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TAP群で多く（12週後：TAP群7例、プラセボ群0例）、48週後でも投与後に基準値を超えた被験者数が減少する傾向はみられなかった。

未治療例で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例以上多く認められたのは、血中リン増加（TAP群3例、プラセボ群0例）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

既治療例で有害事象と判断された臨床検査値の異常はなかった。

（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

平均収縮期血圧・平均拡張期血圧は、TAP群、プラセボ群ともに投与後の変動はほとんどみられなかった。

体重（平均値±標準偏差）はTAP群では投与開始時の65.55±10.113 kgから48週後の67.72±9.689 kgへと若干の増加がみられた。プラセボ群ではほとんど変動がなかった。

既治療例の各群の被験者数が9～11例と少ないことを勘案すると、平均収縮期血圧・平均拡張期血圧及び平均体重は、TAP群、プラセボ群ともに投与後の変動はほとんどみられなかった。

治験薬投与開始後、TAP群で第2、3、4腰椎の骨密度はいずれも投与開始時に比べて減少する傾向がみられた。TAP群の第2～4腰椎の骨密度の平均値は、投与開始時では1.0874±0.16196 g/cm^2、24週後では1.0552±0.16608 g/cm^2、48週後では1.0278±0.15514 g/cm^{2}であり、変化率の平均値は24週後で-2.76%、48週後で-5.32%であった。プラセボ群では第2及び第4腰椎の骨密度に投与開始時からの変化はほとんどみられなかったが、第3腰椎の骨密度の平均値は投与開始時に比べてやや増加した。プラセボ群の第2～4腰椎の骨密度の平均値は、投与開始時では1.0621±0.14941 g/cm^2、24週後では1.0700±0.14853 g/cm^2、48週後では1.0655±0.15195 g/cm^2、変化率の平均値は24週後で0.79%、48週後で0.32%であった。

2.7.6.2.2.6 結論

SBMA患者に本剤又はプラセボを二重盲検下で12週ごとに4回投与した結果、FAS（未治療例）では、主要評価項目である初回嚥下後1回法で測定した咽頭部バリウム残留率に、プラセボ群と比べてTAP群に明らかに優れた改善はみられなかった。副次評価項目のうち、陰嚢皮膚抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合及び血清CK濃度は、FAS（未治療例）及びFAS（既治療例）のいずれでも有意な改善がみられたが、その他の評価項目では有意な改善はみられなかった。被験者には本剤投与に伴う治験薬との因果関係が否定できない有害事象がみられたが、いずれも既知の事象であり高度の事象はなく、安全性には問題ないと考える。有効性、安全性ともに既治療例で未治療例と大きな差はなく、投与経験の影響はほとんどないと思われる。

2.7.6.2.2.7 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）未治療例（TAP 群）

1）被験者識別コード：S-10-135

有害事象名：椎間板突出［医師記載名：椎間板突出（腰椎椎間板ヘルニア）］

性別：男　同意取得時年齢：6[redacted]歳

既往歴：急性心筋梗塞

合併症：慢性胃炎、高血圧、糖尿病、高脂血症、便秘

経過：

年月日	内容
2[redacted]年 8月8日	初回治験薬投与。
9月5日	腰から左下肢の張りが出現しており転倒した。
9月10日	左下肢痛・痺れが出現しトイレにも行けず立てないため、他院を受診。
9月19日	腰椎 MRI より腰椎椎間板ヘルニア（L3/L4）及び腰部脊柱管狭窄症（L3/4、4/5）と診断された。
10月2日	手術目的にて他院に入院。
10月3日	L3/4、4/5 椎弓形成術、L3/4 ヘルニア摘出術施行。
10月14日	退院。以後、リハビリのため通院となる。
11月13日	被験者の希望にて治験中止となる。中止時の入院検査は、通院困難のため実施せず。
11月20日	体調確認。体調が本事象発現前の6割程度まで回復していることを聴取。リハビリには継続して通院中。
12月25日	体調確認。体調が本事象発現前の7割程度まで回復していることを聴取。リハビリには継続して通院中。
翌年※ 1月29日	体調確認。体調が本事象発現前の7割程度まで回復していることを聴取。リハビリには継続して通院中。
2月28日	体調確認。本事象に伴う症状は安定していることを聴取。リハビリには継続して通院中。 容態が安定したことが判明したため、本事象の追跡調査は終了可能と判断。

程度：中等度

転帰：軽快（翌年※ 2月28日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

バファリン配合錠 A81、タナトリル錠、リバロ錠、ランタス注ソロスター、ノボラピッド注フレックスペン、パリエット錠、リボトリール錠、マグミット、モーラステープ、キシロカイン注射液 1%エピレナミン(1:100,000)含有、ケフラールカプセル、ワンショットプラスヘキシジン 0.2

