差について、点推定及び区間推定を行った（信頼係数：両側90%）。 副次評価項目の解析： FAS（未治療例）を解析対象として、主要評価項目に対する（3）その他の解析1）と同様の解析を実施した。また、参考的にFAS（既治療例）、FAS（未治療例、既治療例）のうち筋力低下発症10年未満の被験者をそれぞれ解析対象として、主要評価項目に対する（3）その他の解析1）と同様の解析を実施した。 安全性： MedDRA/J version 16.1を用いて症例報告書に記載された有害事象名を基本語（PT）に読み替え、器官別分類を行った。 安全性データの解析対象集団（未治療例、既治療例）の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〔器官別大分類（SOC）、PT〕について、群別に発現例数、発現率及び発現件数を示した。 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率を示した。 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。 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、発現率及びその両側信頼区間（信頼係数：90%及び95%）、並びに発現件数を示した。 群間比較として、分割表χ^2検定を行い、発現率の差及びその両側信頼区間（信頼係数：90%及び95%）を示した。 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、以下の背景項目ごとに、群別に発現例数、発現率及び発現件数を示した。

項目	内容
	・年齢（64 歳以下、65 歳以上） ・筋力低下発症からの経過年数（10 年未満、10 年以上） ・体重（65 kg 未満、65 kg 以上） 死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、群別に発現例数及び発現率を示した。 臨床検査（血液一般検査・血液生化学検査・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（0 週後）〕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（0 週後）と投与後の各時点とのクロス表を群別に作成した。 臨床検査（血液一般検査・血液生化学検査・血液凝固系検査・尿検査）の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（0 週後）と投与後の各時点とのクロス表を群別に作成した。 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（0 週後）〕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。 第 2～4 腰椎平均骨密度について、治験期間中を通じて同一測定機種又は換算可能な機種で測定を行った施設を対象として以下の解析を実施した。投与開始時（0 週後）における要約統計量を群別に算出した。また、投与後の各時点、及び投与終了時における第 2～4 腰椎骨密度の変化率〔投与後の各時点－投与開始時（0 週後）〕／投与開始時（0 週後）× 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。
実施医療機関	名古屋大学医学部附属病院 神経内科、他 4 施設
治験期間	治験開始日：2012 年 2 月 16 日（最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：2014 年 2 月 19 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 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール

時点（週）[1] / 項目	開始前		二重盲検比較試験					中止時 [7]
	スクリーニング	登録	0	12	24	36	48 (1 年)	
文書同意	○							
被験者背景 [2]	○							
スクリーニング検査 [3] ※	○							
登録		○						
治験薬投与			↓ [6]	↓	↓	↓		
嚥下造影 [4] ※	○				○		○	○
嚥下機能スコア [4]	○				○		○	○
日本語版 SWAL-QOL [4]	○				○		○	○
日本語版 ALSAQ-5			○		○		○	○
日本版 ALSFRS-R			○		○		○	○
SBMAFRS			○		○		○	○
QMG Score			○		○		○	○
陰嚢皮膚生検※			○				○	○
入院時血清 CK※			○				○	○
尿中 8-OHdG※			○		○		○	○
ホルモン濃度※	△ [3]		○	○	○	○	○	○
自他覚的随伴症状 [5]			○	○	○	○	○	○
臨床検査 一般検査			○	○	○	○	○	○
臨床検査 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 週後を投与開始 1 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、筋力低下の発症時期、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などを実施した。同意取得後、登録前 4 週間以内に実施した。
3) 遺伝子検査、生化学検査、ホルモン濃度（既治療例のみ）。同意取得後、登録前 4 週間以内に実施した。
4) 咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1 回法、3 回法及び 10 mL、咽頭部バリウム残留率（一連の嚥下後）1 回法、3 回法及び 10 mL、口腔内バリウム残留率、嚥下回数、喉頭侵入誤嚥スケールを評価した。割付にはスクリーニング時における咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1 回法を用い、同意取得後に実施した。スクリーニングの嚥下造影、嚥下機能スコア、日本語版 SWAL-QOL の実施後、4 週間以内に治験薬を投与した。
5) 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。
6) 治験薬の初回投与は、同意取得から 12 週間以内に行った。
7) 可能な限り中止時の検査・観察・評価を行うとともに治験調整委員会に中止した旨を速やかに連絡した。
※スクリーニング検査における遺伝子検査、嚥下造影における咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後及び一連の嚥下後）1 回法、3 回法及び 10 mL、口腔内バリウム残留率、嚥下回数、喉頭侵入誤嚥スケール、陰嚢皮膚生検における抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合、入院時血清 CK、尿中 8-OHdG 及びホルモン濃度は中央測定を行った。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止例の内訳をそれぞれ図 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-3 に示した。また、解析対象の内訳を図 2.7.6.2-2 に示した。

無作為化された被験者 107 例（TAP 群 53 例、プラセボ群 54 例）のうち、未治療例は 86 例（TAP 群 42 例、プラセボ群 44 例）、既治療例は 21 例（TAP 群 11 例、プラセボ群 10 例）であった（図 2.7.6.2-2）。治験薬の投与を受けなかったのはプラセボ群 3 例（未治療例 2 例、既治療例 1 例）であり、二重盲検下で治療されたのは 104 例（TAP 群 53 例、プラセボ群 51 例）であった。このうち 101 例（TAP 群 50 例、プラセボ群 51 例）が治験を完了し、TAP 群 3 例（未治療例 2 例、既治療例 1 例）が治験を中止した。

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

未治療例では TAP 群で各 1 例が投与 1 回後及び 3 回後に投与を中止した。既治療例では TAP 群で 1 例が投与 2 回後に投与を中止した。プラセボ群では、治験薬投与開始後に投与を中止した被験者はいなかった。

治験薬が 1 回以上投与された未治療例 84 例（TAP 群 42 例、プラセボ群 42 例）及び既治療例 20 例（TAP 群 11 例、プラセボ群 9 例）をそれぞれ FAS（未治療例）及び FAS（既治療例）とした。

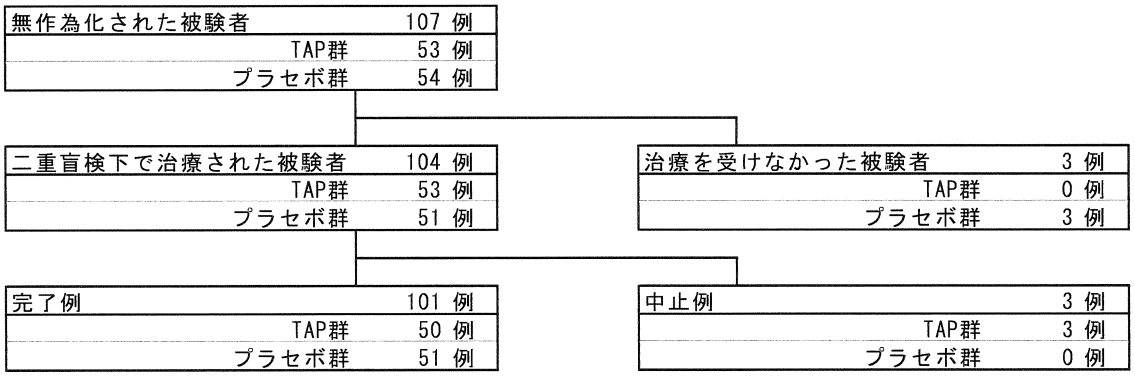


図 2.7.6.2-1　被験者の内訳

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）図 10.1-1

表 2.7.6.2-3　中止例の内訳

数値は例数

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

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 10.1-1

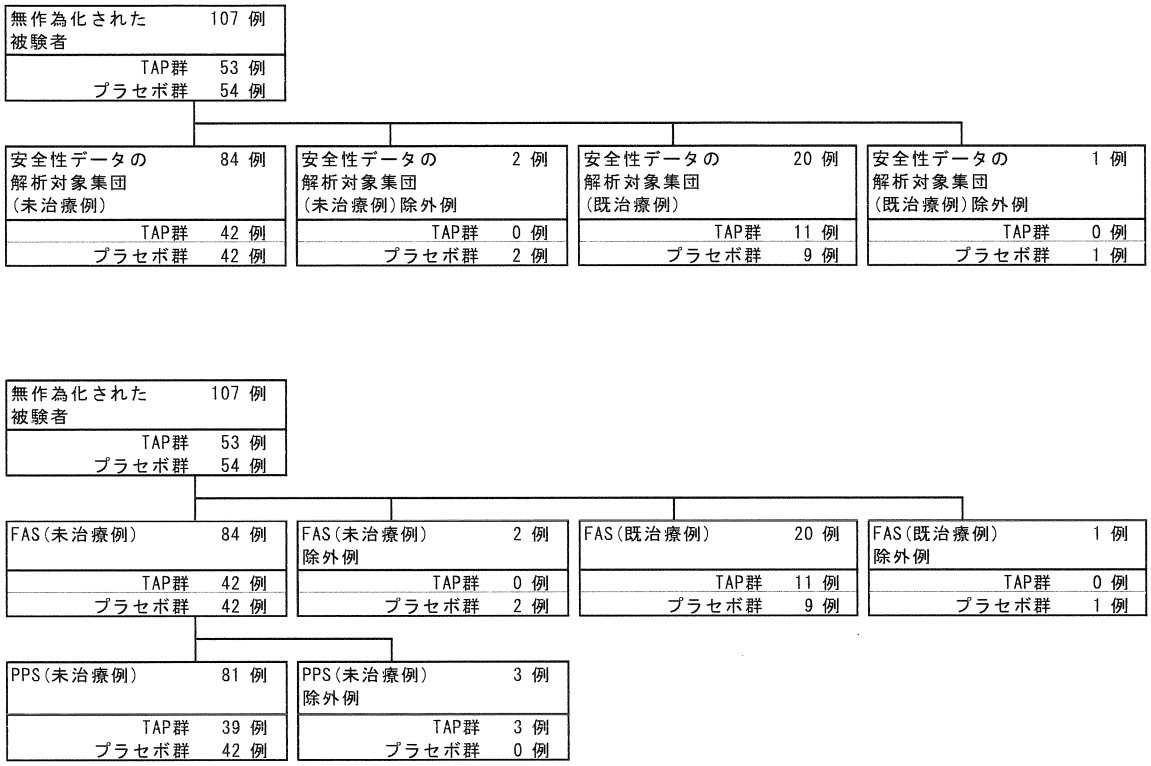


図 2.7.6.2-2　解析対象の内訳

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.1-1

2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

主解析の対象としたFAS（未治療例）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表2.7.6.2-4（連続データ）及び表2.7.6.2-5（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、未治療例ではTAP群の筋力低下発症からの経過年数がプラセボ群と比較して短い傾向であった（$p = 0.210$、2標本t検定）他は、投与群間で大きな違いはみられなかった。