治験責任医師のコメント：

診察上、腸腰筋と大腿四頭筋の高度な筋力低下を認め、前脛骨筋には強い筋力低下を認めなかったことから、MRI 所見より L3/4 腰椎椎間板ヘルニアと診断された。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。なお、椎間板突出は本治験薬の副作用としては既知である。本事象は重篤理由が入院で、既知の事象であることから、規制当局への報告対象外である。

（翌年※ 3月7日の追加コメント）：容態が安定したことが判明したため、本事象の追跡調査は終了可能と判断した。そのため、本事象に関しては本報告をもって最終報告とする。

※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：

治験薬投与約1ヵ月後に腰椎椎間板ヘルニアを発症した症例。

治験薬投与後から発症まで約1ヵ月と短く、事象は治験薬投与以前から存在していた可能性が高い。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS/PPS/安全性/治療経験	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	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-10-135 採用 不採用 採用 未治療	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]/08/08 20[redacted]/08/08 (0)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/11 (3)	回復 非重篤
		椎間板突出 PT 椎間板突出 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/08/08 20[redacted]/09/05 (28)	中等度 関連あり 投与量変更せず	あり あり		軽快 重篤
		椎間板突出 PT 椎間板突出 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/08/08 20[redacted]/09/05 (28)	中等度 関連あり 投与量変更せず	あり	20[redacted]/02/28 (176)	軽快

2）被験者識別コード：S-10-144

有害事象名：糖尿病（医師記載名：糖尿病の悪化）

性別：男　同意取得時年齢：6[redacted]歳

既往歴：腸閉塞、大腸ポリープ

合併症：高血圧、下腿浮腫、徐脈、慢性じんま疹、足白癬、股部白癬、糖尿病、高脂血症、痔、脂肪肝

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 8月16日	本治験の同意取得。 当院の検査結果：グルコース 141 mg/dL（空腹時）
9月7日	治験薬初回投与。通院中の他院にて耐糖能異常を疑われていることを聴取したため、合併症として糖尿病（同年※8月16日～）を挙げた。 当院の検査結果：グルコース 121 mg/dL（空腹時）、HbA1c 6.8%（JDS）、7.2%（NGSP）、尿糖（±）
12月3日	12週規定来院。2回目の治験薬投与実施。 当院の検査結果：グルコース 209 mg/dL（随時）、HbA1c 7.1%（JDS）、7.5%（NGSP）、尿糖（－）
翌年※ 2月4日	他院神経内科を定期受診した際、口渇、多飲、多尿の自覚症状を伴うHbA1cの上昇［8.0%（NGSP）］を認めたため、同院の内分泌・代謝・糖尿病内科へ紹介、同科で入院を勧められた。
2月28日	24週規定来院。当院の検査結果［HbA1c 7.1%（JDS）、7.5%（NGSP）、グルコース 172 mg/dL（随時）、尿糖（±）］から本事象は軽快したと判断。3回目の治験薬投与実施。
3月2日	糖尿病教育目的で他院の内分泌・代謝・糖尿病内科に入院。
3月4日	同院主治医より食事療法のみで血糖コントロールが改善してきている旨を聴取。HbA1c値は7.5%（NGSP）。
3月8日	ノボラピッド注の投与開始。
3月16日	ノボラピッド注の投与終了。その後、アクトス錠15（3錠／日）の内服開始。
4月1日	HbA1c値が6.9%（NGSP）に低下。
4月2日	ベイスン錠0.3（3錠／日）を開始。
4月5日	血糖コントロール良好。同院退院。

※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。

年月日	内容
5月27日	36週規定来院。引き続き、アクトス錠15、ベイスン錠0.3の内服にて血糖コントロール中。治験薬4回目（最終）投与実施。 当院の検査結果：グルコース83 mg/dL（空腹時）、HbA1c 5.6%（JDS）、6.0%（NGSP）、尿糖（－）
8月22日	48週（終了時）規定来院。
8月23日	採血データが改善していることから、本事象の転帰を回復と判断。 当院の検査結果：グルコース87 mg/dL（空腹時）、HbA1c 5.1%（JDS）、5.5%（NGSP）、尿糖（－）

程度：中等度

転帰：回復（翌年※ 8月23日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

ブロプレス錠、ノルバスクOD錠、メチコバール錠、タリオン錠、マイザー軟膏0.05%、ルリコン液1%、ルリコンクリーム1%、キシロカイン注射液1%エピレナミン(1:100,000)含有、ケフラールカプセル、ジスロマック錠、ロキソニン錠、ムコスタ錠、ムコダイン錠、クロフェドリンS配合錠