既治療例では咽頭部バリウム残留率がプラセボ群で総じて高い傾向があった以外、投与群間で大きな偏りはみられなかった。既治療例では未治療例と比べて筋力低下発症からの経過期間が長く、スクリーニング時の咽頭部バリウム残留率が高かった。

表 2.7.6.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）〔FAS（未治療例）〕

項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	2標本t検定p値
年齢(歳)	TAP群	42	51.4	8.85	31	45.0	50.5	60.0	65	0.379
	プラセボ群	42	49.8	7.91	33	43.0	50.0	56.0	66	
	全体	84	50.6	8.38	31	44.0	50.0	57.0	66	
身長(cm)	TAP群	42	170.6	7.09	154	165.0	171.0	175.0	188	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	169.5	5.68	160	166.0	169.0	173.0	183	
	全体	84	170.0	6.41	154	165.5	170.0	174.0	188	
体重(kg)	TAP群	42	65.91	9.777	43.5	60.10	64.75	68.40	93.3	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	64.47	10.811	40.2	58.30	66.75	70.00	92.0	
	全体	84	65.19	10.270	40.2	59.45	65.40	68.50	93.3	
筋力低下発症からの経過期間(年数)	TAP群	42	6.49	3.621	0.6	3.61	6.28	9.20	15.7	0.210
	プラセボ群	42	7.72	5.135	0.4	4.21	7.12	9.78	29.8	
	全体	84	7.11	4.458	0.4	4.07	6.95	9.38	29.8	
AST(GOT)(IU/L)	TAP群	42	39.4	16.09	14	26.0	34.5	49.0	80	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	45.1	19.01	19	33.0	41.0	52.0	108	
	全体	84	42.3	17.73	14	31.0	38.0	50.0	108	
ALT(GPT)(IU/L)	TAP群	42	46.0	25.17	14	31.0	38.0	58.0	134	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	53.1	26.72	16	36.0	47.5	62.0	128	
	全体	84	49.5	26.05	14	33.0	43.5	59.0	134	
クレアチニン(mg/dL)	TAP群	42	0.487	0.1346	0.24	0.410	0.475	0.530	0.88	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	0.430	0.1067	0.27	0.360	0.425	0.510	0.69	
	全体	84	0.459	0.1240	0.24	0.375	0.450	0.515	0.88	
脈拍(拍/分)	TAP群	42	78.6	13.79	45	70.0	77.0	86.0	111	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	77.1	10.94	49	70.0	77.0	84.0	104	
	全体	84	77.8	12.39	45	70.0	77.0	85.0	111	
収縮期血圧(mmHg)	TAP群	42	132.4	15.01	104	122.0	131.5	140.0	166	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	134.0	12.71	103	127.0	134.5	144.0	158	
	全体	84	133.2	13.85	103	122.0	133.0	142.0	166	
拡張期血圧(mmHg)	TAP群	42	82.9	9.64	62	76.0	83.0	92.0	99	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	84.2	10.20	62	75.0	86.0	92.0	99	
	全体	84	83.5	9.89	62	76.0	84.0	92.0	99	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	12.20	15.341	1.0	3.50	7.50	15.00	75.0	0.887
(初回嚥下後)1回法	プラセボ群	42	11.73	15.437	2.0	3.50	7.50	10.00	65.0	
(スクリーニング時)	全体	84	11.96	15.298	1.0	3.50	7.50	12.50	75.0	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	11.87	11.329	2.0	4.83	8.08	16.67	43.3	0.963
(初回嚥下後)3回法	プラセボ群	42	12.00	13.773	2.0	4.50	6.83	13.33	65.0	
(スクリーニング時)	全体	84	11.94	12.534	2.0	4.50	7.25	15.00	65.0	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	7.81	9.576	1.0	2.00	5.00	10.00	45.0	0.803
(初回嚥下後)10ml	プラセボ群	42	7.30	9.167	2.0	2.00	5.00	10.00	55.0	
(スクリーニング時)	全体	84	7.55	9.321	1.0	2.00	5.00	10.00	55.0	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	9.13	12.768	1.0	3.50	5.00	10.00	75.0	0.976
(一連の嚥下後)1回法	プラセボ群	42	9.21	13.182	2.0	3.50	6.25	7.50	65.0	
(スクリーニング時)	全体	84	9.17	12.898	1.0	3.50	5.00	10.00	75.0	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	8.56	7.962	2.0	4.00	6.00	11.67	41.7	0.670
(一連の嚥下後)3回法	プラセボ群	42	9.38	9.458	2.0	4.00	6.42	10.00	46.7	
(スクリーニング時)	全体	84	8.97	8.699	2.0	4.00	6.17	10.42	46.7	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP群	42	5.02	5.268	1.0	2.00	2.00	7.50	30.0	0.967
(一連の嚥下後)10ml	プラセボ群	42	4.98	5.454	1.0	2.00	2.00	5.00	25.0	
(スクリーニング時)	全体	84	5.00	5.330	1.0	2.00	2.00	5.00	30.0	
陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽	TAP群	42	24.03	13.455	1.3	13.11	26.40	32.18	49.8	-
性細胞数の割合(%)	プラセボ群	42	28.61	10.212	8.0	20.80	28.32	33.41	55.4	
(投与開始時)	全体	84	26.32	12.094	1.3	19.34	26.76	33.09	55.4	
嚥下機能スコア	TAP群	42	9.2	7.33	2	3.0	7.0	13.0	28	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	9.8	7.55	2	4.0	8.5	13.0	31	
	全体	84	9.5	7.40	2	3.5	7.5	13.0	31	
入院時血清CK(IU/L)	TAP群	41	754.7	464.48	55	435.0	590.0	1067.0	2037	-
(投与開始時)	プラセボ群	42	832.1	397.02	106	548.0	788.0	1073.0	1564	
	全体	83	793.9	430.77	55	485.0	707.0	1073.0	2037	
口腔内バリウム残留率 1回法	TAP群	42	8.70	5.775	2.0	5.00	7.50	10.00	30.0	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	8.46	9.109	0.0	3.50	6.25	10.00	55.0	
	全体	84	8.58	7.581	0.0	3.50	7.50	10.00	55.0	
口腔内バリウム残留率 3回法	TAP群	42	10.91	6.342	3.0	6.17	8.75	15.00	26.7	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	9.75	7.517	0.0	5.00	7.50	11.17	40.0	
	全体	84	10.33	6.937	0.0	5.33	7.83	13.75	40.0	
口腔内バリウム残留率 10ml	TAP群	42	9.31	10.139	1.0	5.00	7.50	7.50	60.0	-
(スクリーニング時)	プラセボ群	42	12.75	16.567	2.0	3.50	5.00	15.00	90.0	
	全体	84	11.03	13.761	1.0	3.50	6.75	10.00	90.0	

表 2.7.6.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）〔FAS（未治療例）〕（続き）

項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	2標本t検定p値
嚥下回数 1回法	TAP群	42	1.4	0.63	1	1.0	1.0	2.0	4	-
（スクリーニング時）	プラセボ群	42	1.4	0.66	1	1.0	1.0	2.0	4	
	全体	84	1.4	0.64	1	1.0	1.0	2.0	4	
嚥下回数 3回法	TAP群	42	1.4	0.46	1	1.0	1.3	1.7	3	-
（スクリーニング時）	プラセボ群	42	1.3	0.40	1	1.0	1.3	1.7	3	
	全体	84	1.4	0.43	1	1.0	1.3	1.7	3	
嚥下回数 10ml	TAP群	42	1.6	0.69	1	1.0	2.0	2.0	4	-
（スクリーニング時）	プラセボ群	42	1.7	0.69	1	1.0	2.0	2.0	3	
	全体	84	1.7	0.69	1	1.0	2.0	2.0	4	
喉頭侵入誤嚥スケール合計点 1回法	TAP群	42	1.2	0.61	1	1.0	1.0	1.0	3	-
（スクリーニング時）	プラセボ群	42	1.0	0.00	1	1.0	1.0	1.0	1	
	全体	84	1.1	0.44	1	1.0	1.0	1.0	3	
喉頭侵入誤嚥スケール合計点 3回法	TAP群	42	1.4	0.75	1	1.0	1.0	1.3	4	-
（スクリーニング時）	プラセボ群	42	1.1	0.23	1	1.0	1.0	1.0	2	
	全体	84	1.2	0.57	1	1.0	1.0	1.0	4	
喉頭侵入誤嚥スケール合計点 10ml	TAP群	42	1.4	0.85	1	1.0	1.0	1.0	5	-
（スクリーニング時）	プラセボ群	42	1.3	0.64	1	1.0	1.0	1.0	3	
	全体	84	1.3	0.75	1	1.0	1.0	1.0	5	
日本語版SWAL-QOL合計点	TAP群	42	56.6	10.09	32	51.0	59.0	65.0	70	-
（スクリーニング時）	プラセボ群	42	53.2	8.54	37	48.0	53.0	59.0	70	
	全体	84	54.9	9.44	32	49.0	56.0	62.0	70	
日本版ALSAQ-5合計点	TAP群	42	9.6	3.53	5	7.0	9.0	11.0	19	-
（投与開始時）	プラセボ群	42	9.5	3.29	5	7.0	9.5	12.0	18	
	全体	84	9.5	3.39	5	7.0	9.0	11.0	19	
日本版ALSFRS-R合計点	TAP群	42	41.9	3.09	33	39.0	43.0	44.0	47	-
（投与開始時）	プラセボ群	42	41.1	3.20	35	39.0	41.0	43.0	47	
	全体	84	41.5	3.15	33	39.0	41.0	44.0	47	
SBMAFRS合計点	TAP群	42	43.7	5.47	26	40.0	44.0	47.0	53	-
（投与開始時）	プラセボ群	42	41.7	5.94	30	37.0	41.0	47.0	52	
	全体	84	42.7	5.76	26	39.0	43.0	47.0	53	
QMG Score合計点	TAP群	42	5.1	3.08	0	3.0	5.0	7.0	11	-
（投与開始時）	プラセボ群	42	6.1	2.57	0	4.0	6.0	8.0	11	
	全体	84	5.6	2.86	0	4.0	6.0	7.0	11	
尿中8-OHdG	TAP群	42	6.44	3.488	0.0	4.30	6.05	8.80	14.1	-
（投与開始時）	プラセボ群	42	6.83	3.846	0.0	4.10	6.55	9.10	16.6	
	全体	84	6.64	3.655	0.0	4.20	6.25	9.05	16.6	
血清テストステロン(ng/mL)	TAP群	42	8.582	3.0009	3.91	6.300	8.115	10.100	19.50	-
（投与開始時）	プラセボ群	42	7.862	3.0161	3.14	5.690	7.480	9.080	14.70	
	全体	84	8.222	3.0122	3.14	6.135	7.940	9.885	19.50	
CAGリピート数	TAP群	42	48.3	3.66	41	46.0	47.5	51.0	57	0.805
（投与開始時）	プラセボ群	42	48.1	3.39	43	46.0	47.5	51.0	59	
	全体	84	48.2	3.51	41	46.0	47.5	51.0	59	

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.2-1

表 2.7.6.2-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）〔FAS（未治療例）〕

数値は例数 括弧内は百分率

項目		分類	TAP群	プラセボ群	全体	χ^2検定 p値	2標本 Wilcoxon検定 p値
例数			42	42	84	-	-
年齢		54歳以下	25(59.5%)	28(66.7%)	53(63.1%)	0.497	-
		55歳以上	17(40.5%)	14(33.3%)	31(36.9%)		
		64歳以下	40(95.2%)	41(97.6%)	81(96.4%)	0.556	-
		65歳以上	2(4.8%)	1(2.4%)	3(3.6%)		
		30-39歳	4(9.5%)	5(11.9%)	9(10.7%)	0.252	0.540
		40-49歳	15(35.7%)	13(31.0%)	28(33.3%)		
		50-59歳	12(28.6%)	19(45.2%)	31(36.9%)		
		60-69歳	11(26.2%)	5(11.9%)	16(19.0%)		
筋力低下発症からの経過年数		10年未満	35(83.3%)	33(78.6%)	68(81.0%)	0.578	-
		10年以上	7(16.7%)	9(21.4%)	16(19.0%)		
同意取得時の臨床症状		なし	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-
		あり	42(100.0%)	42(100.0%)	84(100.0%)		
	四肢麻痺	なし	1(2.4%)	0(0.0%)	1(1.2%)	-	-
		あり	41(97.6%)	42(100.0%)	83(98.8%)		
	球麻痺	なし	0(0.0%)	4(9.5%)	4(4.8%)	-	-
		あり	42(100.0%)	38(90.5%)	80(95.2%)		
既往歴		なし	12(28.6%)	14(33.3%)	26(31.0%)	-	-
		あり	30(71.4%)	28(66.7%)	58(69.0%)		
合併症		なし	0(0.0%)	2(4.8%)	2(2.4%)	-	-
		あり	42(100.0%)	40(95.2%)	82(97.6%)		
	高血圧	なし	22(52.4%)	20(47.6%)	42(50.0%)	-	-
		あり	20(47.6%)	22(52.4%)	42(50.0%)		
	糖尿病	なし	37(88.1%)	38(90.5%)	75(89.3%)	-	-
		あり	5(11.9%)	4(9.5%)	9(10.7%)		
	高脂血症	なし	12(28.6%)	16(38.1%)	28(33.3%)	-	-
		あり	30(71.4%)	26(61.9%)	56(66.7%)		
	その他	なし	1(2.4%)	7(16.7%)	8(9.5%)	-	-
		あり	41(97.6%)	35(83.3%)	76(90.5%)		
前治療薬		なし	27(64.3%)	25(59.5%)	52(61.9%)	-	-
		あり	15(35.7%)	17(40.5%)	32(38.1%)		
CAGリピート数		49以下	27(64.3%)	29(69.0%)	56(66.7%)	0.643	-
		50以上	15(35.7%)	13(31.0%)	28(33.3%)		

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.2-2

2.7.6.2.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目〔咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1 回法〕

1）主解析

FAS（未治療例）のうち、投与終了時と投与開始時の両方のデータが揃った被験者を解析対象として、投与終了時（投与開始 48 週後又は投与中止時、以下同様）における投与開始時（スクリーニング時）からの咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1 回法の変化量について、同時調整モデルにより群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-6 に示した。

投与終了時における咽頭部バリウム残留率の投与開始時からの変化量について同時調整モデルにより群間比較を行った結果、有意な群間差は認められなかった（p = 0.697）。

投与終了時における投与開始時からの変化量の調整済み平均値（90%信頼区間）は TAP 群で-2.90%（-7.08%～1.28%）、プラセボ群で-1.82%（-5.77%～2.13%）であり、両群ともに投与開始時と比べて減少する傾向がみられたが、有意な減少ではなかった。TAP 群のプラセボ群に対する群間差（TAP 群－プラセボ群、以下同様）（90%信頼区間）は、-1.08%（-5.69%～3.53%）であった。

表 2.7.6.2-6　咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法：同時調整モデルによる解析〔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 5%以上～20%未満* β_2	-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 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	調整済み平均値の群間差	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
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：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-1

2）副解析

FAS（未治療例）のうち、投与終了時と投与開始時の両方のデータが揃った被験者を解析対象として、投与終了時における投与開始時（スクリーニング時）からの咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法の変化量について、2標本t検定により群間比較を行った結果を表2.7.6.2-7に示した。

投与終了時における咽頭部バリウム残留率の投与開始時からの変化量について2標本t検定で比較したところ、有意な群間差はみられなかった（p = 0.634）。

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-2.88%（-6.52%～0.77%）、プラセボ群で-1.42%（-5.06%～2.23%）であり、両群ともに投与開始時と比べて減少する傾向がみられたが、有意な減少ではなかった。TAP群のプラセボ群に対する群間差（90%信頼区間）は-1.46%（-6.56%～3.63%）であった。

表 2.7.6.2-7　咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法　投与終了時〔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

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

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

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

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-2

3）その他の解析

FAS（未治療例）を解析対象として、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（スクリーニング時）からの咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1 回法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 2.7.6.2-8 に示した。

FAS（未治療例）の TAP 群、プラセボ群ともに、咽頭部バリウム残留率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減少する傾向がみられたが、有意な減少ではなかった。24 週後及び 48 週後の咽頭部バリウム残留率の変化量の平均値（90%信頼区間）は、TAP 群でそれぞれ-2.01%（-4.46%～0.44%）及び-2.45%（-6.12%～1.22%）、プラセボ群でそれぞれ-0.18%（-3.74%～3.38%）及び-1.42%（-5.06%～2.23%）であった。24 週後及び 48 週後の変化量の群間差（90%信頼区間）は、それぞれ-1.83%（-6.12%～2.46%）及び-1.03%（-6.14%～4.08%）であり、いずれの時点でも有意な群間差はみられなかった。

被験者ごとの推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2-8　時点別の咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法〔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 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	10.67	11.842	1.0	3.50	7.50	15.00	60.0	7.56	13.78	6.93	14.41		
		24週後	41	8.66	11.528	1.0	3.50	5.00	10.00	70.0	5.63	11.69	5.02	12.30		
		48週後	40	7.74	9.923	1.0	3.50	5.00	10.00	55.0	5.09	10.38	4.56	10.91		
		終了時	41	7.79	9.804	1.0	3.50	5.00	10.00	55.0	5.21	10.37	4.70	10.89		
	変化量*	24週後	41	-2.01	9.320	-30.0	-5.00	0.00	1.50	20.0	-4.46	0.44	-4.95	0.93	0.174	0.164
		48週後	40	-2.45	13.761	-55.0	-5.50	0.00	1.25	40.0	-6.12	1.22	-6.85	1.95	0.267	0.118
		終了時	41	-2.88	13.862	-55.0	-5.50	0.00	1.00	40.0	-6.52	0.77	-7.25	1.50	0.191	0.078
プラセボ群	測定値	開始時	42	11.73	15.437	2.0	3.50	7.50	10.00	65.0	7.72	15.73	6.92	16.54		
		24週後	42	11.55	16.194	1.0	3.50	6.75	10.00	80.0	7.34	15.75	6.50	16.59		
		48週後	42	10.31	15.798	1.0	2.00	5.00	7.50	80.0	6.21	14.41	5.39	15.23		
		終了時	42	10.31	15.798	1.0	2.00	5.00	7.50	80.0	6.21	14.41	5.39	15.23		
	変化量*	24週後	42	-0.18	13.704	-40.0	-3.00	0.00	1.50	55.0	-3.74	3.38	-4.45	4.09	0.933	0.371
		48週後	42	-1.42	14.026	-45.0	-5.00	-1.50	1.50	55.0	-5.06	2.23	-5.79	2.95	0.516	0.099
		終了時	42	-1.42	14.026	-45.0	-5.00	-1.50	1.50	55.0	-5.06	2.23	-5.79	2.95	0.516	0.099

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 下限値	両側90%信頼区間 上限値	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値	2標本t検定 p値	2標本Wilcoxon検定 p値
群間差	測定値	開始時	-1.06	-6.09	3.98	-7.07	4.96	0.728	0.948
		24週後	-2.89	-8.03	2.26	-9.04	3.26	0.352	0.494
		48週後	-2.57	-7.45	2.30	-8.40	3.26	0.382	0.758
		終了時	-2.52	-7.33	2.30	-8.28	3.24	0.387	0.849
	変化量*	24週後	-1.83	-6.12	2.46	-6.96	3.30	0.479	0.591
		48週後	-1.03	-6.14	4.08	-7.14	5.08	0.737	0.988
		終了時	-1.46	-6.56	3.63	-7.55	4.63	0.634	0.876

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-3

FAS（既治療例）の TAP 群、プラセボ群ともに投与後のいずれの時点でも咽頭部バリウム残留率の平均値は投与開始時と比べて増加する傾向がみられたが、有意な増加ではなかった。いずれの時点でも、咽頭部バリウム残留率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。

FAS（未治療例）のうち筋力低下発症 10 年未満の被験者の投与終了時における咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法の投与開始時からの変化量について同時調整モデルにより群間比較を行った結果、有意な群間差はみられなかった（p = 0.989）（TAP 群 35 例、プラセボ群 33 例）。投与終了時における投与開始時からの変化量の調整済み平均値(90%信頼区間)は、TAP 群で-6.97%（-9.99%～-3.94%）、プラセボ群で-6.93%（-10.02%～-3.85%）であり、両群ともに投与開始時と比べて有意に減少した。TAP 群のプラセボ群に対する群間差（90%信頼区間）は、-0.03%（-4.06%～3.99%）であった。

また、FAS（未治療例）のうち筋力低下発症 10 年未満の被験者（TAP 群 34～35 例、プラセボ群 33 例）を対象とした時点別では、FAS（未治療例）を解析対象とした結果と同様、TAP 群、プラセボ群ともに投与後のいずれの時点でも咽頭部バリウム残留率の平均値は投与開始時と比べて減少する傾向がみられ、プラセボ群では 48 週後及び投与終了時に有意な減少がみられた。プラセボ群の 48 週後及び投与終了時における咽頭部バリウム残留率の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は-3.97%（-7.23%～-0.71%）であった。投与後のいず

れの時点でも、咽頭部バリウム残留率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。

FAS（既治療例）のうち筋力低下発症10年未満の被験者数は少なく（TAP群3例、プラセボ群2例）、意味のある解析結果ではなかった。

（2）重要な副次的解析

FAS（未治療例）を解析対象として、24週及び48週における投与開始時からの咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法の変化量について、MIXEDモデルにより経時測定データ解析を行った結果を表2.7.6.2-9に示した。