治験責任医師のコメント：

口渇、多飲、多尿の自覚症状を伴うHbA1cの上昇を認めたため、「糖尿病の悪化」と判断した。その後当院での採血結果から本事象の転帰を軽快としたが、依然としてHbA1cの値自体は異常値であり、患者が入院したため重篤な有害事象と判断し、報告した。開鍵前のため、実薬か偽薬かは不明であるが、治験薬投与開始後に糖尿病が増悪したことから、治験薬との因果関係は否定できない。本事象は既知の事象であり、死亡のおそれもないため、規制当局への報告は不要と判断した。

（翌年※ 8月28日の追加コメント）：一時的なインスリン併用のほか、内服、生活指導などにより糖尿病の状態は改善し安定したため、「糖尿病の悪化」は回復したものと判断した。本事象に関しては、本報告をもって最終報告とする。

企業見解：

糖尿病を合併した65歳の男性患者が、本剤投与後に糖尿病の悪化を認めた症例。

本剤投与後に事象が認められているものの、患者合併症の自然悪化の可能性も考えられる。

※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。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/PPS/安全性/治療経験	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	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-10-144 採用 採用 採用 未治療	注射部位反応（左上腹部） PT 注射部位反応 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]/09/07 20[redacted]/12/04 (88)	軽度 関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/11 (7)	回復 非重篤
		感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/09/07 20[redacted]/01/22 (137)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/01/27 (5)	回復 非重篤
		糖尿病の悪化 PT 糖尿病 SOC 代謝および栄養障害	20[redacted]/09/07 20[redacted]/02/04 (150)	中等度 関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/23 (200)	回復 重篤
		注射部位反応（左下腹部） PT 注射部位反応 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]/09/07 20[redacted]/02/28 (174)	軽度 関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/02 (2)	回復 非重篤
		左足剥離骨折 PT 剥離骨折 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/09/07 20[redacted]/03/20 (194)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/06/10 (82)	回復 非重篤
		尿路結石症 PT 尿路結石 SOC 腎および尿路障害	20[redacted]/09/07 20[redacted]/05/01 (236)	中等度 関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/05/06 (5)	回復 非重篤
		緑内障 PT 緑内障 SOC 眼障害	20[redacted]/09/07 20[redacted]/05/09 (244)	中等度 関連あり 投与量変更せず	あり あり		未回復 非重篤
		緑内障 PT 緑内障 SOC 眼障害	20[redacted]/09/07 20[redacted]/05/09 (244)	中等度 関連あり 投与量変更せず	あり	20[redacted]/01/07 (243)	軽快
		下腿浮腫の増悪 PT 末梢性浮腫 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]/09/07 20[redacted]/04/12 (217)	軽度 関連あり 投与量変更せず	あり あり		未回復 非重篤
		下腿浮腫の増悪 PT 末梢性浮腫 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]/09/07 20[redacted]/04/12 (217)	軽度 関連あり 投与量変更せず	あり	20[redacted]/01/07 (270)	軽快
		注射部位反応（右下腹部） PT 注射部位反応 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]/09/07 20[redacted]/05/27 (262)	軽度 関連あり 該当せず	なし	20[redacted]/05/31 (4)	回復 非重篤
		乾皮症 PT 乾皮症 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/09/07 20[redacted]/02/04 (150)	中等度 関連あり 投与量変更せず	あり あり		未回復 非重篤
		乾皮症 PT 乾皮症 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/09/07 20[redacted]/02/04 (150)	中等度 関連あり 投与量変更せず	あり	20[redacted]/01/07 (337)	未回復
		脂漏性湿疹（殿部） PT 脂漏性皮膚炎 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/09/07 20[redacted]/07/30 (326)	中等度 関連あり 該当せず	なし	20[redacted]/08/04 (5)	回復 非重篤

（2）未治療例（プラセボ群）

1）被験者識別コード：S-03-101

有害事象名：食欲減退（医師記載名：食欲不振）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：パニック障害、前立腺肥大、不眠症、冷え症、前立腺炎、肝機能障害、歯周炎

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 2月16日	本治験の文書同意を取得。 本人より「体調を崩して毎年夏に他院に入院している」との情報入手。
4月20日	初回治験薬投与実施。
7月4日	12週規定来院。治験薬投与実施。
8月20日	当院神経内科を受診。本人より食欲不振のため他院で入院加療したいとの申し出があった。

年月日	内容
8月21日	他院に入院し、ソリタ-T3号G輸液500 mL投与実施。
9月8日	他院より退院。
9月18日	他院に再度入院し、ソリタ-T3号G輸液500 mL投与実施。
10月7日	他院より退院。
10月15日	24週規定来院。退院後も食欲不振が継続していることを確認したが、治験継続には問題ないと判断。規定の検査・評価並びに治験薬投与を実施。
12月19日	36週規定来院。食欲不振が継続していることを確認したが、治験継続には問題ないと判断。規定の検査・評価並びに治験薬投与（最終投与）を実施。
翌年※ 3月12日	48週（終了時）規定検査・評価のため当院に入院。
3月16日	退院。入院中の食事を全量摂取できており、食欲不振は回復と判断。