投与開始時（スクリーニング時）からの咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法の変化量についてMIXEDモデルによる経時測定データ解析の結果、有意な群間差はみられなかった（$p = 0.517$）。

投与開始時からの変化量の最小二乗平均値(90%信頼区間)はTAP群で-1.5%(-6.5%～3.5%)、プラセボ群で-0.4%（-6.5%～5.8%）であり、両群ともに投与開始時と比べて減少する傾向がみられたが、有意な減少ではなかった。TAP群のプラセボ群に対する群間差（90%信頼区間）は-1.1%（-4.1%～1.8%）であった。

投与群と時点間との交互作用について検定を行った結果、投与群と時点との間に交互作用はみられなかった（$p = 0.902$）。

表 2.7.6.2-9　咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法　MIXEDモデルによる経時測定データ解析〔FAS（未治療例）〕

帰無モデルの尤度比検定

自由度	カイ二乗値	p値
2	16.60	<0.001

固定効果の解

固定効果		推定値	自由度	t値	p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
切片 β_0		6.33	76	1.85	0.067	0.64	12.02	-0.47	13.13
投与群 β_1		-1.14	76	-0.65	0.517	-4.06	1.78	-4.63	2.35
時点 β_2		1.07	76	0.75	0.455	-1.30	3.44	-1.77	3.90
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_3	5%以上～20%未満*	-3.46	76	-2.89	0.005	-5.46	-1.47	-5.85	-1.07
	20%以上*	-10.80	76	-1.51	0.135	-22.70	1.11	-25.04	3.44
筋力低下発症からの経過年数 β_4		-6.07	76	-1.28	0.204	-13.96	1.83	-15.51	3.38
CAGリピート数 β_5		1.06	76	0.45	0.653	-2.85	4.97	-3.62	5.74

*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	76	0.42	0.517
時点 β_2	1	76	0.56	0.455
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_3	2	76	4.56	0.013
筋力低下発症からの経過年数 β_4	1	76	1.64	0.204
CAGリピート数 β_5	1	76	0.20	0.653

最小二乗平均値

固定効果		自由度	調整済み平均値	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
薬剤群	TAP群	76	-1.5	-6.5	3.5	-7.5	4.4
	プラセボ群	76	-0.4	-6.5	5.8	-7.7	7.0
時点	24週後	76	-0.4	-6.0	5.1	-7.0	6.2
	48週後	76	-1.5	-7.0	4.0	-8.1	5.1

最小二乗平均値の群間差

群間差	自由度	調整済み平均値の群間差	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
TAP群-プラセボ群	76	-1.1	-4.1	1.8	-4.6	2.4

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(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
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：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-4

（3）副次評価項目

1）嚥下機能スコア（日本語版 SDQ）

FAS（未治療例）を解析対象として、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（スクリーニング時）からの嚥下機能スコア（日本語版 SDQ）の合計点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 2.7.6.2-10 に示した。

FAS（未治療例）の TAP 群、プラセボ群ともに、日本語版 SDQ 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増加する傾向がみられ、TAP 群では 48 週後及び投与終了時に、プラセボ群では 24 週後に日本語版 SDQ の合計点に投与開始時からの有意な増加がみられた。いずれの時点でも日本語版 SDQ 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。

被験者ごとの推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2-10　時点別の嚥下機能スコアの合計点（日本語版 SDQ）〔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	9.39	7.355	2.0	4.00	7.00	13.00	28.0	7.46	11.32	7.07	11.71		
		24週後	41	10.27	8.261	2.0	4.00	6.00	13.00	29.0	8.10	12.44	7.66	12.88		
		48週後	40	10.53	7.987	2.0	4.00	7.50	16.50	30.0	8.40	12.65	7.97	13.08		
		終了時	41	10.56	7.890	2.0	4.00	8.00	16.00	30.0	8.49	12.64	8.07	13.05		
	変化量*	24週後	41	0.88	3.887	-5.0	-1.00	1.00	3.00	16.0	-0.14	1.90	-0.35	2.10	0.155	0.264
		48週後	40	1.33	4.184	-7.0	-1.00	0.00	3.50	14.0	0.21	2.44	-0.01	2.66	0.052	0.075
		終了時	41	1.17	4.248	-7.0	-1.00	0.00	3.00	14.0	0.05	2.29	-0.17	2.51	0.085	0.127
プラセボ群	測定値	開始時	42	9.76	7.554	2.0	4.00	8.50	13.00	31.0	7.80	11.72	7.41	12.12		
		24週後	42	11.02	8.068	2.0	5.00	10.00	15.00	33.0	8.93	13.12	8.51	13.54		
		48週後	42	10.79	7.189	2.0	5.00	9.00	15.00	29.0	8.92	12.65	8.55	13.03		
		終了時	42	10.79	7.189	2.0	5.00	9.00	15.00	29.0	8.92	12.65	8.55	13.03		
	変化量*	24週後	42	1.26	3.683	-5.0	-1.00	1.00	3.00	17.0	0.31	2.22	0.11	2.41	0.031	0.036
		48週後	42	1.02	4.458	-6.0	-1.00	1.00	3.00	19.0	-0.13	2.18	-0.37	2.41	0.144	0.196
		終了時	42	1.02	4.458	-6.0	-1.00	1.00	3.00	19.0	-0.13	2.18	-0.37	2.41	0.144	0.196

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	-0.37	-3.10	2.35	-3.63	2.89	0.820	0.794
		24週後	-0.76	-3.74	2.23	-4.32	2.81	0.674	0.540
		48週後	-0.26	-3.05	2.53	-3.60	3.08	0.876	0.602
		終了時	-0.22	-2.98	2.53	-3.52	3.07	0.892	0.648
	変化量*	24週後	-0.38	-1.77	1.00	-2.04	1.27	0.645	0.620
		48週後	0.30	-1.29	1.89	-1.60	2.20	0.753	0.786
		終了時	0.15	-1.44	1.74	-1.76	2.05	0.878	0.919

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-5

2）嚥下機能指標の評価

嚥下機能指標のうち、初回嚥下後（3 回法及び 10 mL）及び一連の嚥下後（1 回法、3 回法及び 10 mL）に測定した咽頭部バリウム残留率及び口腔内バリウム残留率については、FAS（未治療例）では TAP 群、プラセボ群ともに投与後に減少（改善）する傾向がみられた評価項目が多く、TAP 群では 48 週後及び投与終了時に投与開始時と比べて有意に減少した評価

項目も多かった。FAS（既治療例）ではFAS（未治療例）と比べて、咽頭部バリウム残留率又は口腔内バリウム残留率が投与開始時と比べて有意に減少した評価項目は少なかった。

嚥下回数(1回法、3回法及び10 mL)及び喉頭侵入誤嚥スケール(1回法、3回法及び10 mL)については、FAS（未治療例）のTAP群では有意な変化ではないものの投与後に減少する傾向がみられた評価項目が多かったが、プラセボ群では投与開始時からの減少がみられない評価項目が多かった。FAS（既治療例）ではFAS（未治療例）と比べて、嚥下回数又は喉頭侵入誤嚥スケールの点数が投与後に増加（悪化）した評価項目が多かった。FAS（未治療例）では48週後又は投与終了時に90%信頼区間から有意な群間差が認められた評価項目はなかった。

FAS（未治療例）のうち筋力低下発症10年未満の被験者では、48週後の口腔内バリウム残留率（10 mL）に有意な群間差がみられ、プラセボ群の方がTAP群と比較して減少率が高かった。FAS（既治療例）では48週後の喉頭侵入誤嚥スケール（10 mL）に有意な群間差がみられ、TAP群の方がプラセボ群と比較して減少率が高かった。

3）QOLの評価

① 日本語版SWAL-QOL

FAS（未治療例）を解析対象として、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（スクリーニング時）からの日本語版SWAL-QOLの合計点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2.7.6.2-11に示した。

FAS（未治療例）のTAP群では、日本語版SWAL-QOL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減少した。プラセボ群では、日本語版SWAL-QOL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減少する傾向がみられたが、有意な減少ではなかった。いずれの時点でも日本語版SWAL-QOL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。

被験者ごとの推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2-11　時点別の日本語版 SWAL-QOL の合計点〔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	56.49	10.201	32.0	51.00	59.00	65.00	70.0	53.81	59.17	53.27	59.71		
		24週後	41	54.46	9.595	32.0	50.00	54.00	64.00	69.0	51.94	56.99	51.44	57.49		
		48週後	40	54.25	10.886	30.0	46.00	54.50	62.50	70.0	51.35	57.15	50.77	57.73		
		終了時	41	54.20	10.755	30.0	46.00	54.00	62.00	70.0	51.37	57.02	50.80	57.59		
	変化量＊	24週後	41	-2.02	5.106	-16.0	-4.00	-1.00	1.00	8.0	-3.37	-0.68	-3.64	-0.41	0.015	0.021
		48週後	40	-2.55	6.106	-14.0	-7.50	-2.50	2.00	11.0	-4.18	-0.92	-4.50	-0.60	0.011	0.013
		終了時	41	-2.29	6.250	-14.0	-7.00	-2.00	2.00	11.0	-3.94	-0.65	-4.27	-0.32	0.023	0.027
プラセボ群	測定値	開始時	42	53.19	8.538	37.0	48.00	53.00	59.00	70.0	50.97	55.41	50.53	55.85		
		24週後	42	52.98	9.960	30.0	48.00	52.50	59.00	70.0	50.39	55.56	49.87	56.08		
		48週後	42	52.07	9.659	35.0	47.00	52.00	59.00	70.0	49.56	54.58	49.06	55.08		
		終了時	42	52.07	9.659	35.0	47.00	52.00	59.00	70.0	49.56	54.58	49.06	55.08		
	変化量＊	24週後	42	-0.21	5.990	-18.0	-3.00	-1.00	2.00	14.0	-1.77	1.34	-2.08	1.65	0.817	0.599
		48週後	42	-1.12	7.068	-16.0	-5.00	-1.00	3.00	18.0	-2.95	0.72	-3.32	1.08	0.310	0.257
		終了時	42	-1.12	7.068	-16.0	-5.00	-1.00	3.00	18.0	-2.95	0.72	-3.32	1.08	0.310	0.257

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	3.30	-0.13	6.73	-0.81	7.40	0.113	0.062
		24週後	1.49	-2.09	5.06	-2.79	5.76	0.490	0.427
		48週後	2.18	-1.60	5.96	-2.34	6.70	0.340	0.313
		終了時	2.12	-1.61	5.86	-2.34	6.59	0.346	0.322
	変化量＊	24週後	-1.81	-3.85	0.23	-4.24	0.62	0.142	0.215
		48週後	-1.43	-3.86	1.00	-4.34	1.48	0.330	0.379
		終了時	-1.17	-3.61	1.27	-4.09	1.74	0.425	0.479