程度：中等度

転帰：回復（翌年※ 3月16日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

セルニルトン錠、ユベラNカプセル、アルマール錠、シナール配合顆粒、ハルナールD錠、ビタメジン配合カプセルB25、ジェイゾロフト錠、真武湯、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、ブシ末(調剤用)「ツムラ」、レキソタン錠、ドラール錠、キシロカイン注射液「1%」エピレナミン含有、ケフラールカプセル、0.05%マスキン水、ワンショットプラスヘキシジン0.2、フロモックス錠、アラセナ-A軟膏3%

治験責任医師のコメント：

入院となったため、重篤と判断した。パニック障害を合併していることから精神的な要因によるものと考えられ、また治験開始以前にも同様の症状があり、安静・補液目的で入院したことがあるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

（翌年※ 3月18日の追加コメント）：本事象は回復と判断したため、本報告をもって最終報告とする。

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。

※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。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/PPS/安全性/治療経験	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	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-03-101 採用 採用 採用 未治療	下痢 PT 下痢 SOC 胃腸障害	20[redacted]/04/20 20[redacted]/04/17 (-3)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/19 (2)	回復 非重篤
		食欲不振 PT 食欲減退 SOC 代謝および栄養障害	20[redacted]/04/20 20[redacted]/08/20 (122)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/16 (208)	回復 重篤
		口唇ヘルペス PT 口腔ヘルペス SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/04/20 20[redacted]/08/01 (103)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/03 (2)	回復 非重篤
		注射部位の疼痛 PT 注射部位疼痛 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]/04/20 20[redacted]/10/15 (178)	中等度 関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/10/16 (1)	回復 非重篤
		便秘 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/04/20 20[redacted]/08/27 (129)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/09/27 (31)	回復 非重篤
		歯肉炎 PT 歯肉炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/04/20 20[redacted]/09/03 (136)	中等度 関連なし 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		口内炎 PT 口内炎 SOC 胃腸障害	20[redacted]/04/20 20[redacted]/09/25 (158)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/10/15 (20)	回復 非重篤

2）被験者識別コード：S-06-109

有害事象名：胃腸炎（医師記載名：急性胃腸炎）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：打撲症、頚椎捻挫、前立腺炎、めまい症、急性胃腸炎、けいれん（意識あり）

合併症：高血圧、高脂血症、角結膜炎、冷え症、両膝痛、頚部痛、肩凝り、鼻中隔わん曲、口腔アフタ、陰部潰瘍、爪白癬、慢性副鼻腔炎（軽度）、両耳管狭窄症、咽頭炎、腰痛、アルコールアレルギー

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 7月6日	治験薬投与開始。以降、胃腸炎様症状の発現なし。
翌年※ 2月28日	午後11時に腹痛、下痢、吐気が発現し、救急車にて他院に搬送。CT、血液検査実施。急性胃腸炎と診断。補液（ヴィーンF）にて症状治まり一旦帰宅。ガスターD錠、ミヤBM錠の内服を開始。
3月1日	未明に腹痛、下痢、吐気が再発現し増悪したため、他院を再度受診。そのまま入院となる。ガスター注及びペンタジン15 mgを投与。補液（ソリタT3）を開始。
3月2日	午前中まで補液投与。昼過ぎより食事を再開。午後退院。
3月3日	朝になると再び腹痛、下痢が発現。37℃台の微熱も継続。再び他院を受診し、補液及びプリンペラン注2 mLの投与を受けた。ミヤBM錠をラックビー微粒Nに変更。夕方頃より下痢が治まってきた。
3月4日	この日以降下痢消失。
3月5日	規定来院。体温36.4℃。腹部症状は軽快。全身状態に問題なく、腹膜刺激徴候などがないことを確認の上、予定通り治験薬を投与した。
3月9日	ガスターD錠、ラックビー微粒Nの内服を中止。腹痛、嘔気も来院以降、症状消失。

程度：中等度

転帰：回復（翌年※ 3月9日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

ヒアレイン0.1%点眼液、ジクアス3%点眼液、ポピヨドンガーグル、パテルテープ、MS温シップ、セルベックスカプセル、フロモックス錠、ベゼトン液0.025%、1%Eキシロカイン、モーラステープ

治験責任医師のコメント：

急性胃腸炎の対症療法のために他院への入院を要したため、重篤な有害事象として報告する。対症療法のみで軽快しており、総合的には感染性胃腸炎が疑われる。偶発症と考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断する。

（翌年※ 3月19日の追加コメント）：症状が消失したことを確認し、回復と判断した。

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/治療経験	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	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-06-109 採用 採用 採用 未治療	左乳房痛 PT 乳房痛 SOC 生殖系および乳房障害	20[redacted]/07/06 20[redacted]/08/01 (26)	軽度 関連あり 投与量変更せず	あり あり		未回復 非重篤
		左乳房痛 PT 乳房痛 SOC 生殖系および乳房障害	20[redacted]/07/06 20[redacted]/08/01 (26)	軽度 関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/09/17 (412)	回復
		右肩・左手首打撲 PT 挫傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/07/06 20[redacted]/09/19 (75)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/11/14 (56)	回復 非重篤
		急性胃腸炎 PT 胃腸炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/07/06 20[redacted]02/28 (237)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/09 (9)	回復 重篤

※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。

3）被験者識別コード：S-10-131

有害事象名：胃癌（医師記載名：胃癌）

性別：男　同意取得時年齢：6[redacted]歳

既往歴：右足関節部骨折、肺炎、腸石

合併症：高血圧、高脂血症、睡眠時無呼吸症候群、前立腺肥大症、白内障、眼脂

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 7月25日	初回治験薬投与。
9月5日	胃潰瘍（有害事象）が発現。
10月15日	12週規定来院。2回目の治験薬投与。
翌年※ 1月8日	24週規定来院。3回目の治験薬投与。
2月28日	他院で行った胃カメラ検査にて多発性早期胃癌と診断。胃潰瘍は治癒と判断。
3月11日	被験者より4月2日に他院に入院し、同日手術（内視鏡的粘膜下層剥離術）予定との情報を得た。
3月29日	36週規定来院。他院の主治医より下記情報を聴取。 治験薬との因果関係：なし 胃潰瘍との関係：なし（胃潰瘍は治癒しており、本事象とは別事象である） 治験薬の投与：問題なし 本事象は治験薬投与開始後に生じた事象であり、治験薬との因果関係を完全に否定することはできないが、本治験薬が直接的に発がんに作用するとは考えにくいこと、胃癌についての主治医の判断及び被験者の治験続行の意思を総合的に勘案し、治験薬投与を実施した。
4月2日	他院に入院。早期胃癌2ヵ所に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を施行。
4月9日	同院退院。
4月17日	他院の診療情報提供書にある病理検査の結果より、内視鏡的治癒切除と判断。

程度：中等度

転帰：回復（翌年※ 4月17日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

カルベジロール、ダウナット錠、シンバスタチン、ベザレックスSR錠、キシロカイン注射液1%エピレナミン(1:100,000)含有、ケフラールカプセル、ワンショットプラスヘキシジン0.2、ムコスタ錠、ネキシウムカプセル、ムコスタ錠、クラリスロマイシン錠、アモキシシリンカプセル、ジアゼパム注射液、生理食塩液、オピスタン注射液、バルギン消泡内用液2%、キシロカインポンプスプレー8%、アネトカインビスカス2%、ミンクリア内用散布液0.8%、グルカゴン注射用、注射用水、カリーユニ点眼液0.005%、ビスコレット点眼液0.3%

治験責任医師のコメント：

開鍵前のため実薬か偽薬かは不明であるが、治験薬投与開始後に生じた事象であり、治験薬との因果関係を完全に否定することはできない。なお、胃癌は本治験薬の副作用としては既知である。本事象は重篤理由が入院で既知の事象であり、死亡のおそれはないと考えられることから、規制当局への報告対象外である。

（翌年※ 4月17日の追加コメント）：病理検査の結果、内視鏡的治癒切除と判断した。そのため、本事象に関しては本報告をもって最終報告とする。

企業見解：

※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。

[redacted]歳、男性患者が本剤投与後に胃癌を認めた症例。患者は高齢というリスクファクターを有し、かつ、事象は本剤投与開始から約7ヵ月後と短期間で認められているものの、本剤投与中に事象が発現している。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/PPS/安全性/治療経験	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	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-10-131 採用 採用 採用 未治療	胃潰瘍 PT 胃潰瘍 SOC 胃腸障害	20[redacted]/07/25 20[redacted]/09/05 (42)	中等度 関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/28 (176)	回復 非重篤
		大腸ポリープ PT 大腸ポリープ SOC 胃腸障害	20[redacted]/07/25 20[redacted]/10/03 (70)	中等度 関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/10/03 (0)	回復 非重篤
		胃癌 PT 胃癌 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]/07/25 20[redacted]/02/28 (218)	中等度 関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/17 (48)	回復 重篤
		胃出血 PT 胃出血 SOC 胃腸障害	20[redacted]/07/25 20[redacted]/04/10 (259)	中等度 関連なし 該当せず	あり あり		未回復 重篤
		胃出血 PT 胃出血 SOC 胃腸障害	20[redacted]/07/25 20[redacted]/04/10 (259)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/07/18 (99)	回復