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-20

FAS（既治療例）を解析対象として、上記と同様の解析を行った。FAS（既治療例）の TAP 群では、投与後のいずれの時点でも日本語版 SWAL-QOL の合計点の平均値は投与開始時と比べて減少する傾向がみられたが、有意な減少ではなかった。プラセボ群では、いずれの時点でも日本語版 SWAL-QOL の合計点の平均値は投与開始時と比べて増加する傾向がみられ、48 週後及び投与終了時では有意な増加がみられた。24 週後における日本語版 SWAL-QOL 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が、48 週後及び投与終了時の群間差の点推定値（90%信頼区間）は、それぞれ-4.21 点（-7.97 点～-0.45 点）及び-5.11 点（-9.07 点～-1.15 点）であり、有意な群間差がみられた。

② 日本語版 ALSAQ-5

FAS（未治療例）を解析対象として、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（スクリーニング時）からの日本語版 ALSAQ-5 の合計点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 2.7.6.2-12 に示した。

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。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。

被験者ごとの推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2-12　時点別の日本語版 ALSAQ-5 の合計点〔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：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-21

FAS（既治療例）の TAP 群では、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な増加がみられた。プラセボ群でも、投与後のいずれの時点でも日本語版 ALSAQ-5 の合計点の平均値は投与開始時と比べて増加する傾向がみられ、48 週後及び投与終了時に有意な増加がみられた。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。

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

① 日本版 ALSFRS-R

FAS（未治療例）を解析対象として、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（スクリーニング時）からの日本版 ALSFRS-R の合計点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 2.7.6.2-13 に示した。

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でも投与開始時からの有意な減少がみられた。いずれの時点でも日本版 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。

被験者ごとの推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2-13　時点別の日本版 ALSFRS-R の合計点〔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：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-22

FAS（既治療例）の日本版 ALSFRS-R の結果は、FAS（未治療例）を解析対象とした結果と同様であった。

② SBMAFRS

FAS（未治療例）を解析対象として、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(スクリーニング時)からの SBMAFRS の合計点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 2.7.6.2-14 に示した。

FAS（未治療例）の TAP 群、プラセボ群ともに、SBMAFRS 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からの有意な減少がみられた。いずれの時点でも SBMAFRS 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。

被験者ごとの推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2-14　時点別の SBMAFRS の合計点〔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	43.76	5.504	26.0	41.00	44.00	47.00	53.0	42.31	45.20	42.02	45.49		
		24週後	41	41.88	5.501	24.0	38.00	43.00	46.00	51.0	40.43	43.32	40.14	43.61		
		48週後	40	41.93	4.827	30.0	39.50	43.00	44.50	51.0	40.64	43.21	40.38	43.47		
		終了時	41	42.02	4.809	30.0	40.00	43.00	45.00	51.0	40.76	43.29	40.51	43.54		
	変化量＊	24週後	41	-1.88	3.926	-13.0	-4.00	-2.00	1.00	6.0	-2.91	-0.85	-3.12	-0.64	0.003	0.004
		48週後	40	-1.93	3.737	-13.0	-4.00	-2.00	1.00	5.0	-2.92	-0.93	-3.12	-0.73	0.002	0.002
		終了時	41	-1.73	3.892	-13.0	-4.00	-2.00	1.00	6.0	-2.76	-0.71	-2.96	-0.50	0.006	0.007
プラセボ群	測定値	開始時	42	41.69	5.941	30.0	37.00	41.00	47.00	52.0	40.15	43.23	39.84	43.54		
		24週後	42	40.76	5.387	32.0	37.00	40.00	45.00	52.0	39.36	42.16	39.08	42.44		
		48週後	42	40.79	5.168	33.0	37.00	39.50	45.00	52.0	39.44	42.13	39.18	42.40		
		終了時	42	40.79	5.168	33.0	37.00	39.50	45.00	52.0	39.44	42.13	39.18	42.40		
	変化量＊	24週後	42	-0.93	2.626	-7.0	-3.00	-1.00	1.00	4.0	-1.61	-0.25	-1.75	-0.11	0.027	0.038
		48週後	42	-0.90	3.138	-9.0	-2.00	-1.00	1.00	5.0	-1.72	-0.09	-1.88	0.07	0.068	0.124
		終了時	42	-0.90	3.138	-9.0	-2.00	-1.00	1.00	5.0	-1.72	-0.09	-1.88	0.07	0.068	0.124

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	2.07	-0.03	4.16	-0.44	4.57	0.104	0.070
		24週後	1.12	-0.87	3.10	-1.26	3.49	0.353	0.184
		48週後	1.14	-0.70	2.98	-1.06	3.34	0.305	0.186
		終了時	1.24	-0.59	3.06	-0.94	3.42	0.261	0.158
	変化量＊	24週後	-0.95	-2.17	0.27	-2.40	0.51	0.197	0.284
		48週後	-1.02	-2.29	0.25	-2.53	0.49	0.183	0.232
		終了時	-0.83	-2.12	0.46	-2.37	0.72	0.289	0.327

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-23

FAS（既治療例）の TAP 群では、投与後のいずれの時点でも SBMAFRS の合計点の平均値は投与開始時からの有意な減少がみられた。プラセボ群では、SBMAFRS の合計点の平均値は 24 週後に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 週後における SBMAFRS 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が、48 週後及び投与終了時の群間差の点推定値（90%信頼区間）は、それぞれ-2.82 点（-5.23 点～-0.42 点）及び-2.49 点（-4.86 点～-0.13 点）であり、有意な群間差がみられた。

③ QMG Score

FAS（未治療例）を解析対象として、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（スクリーニング時）からの QMG Score の合計点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 2.7.6.2-15 に示した。

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。

被験者ごとの推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2-15　時点別の QMG Score の合計点〔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：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-24

FAS（既治療例）の TAP 群では、投与後のいずれの時点でも QMG Score の合計点の平均値が投与開始時と比べて増加する傾向がみられたが、有意な増加ではなかった。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。いずれの時点でも 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。

5）陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合

FAS（未治療例）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 2.7.6.2-16 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。

表 2.7.6.2-16　時点別の陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合〔FAS（未治療例）〕

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

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

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

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

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-25

FAS（既治療例）のTAP群では、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の平均値は48週後及び投与終了時のいずれの時点でも投与開始時と比べて有意に減少した。プラセボ群では、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の平均値は48週後及び投与終了時のいずれの時点でも投与開始時と比べて増加したが、有意な増加ではなかった。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-19.15%（-28.94%～-9.36%）であり、有意な群間差がみられた。

6）入院時血清 CK

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）からの入院時血清 CK の測定値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 2.7.6.2-17 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。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。

被験者ごとの推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2-17　時点別の入院時血清 CK〔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 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	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 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	-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：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-26

FAS（既治療例）の TAP 群、プラセボ群ともに入院時血清 CK の平均値は 48 週後及び投与終了時のいずれの時点でも投与開始時からの有意な減少がみられた。いずれの時点でも入院時血清 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。

7）酸化ストレスマーカー〔尿中 8-水酸基デオキシグアノシン（OHdG）〕

FAS（未治療例）を解析対象として、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（スクリーニング時）からの尿中 8-OHdG の測定値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 2.7.6.2-18 に示した。

FAS（未治療例）の TAP 群、プラセボ群ともに、尿中 8-OHdG の平均値は 24 週後では投与開始時からの有意な減少がみられ、48 週後及び投与終了時では投与開始時と同程度であった。いずれの時点でも尿中 8-OHdG 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。

被験者ごとの推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2-18　時点別の尿中 8-OHdG〔FAS（未治療例）〕

単位（ng/mL）
＊ 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	6.50	3.515	0.0	4.50	6.10	8.80	14.1	5.57	7.42	5.39	7.60		
		24週後	41	4.61	3.893	0.0	2.30	4.20	6.30	19.8	3.58	5.63	3.38	5.84		
		48週後	40	7.09	3.960	0.0	4.75	6.35	10.15	17.4	6.04	8.15	5.83	8.36		
		終了時	41	7.05	3.920	0.0	5.00	5.90	10.10	17.4	6.02	8.08	5.81	8.29		
	変化量*	24週後	41	-1.89	4.097	-10.2	-4.90	-2.20	0.50	8.7	-2.97	-0.81	-3.18	-0.59	0.005	0.005
		48週後	40	0.44	4.136	-9.6	-2.15	-0.05	2.65	9.7	-0.67	1.54	-0.89	1.76	0.509	0.786
		終了時	41	0.56	4.157	-9.6	-2.10	0.00	3.00	9.7	-0.54	1.65	-0.76	1.87	0.396	0.607
プラセボ群	測定値	開始時	42	6.83	3.846	0.0	4.10	6.55	9.10	16.6	5.83	7.83	5.63	8.03		
		24週後	42	3.68	3.019	0.0	0.00	3.60	5.50	12.8	2.89	4.46	2.74	4.62		
		48週後	42	7.09	3.909	0.0	4.70	6.00	9.60	19.2	6.07	8.10	5.87	8.30		
		終了時	42	7.09	3.909	0.0	4.70	6.00	9.60	19.2	6.07	8.10	5.87	8.30		
	変化量*	24週後	42	-3.16	4.331	-14.1	-5.60	-3.65	-1.40	7.1	-4.28	-2.03	-4.51	-1.81	<0.001	<0.001
		48週後	42	0.25	4.131	-13.8	-2.60	0.85	2.60	9.3	-0.82	1.32	-1.03	1.54	0.694	0.632
		終了時	42	0.25	4.131	-13.8	-2.60	0.85	2.60	9.3	-0.82	1.32	-1.03	1.54	0.694	0.632

単位（ng/mL）
＊ 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	-0.34	-1.68	1.01	-1.95	1.27	0.677	0.705
		24週後	0.93	-0.34	2.20	-0.59	2.45	0.226	0.324
		48週後	0.01	-1.44	1.45	-1.72	1.74	0.993	0.812
		終了時	-0.03	-1.46	1.40	-1.74	1.68	0.968	0.848
	変化量*	24週後	1.27	-0.27	2.81	-0.57	3.11	0.174	0.173
		48週後	0.18	-1.34	1.70	-1.63	2.00	0.841	0.770
		終了時	0.30	-1.21	1.82	-1.51	2.11	0.739	0.902

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-27

FAS（既治療例）の TAP 群では尿中 8-OHdG 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減少する傾向がみられたが、有意な減少ではなかった。プラセボ群では、24 週後の尿中 8-OHdG の平均値は投与開始時と比べて有意な減少がみられ、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、有意な増加ではなかった。いずれの時点でも尿中 8-OHdG 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。

（4）部分集団の検討

咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）1回法の投与終了時（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。

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

各部分集団での咽頭部バリウム残留率のばらつきが大きいことを考慮すると、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。