4）被験者識別コード：S-10-131

有害事象名：胃出血（医師記載名：胃出血）

性別：男　同意取得時年齢：[redacted]歳

既往歴：右足関節部骨折、肺炎、腸石

合併症：高血圧、高脂血症、睡眠時無呼吸症候群、前立腺肥大症、白内障、眼脂

本事象は、上記3）の胃癌が発現した被験者と同一被験者に発現した。

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 7月25日	初回治験薬投与。
翌年※ 2月28日	他院で行った胃カメラ検査にて多発性早期胃癌と診断。
3月11日	被験者より4月2日に他院に入院し、同日手術（内視鏡的粘膜下層剥離術）予定との情報を得た。
3月29日	36週規定来院。他院の主治医より胃癌と治験薬との因果関係はないと考えられること、治験薬の投与は問題ないことなどを聴取した。本治験薬が直接的に発がんに作用するとは考えにくいこと、胃癌についての主治医の判断及び被験者の治験続行の意思を総合的に勘案し、治験薬投与を実施した。
4月2日	他院に入院。早期胃癌2ヵ所に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を施行。
4月9日	同院退院。
4月10日	吐下血のため他院に再入院。胃出血に対して内視鏡的止血術を施行。
4月11日	他院の主治医より、本事象は内視鏡治療後の術後潰瘍からの出血であり、全身状態に問題ないこと、本事象の原因は退院後食べ過ぎて胃に負担がかかったためと思われることなどを聴取。
4月27日	同院退院。
5月1日	退院後著変なく過ごしていることを確認。
7月3日	他院で内視鏡的粘膜切除術後検査として胃カメラを施行した結果、内視鏡的粘

※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。

年月日	内容
	膜下層剥離術後の瘢痕を認めたのみであった（出血なし）。生検病理では悪性所見を認めなかった。
7月18日	他院より胃カメラ検査結果の情報を入手。本事象の転帰を回復と判断。

程度：中等度

転帰：回復（翌年※7月18日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

カルベジロール、ダウナット錠、シンバスタチン、ベザレックスSR錠、キシロカイン注射液1%エピレナミン(1:100,000)含有、ケフラールカプセル、ワンショットプラスヘキシジン、ムコスタ錠、ネキシウムカプセル、ムコスタ錠、クラリスロマイシン錠、アモキシシリンカプセル、ジアゼパム注射液、生理食塩液、オピスタン注射液、バルギン消泡内用液2%、キシロカインポンプスプレー8%、アネトカインビスカス2%、ミンクリア内用散布液0.8%、グルカゴン注射用、注射用水、カリーユニ点眼液0.005%、ビスコレット点眼液0.3%、ガモファー注射用、アーツェー注

治験責任医師のコメント：

治験薬投与開始後に生じた事象であるが、内視鏡治療術後潰瘍からの出血であり、退院後の摂食に伴う潰瘍創部への物理的負荷が原因と考えられたため、治験薬との因果関係はないと判断した。なお、胃出血は本治験薬の副作用として既知の事象である。経過中に患者が入院したため、重篤な有害事象と考えたが、既知の事象であり、死亡のおそれはないことから、規制当局への報告対象外であると判断した。

（翌年※7月24日の追加コメント）：他院からの情報により、本事象の転帰を回復と判断した。転帰日は診療情報提供を受理した日（翌年※7月18日）とした。今回の事象については本報告をもって最終報告とする。

企業見解：

[redacted]歳の男性が、本剤投与9ヵ月後に胃出血を認めた症例。患者は事象発現直前に胃癌摘出手術を受けており、事象はその術後潰瘍からの出血であったことから、食事等で過度の負担がかかったためと考えられる。

有害事象：

3）を参照

（3）既治療例（TAP群）

1）被験者識別コード：S-10-139

有害事象名：プリンツメタル狭心症［医師記載名：プリンツメタル狭心症（異型狭心症）］

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：左足骨折、腰椎椎間板ヘルニア、心筋梗塞、右第5趾骨折、右鎖骨骨折、頚椎圧迫骨折（C4）、左肋骨骨折、両白内障