2.7.6.2.2.4 その他の評価項目（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2.7.6.2-19、濃度推移を図2.7.6.2-3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8.53±3.053 ng/mLから24週後の0.21±0.168 ng/mLへと大幅に低下し、48週後には0.58±1.494 ng/mLであった。プラセボ群では、48週後の血清テストステロン濃度（7.71±2.974 ng/mL）は投与開始時（7.86±3.016 ng/mL）と同様の濃度であった。

表 2.7.6.2-19　時点別の血清テストステロン〔FAS（未治療例）〕

単位(ng/mL)
＊ 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	8.53	3.053	3.9	6.27	8.06	9.89	19.5	7.72	9.35	7.56	9.51		
		24週後	40	0.21	0.168	0.0	0.12	0.18	0.30	0.9	0.17	0.26	0.16	0.27		
		48週後	40	0.58	1.494	0.0	0.15	0.23	0.36	8.6	0.18	0.98	0.10	1.06		
		終了時	40	0.58	1.494	0.0	0.15	0.23	0.36	8.6	0.18	0.98	0.10	1.06		
	変化量*	24週後	40	-8.32	3.069	-19.5	-9.61	-7.96	-6.22	-3.7	-9.14	-7.50	-9.30	-7.34	<0.001	<0.001
		48週後	40	-7.95	3.241	-14.8	-9.65	-7.92	-6.18	3.9	-8.82	-7.09	-8.99	-6.92	<0.001	<0.001
		終了時	40	-7.95	3.241	-14.8	-9.65	-7.92	-6.18	3.9	-8.82	-7.09	-8.99	-6.92	<0.001	<0.001
プラセボ群	測定値	開始時	42	7.86	3.016	3.1	5.69	7.48	9.08	14.7	7.08	8.65	6.92	8.80		
		24週後	42	6.61	2.990	2.7	4.35	5.50	8.40	13.7	5.84	7.39	5.68	7.55		
		48週後	42	7.71	2.974	3.3	5.65	7.17	9.73	15.9	6.94	8.49	6.79	8.64		
		終了時	42	7.71	2.974	3.3	5.65	7.17	9.73	15.9	6.94	8.49	6.79	8.64		
	変化量*	24週後	42	-1.25	1.682	-5.0	-2.14	-1.18	-0.47	2.8	-1.68	-0.81	-1.77	-0.72	<0.001	<0.001
		48週後	42	-0.15	1.570	-4.7	-0.99	-0.21	0.79	5.2	-0.56	0.26	-0.64	0.34	0.541	0.357
		終了時	42	-0.15	1.570	-4.7	-0.99	-0.21	0.79	5.2	-0.56	0.26	-0.64	0.34	0.541	0.357

単位(ng/mL)
＊ 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	0.67	-0.44	1.79	-0.66	2.01	0.318	0.271
		24週後	-6.40	-7.19	-5.61	-7.34	-5.46	<0.001	<0.001
		48週後	-7.13	-8.00	-6.26	-8.18	-6.09	<0.001	<0.001
		終了時	-7.13	-8.00	-6.26	-8.18	-6.09	<0.001	<0.001
	変化量*	24週後	-7.07	-7.98	-6.17	-8.15	-5.99	<0.001	<0.001
		48週後	-7.81	-8.73	-6.88	-8.92	-6.69	<0.001	<0.001
		終了時	-7.81	-8.73	-6.88	-8.92	-6.69	<0.001	<0.001

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4-28

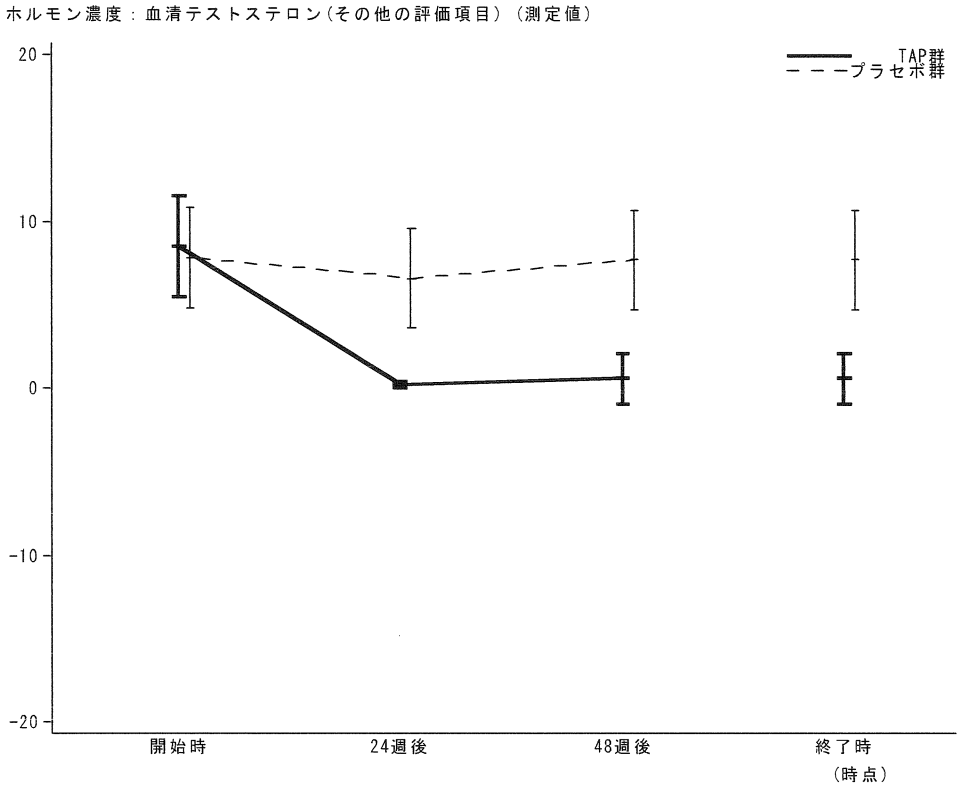


図 2.7.6.2-3　血清テストステロン濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）図 14.2-288

2.7.6.2.2.5 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（未治療例）（TAP 群 42 例、プラセボ群 42 例）における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2-20 に示した。

未治療例（TAP 群 42 例、プラセボ群 42 例）の治験薬投与回数は、TAP 群で 1 回及び 3 回が各 1 例であった他はすべて 4 回であった。治験薬投与間隔の平均値は 81.6～86.3 日であり、投与群間に差はなかった。治験薬投与開始日からの平均日数は、2 回目、3 回目及び 4 回目のいずれの投与でも投与群間に差はなかった。

表 2.7.6.2-20　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（未治療例）〕

項目	分類	TAP群	プラセボ群
例数		42	42
治験薬投与回数	0回	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）
	1回	1（ 2.4%）	0（ 0.0%）
	2回	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）
	3回	1（ 2.4%）	0（ 0.0%）
	4回	40（ 95.2%）	42（100.0%）

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3-2

既治療例の治験薬投与回数は、TAP群の1例が2回であった他はすべて4回であった。治験薬投与間隔の平均値は77.8～86.1日であり、投与群間に差はなかった。治験薬投与開始日からの平均日数は、2回目、3回目、4回目のいずれの投与でも投与群間に差はなかった。

（2）有害事象

1）有害事象の発現状況

未治療例での有害事象の発現率を表2.7.6.2-21に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率を表2.7.6.2-22に示した。

有害事象はTAP群では42例中40例に168件発現し、発現率（90%信頼区間）は95.2%（85.8%～99.1%）であった。プラセボ群では42例中36例に128件発現し、発現率（90%信頼区間）は85.7%（73.7%～93.6%）であった。χ^2検定により群間比較を行ったところ、有害事象の発現率に群間差はみられなかった（$p = 0.137$）。

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42例中33例に107件発現し、発現率（90%信頼区間）は78.6%（65.6%～88.3%）であった。プラセボ群では42例中22例に59件発現し、発現率（90%信頼区間）は52.4%（38.7%～65.8%）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率は、TAP群の方がプラセボ群と比較して高かった（$p = 0.011$、χ^2検定）。

表2.7.6.2-21　有害事象の発現率〔安全性データの解析対象集団（未治療例）〕

項目	投与群	例数	発現例数	発現率	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		発現件数	発現率の差	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		χ^2検定p値
				(%)	下限値	上限値	下限値	上限値			下限値	上限値	下限値	上限値	
有害事象	TAP群	42	40	95.2	85.8	99.1	83.8	99.4	168	9.5	-0.9	19.9	-2.9	21.9	0.137
	プラセボ群	42	36	85.7	73.7	93.6	71.5	94.6	128						

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表12.2-5

表2.7.6.2-22　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率〔安全性データの解析対象集団（未治療例）〕

項目	投与群	例数	発現例数	発現率	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		発現件数	発現率の差	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		χ^2検定p値
				(%)	下限値	上限値	下限値	上限値			下限値	上限値	下限値	上限値	
有害事象	TAP群	42	33	78.6	65.6	88.3	63.2	89.7	107	26.2	9.8	42.6	6.6	45.7	0.011
	プラセボ群	42	22	52.4	38.7	65.8	36.4	68.0	59						

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表12.2-6

既治療例では、有害事象はTAP群では11例中10例に54件発現し、発現率（90%信頼区間）は90.9%（63.6%～99.5%）であった。プラセボ群では9例中7例に19件発現し、発現率（90%信頼区間）は77.8%（45.0%～95.9%）であった。χ^2検定により群間比較を行ったところ、有害事象の発現率に群間差はみられなかった（$p = 0.413$）。

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11例中6例に18件発現し、発現率（90%信頼区間）は54.5%（27.1%～80.0%）であった。プラセボ群では9例中1例に1件発現し、発現率（90%信頼区間）は11.1%（0.6%～42.9%）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率は、TAP群の方がプラセボ群と比較して高かった（$p = 0.042$、χ^2検定）。

2）有害事象の発現率

未治療例でのすべての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、発現例数及び発現率をSOC及びPTごとにそれぞれ表2.7.6.2-23及び表2.7.6.2-24に示した。

未治療例における主な有害事象（いずれかの群で発現率10%以上）とその発現率は、鼻咽頭炎（TAP群33.3%、プラセボ群31.0%、以下同順）、注射部位硬結（19.1%、11.9%）、ほてり（14.3%、2.4%）、体重増加（14.3%、2.4%）、肝機能異常（11.9%、2.4%）及び挫傷（4.8%、14.3%）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率10%以上）とその発現率は、注射部位硬結（19.1%、11.9%）、ほてり（14.3%、2.4%）及び体重増加（14.3%、2.4%）であった。

未治療例における主な有害事象のうち、鼻咽頭炎及び挫傷は全例で治験薬との因果関係が否定されたが、注射部位硬結、ほてり及び体重増加の全例、並びに肝機能異常のほとんどの被験者で治験薬との因果関係が否定されなかった。また、ほてり、体重増加及び注射部位硬結の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群よりTAP群で5%以上高かった。

未治療例における主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも本剤投与によりSBMA患者又は前立腺癌患者等で発現することが知られている事象であった。

この他、本剤投与によりSBMA患者又は前立腺癌患者で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有害事象として、リビドー減退（TAP群4例、プラセボ群0例、以下同順）、性機能不全（2例、0例）、男性性機能不全（1例、0例）、勃起不全（1例、0例）が発現したが、発現率は低かった。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 2.7.6.2-23　有害事象の発現頻度〔安全性データの解析対象集団（未治療例）〕

用語辞書:MedDRA/J Ver.16.1

	TAP群			プラセボ群		
例数	42			42		
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	22	52.4	36	21	50.0	29
気管支炎	1	2.4	1	0	0.0	0
胃腸炎	0	0.0	0	3	7.1	3
歯肉炎	2	4.8	2	2	4.8	2
帯状疱疹	1	2.4	1	2	4.8	2
麦粒腫	0	0.0	0	1	2.4	1
インフルエンザ	1	2.4	1	1	2.4	1
注射部位膿瘍	2	4.8	4	0	0.0	0
鼻咽頭炎	14	33.3	20	13	31.0	15
咽頭炎	3	7.1	4	2	4.8	2
肺炎	0	0.0	0	1	2.4	1
百日咳肺炎	0	0.0	0	1	2.4	1
扁桃炎	1	2.4	1	0	0.0	0
上気道感染	1	2.4	1	0	0.0	0
感染性腸炎	1	2.4	1	0	0.0	0
口腔ヘルペス	0	0.0	0	1	2.4	1
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）	0	0.0	0	1	2.4	1
胃癌	0	0.0	0	1	2.4	1
血液およびリンパ系障害	2	4.8	2	0	0.0	0
貧血	2	4.8	2	0	0.0	0
代謝および栄養障害	5	11.9	5	7	16.7	8
糖尿病	1	2.4	1	1	2.4	1
耐糖能障害	0	0.0	0	1	2.4	1
高コレステロール血症	0	0.0	0	1	2.4	1
高トリグリセリド血症	0	0.0	0	2	4.8	2
高尿酸血症	1	2.4	1	1	2.4	1
食欲減退	0	0.0	0	1	2.4	1
高脂血症	3	7.1	3	1	2.4	1
精神障害	5	11.9	5	0	0.0	0
リビドー減退	4	9.5	4	0	0.0	0
社会逃避行動	1	2.4	1	0	0.0	0
神経系障害	2	4.8	2	5	11.9	5
意識変容状態	0	0.0	0	1	2.4	1
頭痛	0	0.0	0	2	4.8	2
知覚過敏	0	0.0	0	1	2.4	1
感覚鈍麻	0	0.0	0	1	2.4	1
緊張性頭痛	1	2.4	1	0	0.0	0
振戦	1	2.4	1	0	0.0	0
眼障害	4	9.5	4	2	4.8	2
眼瞼炎	1	2.4	1	0	0.0	0
眼瞼痙攣	1	2.4	1	0	0.0	0
結膜沈着物	0	0.0	0	1	2.4	1
眼瞼紅斑	0	0.0	0	1	2.4	1
緑内障	1	2.4	1	0	0.0	0
眼充血	1	2.4	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	2.4	1	2	4.8	2
耳介腫脹	1	2.4	1	0	0.0	0
耳鳴	0	0.0	0	1	2.4	1
頭位性回転性めまい	0	0.0	0	1	2.4	1
血管障害	7	16.7	8	5	11.9	5
高血圧	1	2.4	1	4	9.5	4
末梢冷感	1	2.4	1	0	0.0	0
ほてり	6	14.3	6	1	2.4	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	4.8	2	4	9.5	4
慢性気管支炎	1	2.4	1	0	0.0	0
咳嗽	0	0.0	0	1	2.4	1
誤嚥性肺炎	0	0.0	0	1	2.4	1
鼻漏	1	2.4	1	0	0.0	0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	2	4.8	2

表 2.7.6.2-23　有害事象の発現頻度〔安全性データの解析対象集団（未治療例）〕（続き）

用語辞書:MedDRA/J Ver.16.1

	TAP群			プラセボ群		
例数	42			42		
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	8	19.1	9	10	23.8	16
腹部不快感	0	0.0	0	1	2.4	1
便秘	1	2.4	2	1	2.4	1
齲歯	3	7.1	3	3	7.1	3
下痢	1	2.4	1	0	0.0	0
腸炎	2	4.8	2	0	0.0	0
胃出血	0	0.0	0	1	2.4	1
胃潰瘍	0	0.0	0	2	4.8	2
胃炎	0	0.0	0	1	2.4	1
血便排泄	1	2.4	1	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	1	2.4	1
歯周病	0	0.0	0	2	4.8	2
口内炎	0	0.0	0	2	4.8	3
大腸ポリープ	0	0.0	0	1	2.4	1
肝胆道系障害	5	11.9	5	1	2.4	1
肝機能異常	5	11.9	5	1	2.4	1
皮膚および皮下組織障害	9	21.4	11	3	7.1	3
皮膚炎	1	2.4	1	0	0.0	0
接触性皮膚炎	1	2.4	1	0	0.0	0
薬疹	0	0.0	0	1	2.4	1
湿疹	2	4.8	2	0	0.0	0
多汗症	3	7.1	3	0	0.0	0
寝汗	1	2.4	1	0	0.0	0
発疹	1	2.4	1	0	0.0	0
脂漏性皮膚炎	1	2.4	1	0	0.0	0
顔面腫脹	0	0.0	0	1	2.4	1
蕁麻疹	0	0.0	0	1	2.4	1
乾皮症	1	2.4	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	11	26.2	17	9	21.4	11
関節痛	3	7.1	6	1	2.4	1
背部痛	4	9.5	4	3	7.1	3
鼡径部痛	0	0.0	0	1	2.4	1
筋痙縮	0	0.0	0	1	2.4	1
筋骨格痛	0	0.0	0	1	2.4	1
筋肉痛	2	4.8	2	1	2.4	1
四肢痛	1	2.4	1	1	2.4	1
変形性脊椎症	0	0.0	0	1	2.4	1
腱鞘炎	0	0.0	0	1	2.4	1
椎間板突出	1	2.4	1	0	0.0	0
筋骨格硬直	3	7.1	3	0	0.0	0
腎および尿路障害	2	4.8	2	2	4.8	2
尿管結石	1	2.4	1	0	0.0	0
尿路結石	1	2.4	1	0	0.0	0
血尿	0	0.0	0	1	2.4	1
尿閉	0	0.0	0	1	2.4	1
生殖系および乳房障害	4	9.5	4	1	2.4	1
乳房痛	0	0.0	0	1	2.4	1
性機能不全	2	4.8	2	0	0.0	0
男性性機能不全	1	2.4	1	0	0.0	0
勃起不全	1	2.4	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10	23.8	30	8	19.1	18
胸痛	0	0.0	0	1	2.4	1
悪寒	0	0.0	0	1	2.4	2
医療機器破損	0	0.0	0	1	2.4	1
注射部位内出血	1	2.4	1	0	0.0	0
注射部位硬結	8	19.1	20	5	11.9	10
注射部位疼痛	1	2.4	1	1	2.4	1
注射部位反応	3	7.1	5	1	2.4	3
末梢性浮腫	2	4.8	2	0	0.0	0
注射部位不快感	1	2.4	1	0	0.0	0

表 2.7.6.2-23　有害事象の発現頻度〔安全性データの解析対象集団（未治療例）〕（続き）

用語辞書:MedDRA/J Ver.16.1

	TAP群			プラセボ群		
例数	42			42		
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
臨床検査	12	28.6	14	5	11.9	5
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	2.4	1
グリコヘモグロビン増加	1	2.4	1	0	0.0	0
尿中血陽性	1	2.4	1	1	2.4	1
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	2.4	1
体重増加	6	14.3	6	1	2.4	1
白血球数減少	1	2.4	1	0	0.0	0
尿中白血球陽性	1	2.4	1	1	2.4	1
血中リン増加	3	7.1	3	0	0.0	0
便潜血	1	2.4	1	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	9	21.4	11	11	26.2	15
足関節部骨折	1	2.4	1	0	0.0	0
凍瘡	0	0.0	0	1	2.4	1
足骨折	0	0.0	0	2	4.8	2
靭帯捻挫	2	4.8	2	2	4.8	2
擦過傷	1	2.4	1	1	2.4	1
挫傷	2	4.8	4	6	14.3	6
処置後出血	2	4.8	2	1	2.4	1
歯牙破折	0	0.0	0	1	2.4	1
剥離骨折	1	2.4	1	0	0.0	0
熱中症	0	0.0	0	1	2.4	1

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-1

表 2.7.6.2-24　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〔安全性データの解析対象集団（未治療例）〕

用語辞書:MedDRA/J Ver.16.1

	TAP群			プラセボ群		
例数	42			42		
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	2	4.8	4	0	0.0	0
注射部位膿瘍	2	4.8	4	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）	0	0.0	0	1	2.4	1
胃癌	0	0.0	0	1	2.4	1
血液およびリンパ系障害	2	4.8	2	0	0.0	0
貧血	2	4.8	2	0	0.0	0
代謝および栄養障害	5	11.9	5	6	14.3	7
糖尿病	1	2.4	1	1	2.4	1
耐糖能障害	0	0.0	0	1	2.4	1
高コレステロール血症	0	0.0	0	1	2.4	1
高トリグリセリド血症	0	0.0	0	2	4.8	2
高尿酸血症	1	2.4	1	1	2.4	1
高脂血症	3	7.1	3	1	2.4	1
精神障害	4	9.5	4	0	0.0	0
リビドー減退	4	9.5	4	0	0.0	0
神経系障害	1	2.4	1	4	9.5	4
頭痛	0	0.0	0	2	4.8	2
知覚過敏	0	0.0	0	1	2.4	1
感覚鈍麻	0	0.0	0	1	2.4	1
緊張性頭痛	1	2.4	1	0	0.0	0
眼障害	3	7.1	3	2	4.8	2
眼瞼痙攣	1	2.4	1	0	0.0	0
結膜沈着物	0	0.0	0	1	2.4	1
眼瞼紅斑	0	0.0	0	1	2.4	1
緑内障	1	2.4	1	0	0.0	0
眼充血	1	2.4	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	2	4.8	2
耳鳴	0	0.0	0	1	2.4	1
頭位性回転性めまい	0	0.0	0	1	2.4	1
血管障害	7	16.7	8	5	11.9	5
高血圧	1	2.4	1	4	9.5	4
末梢冷感	1	2.4	1	0	0.0	0
ほてり	6	14.3	6	1	2.4	1
胃腸障害	4	9.5	5	6	14.3	8
便秘	1	2.4	2	0	0.0	0
齲歯	1	2.4	1	0	0.0	0
腸炎	1	2.4	1	0	0.0	0
胃潰瘍	0	0.0	0	1	2.4	1
胃炎	0	0.0	0	1	2.4	1
血便排泄	1	2.4	1	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	1	2.4	1
歯周病	0	0.0	0	2	4.8	2
口内炎	0	0.0	0	1	2.4	2
大腸ポリープ	0	0.0	0	1	2.4	1
肝胆道系障害	4	9.5	4	1	2.4	1
肝機能異常	4	9.5	4	1	2.4	1
皮膚および皮下組織障害	6	14.3	7	0	0.0	0
多汗症	3	7.1	3	0	0.0	0
寝汗	1	2.4	1	0	0.0	0
発疹	1	2.4	1	0	0.0	0
脂漏性皮膚炎	1	2.4	1	0	0.0	0
乾皮症	1	2.4	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	9	21.4	14	5	11.9	6
関節痛	2	4.8	4	0	0.0	0
背部痛	3	7.1	3	2	4.8	2
筋痙縮	0	0.0	0	1	2.4	1
筋肉痛	2	4.8	2	1	2.4	1
四肢痛	1	2.4	1	1	2.4	1
腱鞘炎	0	0.0	0	1	2.4	1
椎間板突出	1	2.4	1	0	0.0	0
筋骨格硬直	3	7.1	3	0	0.0	0