合併症：高脂血症、動悸、慢性胃腸炎、骨粗鬆症、両緑内障、発作性心房細動、便秘症

経過：

年月日	内容
2[redacted]年 8月24日	初回治験薬投与。
11月22日	飲酒後、胸部不快（冷感及び胸痛）を自覚し、他院救急外来を受診。受診時の収縮期血圧は90 mmHg台、脈拍は120～130回／分、SpO_2は93%であった。頻呼吸、シバリング、苦悶様症状を認めた。心電図上異常所見を認めなかったものの、収縮期血圧が60 mmHgに低下し、胸痛の自覚及び過去に心筋梗塞の既往があるため、緊急冠動脈造影検査を実施。冠動脈造影でも異常所見は認められなかったが、上記エピソード及び所見から異型狭心症の診断にて同院に入院。
11月23日	Caブロッカーの投与を開始。同院退院。
11月26日	胸部症状が消失し、既に日常生活に復していることを被験者本人より確認。
11月30日	12週規定来院。Caブロッカーの内服開始以降、発作がなく症状が安定していたため、治験継続可能と判断。治験薬2回目投与実施。
12月16日	飲酒後、胸部不快を自覚し、他院救急外来を受診。無処置にて軽快し、2時間ほどで帰宅。以降、胸部不快感の再発なし。
翌年※ 2月19日	24週規定来院。胸部不快感の再発なく、治験継続に支障ないと判断し、治験薬3回目投与実施。
4月22日	36週規定来院。胸部不快感再発なく経過。治験薬4回目（最終）投与実施。
7月25日	48週（終了時）規定来院。胸部不快感の再発なく経過しており、プリンツメタル狭心症は軽快のまま安定していると考えられるため、更なる追跡調査は要しないと判断した。

程度：中等度

転帰：軽快（翌年※ 7月26日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

デュオトラバ配合点眼液、ワンショットプラスヘキシジン0.2、ロキソニンテープ、ケフラールカプセル、キシロカイン注射液1%エピレナミン(1:100,000)含有

治験責任医師のコメント：

心筋梗塞の既往、動悸の合併、飲酒などの要因により引き起こされた事象と考えられる。開鍵前のため実薬か偽薬かは不明であるものの、治験薬投与後に発生していること、既知事象であることから、治験薬との因果関係は完全には否定できない。本事象は重篤理由が入院で、既知の事象であることから、規制当局への報告対象外である。

（翌年※ 8月5日の追加コメント）：内服によって胸部不快感の再発なく経過しており、プリンツメタル狭心症は軽快のまま安定していると考えられるため、治験での更なる追跡調査は要しないと判断した。よって本報告を最終報告とする。

企業見解：

心筋梗塞の既往のある5[redacted]歳の男性が、本剤投与後にプリンツメタル狭心症を認めた症例。本剤投与中ではあるが飲酒後に事象が認められていることから、飲酒により引き起こされた可能性も考えられる。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/PPS/安全性/治療経験	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	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-10-139 採用 不採用 採用 既治療	右足関節捻挫 PT 靭帯捻挫 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/08/23 (-1)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/25 (2)	回復 非重篤
		右足母趾捻挫 PT 靭帯捻挫 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/08/31 (7)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/09/03 (3)	回復 非重篤
		プリンツメタル狭心症（異型狭心症） PT プリンツメタル狭心症 SOC 心臓障害	20[redacted]/08/24 20[redacted]/11/22 (90)	中等度 関連あり 投与量変更せず	あり なし		軽快 重篤
		腰痛症 PT 背部痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/08/24 20[redacted]/11/25 (93)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/04 (9)	回復 非重篤
		感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/11/27 (95)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/11/29 (2)	回復 非重篤
		左足打撲 PT 挫傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/04/19 (238)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/23 (4)	回復 非重篤
		左胸部打撲 PT 挫傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/06/25 (305)	軽度 関連なし 該当せず	あり あり		軽快 非重篤
		左胸部打撲 PT 挫傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/06/25 (305)	軽度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/08/01 (37)	回復
		右膝打撲 PT 挫傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/07/04 (314)	軽度 関連なし 該当せず	あり あり		軽快 非重篤
		右膝打撲 PT 挫傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/07/04 (314)	軽度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/08/01 (28)	回復
		感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/08/24 20[redacted]/06/24 (304)	軽度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/06/26 (2)	回復 非重篤

2.7.6.3 国内第 III 相非対照試験（JASMITT-07OP 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

第 III 相二重盲検比較試験（以下、06DB 試験）を終了した球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者を対象に、TAP-144-SR(3M)（以下、本剤）を 96 週間（06DB 試験の治験薬投与開始日から起算して 144 週間）継続投与した際の有効性及び安全性について非対照試験により評価した。

2.7.6.3.1 試験方法

（1）概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　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 相試験（長期継続投与試験）
治験の目的	本剤の SBMA 患者に対する第 III 相二重盲検比較試験（以下、06DB 試験）を終了した患者を対象として、本剤を 96 週間（06DB 試験の治験薬投与開始日から起算して 144 週間）継続投与した際の有効性及び安全性について、非対照試験により評価した。
治験の種類	多施設共同、非対照試験
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）06DB 試験を終了した患者（48 週の評価を終了した患者） 2）挙児希望のない患者 3）長期継続投与試験への移行を希望し、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 4）外来通院が可能な患者 除外基準：下記のいずれかに該当する患者は除外した。 1）06DB 試験終了時に 06DB 試験の中止基準に合致した患者 2）06DB 試験登録後、治験薬を除く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 3）血清テストステロンの低下を引き起こす外科的治療（去勢術など）を行った患者 4）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 5）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 6）重篤な合併症を有する患者 7）06DB 試験の治験薬に対して、過敏症の既往歴のある患者 8）その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試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	152 例 本治験は本剤の SBMA 患者に対する 06DB 試験を終了した患者を対象とした長期継続投与試験であること、06DB 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は本治験で本剤を投与されること、また、本治験での主要評価項目の評価は本治験と 06DB 試験のデータを併合したうえで行うことから、本治験の目標被験者数として 152 例と設定した。
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 96 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：嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残留率） 副次評価項目：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）