表 2.7.6.2-24　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〔安全性データの解析対象集団（未治療例）〕（続き）

用語辞書:MedDRA/J Ver. 16.1

	TAP群			プラセボ群		
例数	42			42		
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
腎および尿路障害	2	4.8	2	2	4.8	2
尿管結石	1	2.4	1	0	0.0	0
尿路結石	1	2.4	1	0	0.0	0
血尿	0	0.0	0	1	2.4	1
尿閉	0	0.0	0	1	2.4	1
生殖系および乳房障害	4	9.5	4	1	2.4	1
乳房痛	0	0.0	0	1	2.4	1
性機能不全	2	4.8	2	0	0.0	0
男性性機能不全	1	2.4	1	0	0.0	0
勃起不全	1	2.4	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10	23.8	30	8	19.1	15
胸痛	0	0.0	0	1	2.4	1
注射部位内出血	1	2.4	1	0	0.0	0
注射部位硬結	8	19.1	20	5	11.9	10
注射部位疼痛	1	2.4	1	1	2.4	1
注射部位反応	3	7.1	5	1	2.4	3
末梢性浮腫	2	4.8	2	0	0.0	0
注射部位不快感	1	2.4	1	0	0.0	0
臨床検査	12	28.6	14	4	9.5	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	2.4	1
グリコヘモグロビン増加	1	2.4	1	0	0.0	0
尿中血陽性	1	2.4	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	2.4	1
体重増加	6	14.3	6	1	2.4	1
白血球数減少	1	2.4	1	0	0.0	0
尿中白血球陽性	1	2.4	1	1	2.4	1
血中リン増加	3	7.1	3	0	0.0	0
便潜血	1	2.4	1	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	1	2.4	1
靱帯捻挫	0	0.0	0	1	2.4	1

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2-2

既治療例における主な有害事象（いずれかの群で発現例数 2 例以上）とその発現例数は、鼻咽頭炎（TAP 群 6 例、プラセボ群 2 例、以下同順）、挫傷（4 例、3 例）、齲歯（2 例、1 例）及び気管支炎（2 例、0 例）であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

既治療例で発現例数が 2 例以上であった有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

既治療例では、SBMA 患者又は前立腺癌患者への本剤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有害事象として、リビドー減退（1 例、0 例）及び勃起不全（1 例、0 例）が発現したが、発現率は低かった。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。

3）程度別の有害事象の発現率

未治療例及び既治療例のいずれでも、高度の有害事象は認められなかった。

未治療例で発現率が高かった（発現率 10%以上）治験薬との因果関係が否定できない有害事象、及びリビドー減退又は勃起障害に関連する治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも軽度であった。

既治療例で発現したリビドー減退又は勃起障害に関連する治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも軽度であった。

4）発現時期別の有害事象の発現率

発現時期〔0～27、28～83、84～167、168～251、252～（日）〕別の有害事象の解析では、未治療例でTAP群に発現したリビドー減退は、いずれも本剤投与後27日までに発現した。

未治療例及び既治療例で発現した有害事象のいずれも、本剤の継続投与により発現率が上昇する傾向はみられなかった。

5）背景項目別の有害事象の発現率

未治療例では、部分集団ごとの有害事象の発現率に大きな差はみられなかった。

未治療例の部分集団ごとの治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、TAP群では体重65 kg以上の部分集団〔66.7%（14/21例）〕より65 kg未満の部分集団〔90.5%（19/21例）〕の方が高かった。年齢及び筋力低下発症からの経過年数で層別した結果、それぞれ65歳以上及び筋力低下発症からの経過年数が10年以上の部分集団の被験者数が少ないため、部分集団間の比較はできなかった。

既治療例では各部分集団の被験者数が少ないため、部分集団間の比較はできなかった。

6）死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

① 死亡

本治験で有害事象により死亡に至った被験者はいなかった。

② 重篤な有害事象

未治療例における重篤な有害事象の発現率はTAP群では4.8%（2/42例）、プラセボ群では7.1%（3/42例）であった。

未治療例における重篤な治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率はTAP群では4.8%（2/42例）、プラセボ群では2.4%（1/42例）であった。

未治療例では重篤な有害事象は、TAP群で椎間板突出及び糖尿病が各1例に1件ずつ発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群では食欲減退、胃腸炎、胃癌及び胃出血が各1例に1件ずつ発現した。胃癌及び胃出血は同一被験者に発現した。このうち、胃癌は治験薬との因果関係が否定されなかった。

既治療例では重篤な有害事象はTAP群の1例(9.1%)にプリンツメタル狭心症が発現した。プリンツメタル狭心症は治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群では重篤な有害事象は発現しなかった。

未治療例及び既治療例における重篤な有害事象の一覧を表2.7.6.2-25に示した。

表 2.7.6.2-25　重篤な有害事象一覧

投与群	被験者識別コード	有害事象名（PT）	投与開始日/発現日（投与開始からの日数）	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
TAP群	S-10-135	椎間板突出	20[redacted]/08/08 20[redacted]/09/05 (28)	中等度 関連あり 投与量変更せず		軽快 重篤
		椎間板突出	20[redacted]/08/08 20[redacted]/09/05 (28)	中等度 関連あり 投与量変更せず	20[redacted]/02/28 (176)	軽快
TAP群	S-10-139	プリンツメタル狭心症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/11/22 (90)	中等度 関連あり 投与量変更せず		軽快 重篤
TAP群	S-10-144	糖尿病	20[redacted]/09/07 20[redacted]/02/04 (150)	中等度 関連あり 投与量変更せず	20[redacted]/08/23 (200)	回復 重篤
プラセボ群	S-03-101	食欲減退	20[redacted]/04/20 20[redacted]/08/20 (122)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/03/16 (208)	回復 重篤
プラセボ群	S-06-109	胃腸炎	20[redacted]/07/06 20[redacted]/02/28 (237)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/03/09 (9)	回復 重篤
プラセボ群	S-10-131	胃癌	20[redacted]/07/25 20[redacted]/02/28 (218)	中等度 関連あり 投与量変更せず	20[redacted]/04/17 (48)	回復 重篤
		胃出血	20[redacted]/07/25 20[redacted]/04/10 (259)	中等度 関連なし 該当せず		未回復 重篤
		胃出血	20[redacted]/07/25 20[redacted]/04/10 (259)	中等度 関連なし 該当せず	20[redacted]/07/18 (99)	回復

Source：総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.2-1

③ 治験薬の投与中止に至った有害事象

未治療例で投与中止に至った有害事象の発現率はTAP群では2.4%（1/42例）、プラセボ群では0.0%（0/42例）であった。

投与中止に至った有害事象は、TAP群の1例に社会逃避行動が発現した。社会逃避行動は治験薬との因果関係が否定された。

未治療例で投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

既治療例で投与中止に至った有害事象はTAP群の1例(9.1%)に血小板減少症が発現した。血小板減少症は治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群では投与中止に至った有害事象はなかった。

(3) 臨床検査値

未治療例及び既治療例のいずれの投与群でも、投与開始後の平均値が大きく変化した臨床検査値はなかった。

未治療例で治験薬投与開始後に尿検査の結果が投与開始時と比較して2段階以上悪化した被験者は、糖では12～36週後にTAP群で0～1例、プラセボ群で2～3例であったが、48週後ではTAP群0例、プラセボ群1例であった。蛋白では12～36週後にTAP群で0～1例、プラセボ群で0～1例であったが、48週後ではTAP群、プラセボ群ともに0例であった。潜血では12～36週後にTAP群で0例、プラセボ群で0～1例であり、48週後ではTAP群、プラセボ群で各1例であった。

TAP群では治験薬投与後にAST、ALT、ALP及びトリグリセリドが上昇した被験者が数例みられたが、48週時にはほとんどの被験者で減少した。プラセボ群では治験薬投与後にγ-GTP、LDH、トリグリセリド及びBUNが上昇した被験者が数例みられたが、48週時にはほとんどの被験者で減少した。その他の検査項目では、被験者ごとの推移に投与群間の明らかな違いはみられなかった。

既治療例で治験薬投与開始後に尿検査の結果が投与開始時と比較して2段階以上悪化した被験者は、糖では12～36週後にTAP群で0～2例、プラセボ群で0例であり、48週後ではTAP群1例、プラセボ群0例であった。蛋白では12～48週後のいずれの時点でもTAP群、プラセボ群ともに0例であった。潜血では12～36週後にTAP群で0～1例、プラセボ群で0例であり、48週後ではTAP群、プラセボ群で各1例であった。

TAP群では治験薬投与後にALP、グルコース及びHbA1cが上昇した被験者が数例みられたが、48週時には減少した。プラセボ群では治験薬投与後にALPが上昇した被験者が数例みられたが、48週時には減少した。その他の検査項目では、被験者ごとの推移に投与群間の明らかな違いはみられなかった。

未治療例では、AST、ALT及びトリグリセリドが投与開始時に基準値範囲内で、投与後に基準値を超えた被験者が、12週後にTAP群で11～12例、プラセボ群で4～9例認められた。その後TAP群では48週後までに投与後に基準値を超えた被験者数が減少する傾向がみられたが、プラセボ群では減少傾向はほとんどみられなかった。LDH、総コレステロール、グルコース及びプロトロンビン時間は、投与開始時に基準値範囲内で投与後に基準値を超えた被験者が12週後にTAP群で9～14例、プラセボ群で4～10例認められ、その後いずれの投与群でも48週後までに投与後に基準値を超えた被験者数が減少する傾向がみられた。リンは、