項目	内容
	-5］ 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）「最大の解析対象集団」（FAS）を解析対象として、06DB 試験開始 144 週後における 06DB 試験開始時（0 週後）からの変化量について、06DB 試験での群〔本剤又はプラセボ〕別に要約統計量を算出するとともに、平均値について群別及び群間差の両側信頼区間（信頼係数：90%）を算出した。 （2）咽頭部バリウム残留率について、比較可能性を考慮のうえ、治療を行わない患者の自然歴の追跡調査との比較を行った。 （3）被験者背景が咽頭部バリウム残留率に及ぼす影響の検討、咽頭部バリウム残留率と副次評価項目との関連性の検討を探索的に行った。 副次評価項目の解析： 主要評価項目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。 安全性： 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。安全性データの解析対象集団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、群別に発現例数、発現頻度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、発現頻度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、発現頻度及び発現件数を示した。 ・年齢（64 歳以下、65 歳以上） ・罹病期間（10 年以下、10 年を超える） 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うち、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頻度を示した。 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）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。 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、投与開始時と投与後の各時点とのクロス表を群別に作成した。血液生化学検査のうち血清 CK は、各施設の基準値（中央測定データの場合は中央測定機関の基準値、院内測定データの場合は各施設の基準値）を用いて判定を行い、時点ごとに頻度を示した。投与開始時と投与後の各時点とのクロス表は、参考的な解析とした。 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）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）／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。
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：2007 年 8 月 29 日（最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：2010 年 2 月 28 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 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール

（起算日：長期継続投与試験投与開始日＝0 日）

時点（週）[1] ※ / 項目		開始前	開始時	長期12 (60)	長期24 (72)	長期36 (84)	長期48 (96)	長期60 (108)	長期72 (120)	長期84 (132)	長期96 (144)	[9] 投与中止時	[10] 検査・観察中止時
被験者背景		○											
適格性確認		○[6]											
文書同意		○[7]											
治験薬投与			↓[8]	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
嚥下機能評価[2]							○				○	○	○
日本版 ALSFRS-R					○		○		○		○	○	○
QMG Score					○		○		○		○	○	○
6-minute walk					○		○		○		○	○	○
日本語版 ALSAQ-5					○		○		○		○	○	○
ホルモン濃度[3]				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自他覚的随伴症状[4]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	一般検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	生化学検査[5]			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	凝固系検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	尿検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血圧・体重			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
骨塩量							○				○	○	○

※括弧内は 06DB 試験投与開始日からの目安となる週数を示した。

1) 時点：JASMITT-07OP 試験（以下、07OP 試験）の投与開始（開始時）を起点にして、12 週ごとに治験薬投与予定日を設定し、治験薬投与予定日 ± 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。なお、07OP 試験開始 12 週、24 週、36 週、48 週、60 週、72 週、84 週、96 週後の投与を 06DB 試験開始 60 週、72 週、84 週、96 週、108 週、120 週、132 週、144 週後の投与とみなした。

2) 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。

3) ホルモン濃度は中央測定を行った。07OP 試験開始 12 週以前は中央測定以外に行ってはならないこととした。

4) 自他覚的随伴症状：06DB 試験終了後に新たに発現・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。

5) 血清 CK は実施医療機関で測定した。

6) 選択基準及び除外基準の適格性（M.I.N.I. 日本語版 5.0.0　大うつ病エピソードを含む）。必要に応じて臨床検査などを実施した。

7) 07OP 試験の参加について文書同意を取得した。

8) 07OP 試験開始時の投与は、06DB 試験 48 週の評価後、06DB 試験における症例報告書を提出したうえで、06DB 試験の投与開始後 52 週以内に施行した。

9) 治験薬の投与中止時には、可能な限り中止時の検査・観察・評価を行った。また、可能な限り 07OP 試験開始 48 週後及び 96 週後の評価を行った。

10) 検査・観察の中止時には、可能な限り中止時の検査・観察・評価を行った。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止例の内訳を図 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.3-3 に示した。

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

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

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

06DB 試験で無作為化された 204 例（TAP→TAP 群 102 例、P→TAP 群 102 例）の被験者のうち、治験薬の割付後、1 回も治験薬が投与されなかった 5 例を除く 199 例（TAP→TAP 群 100 例、P→TAP 群 99 例）を安全性データの解析対象集団及び FAS とした。

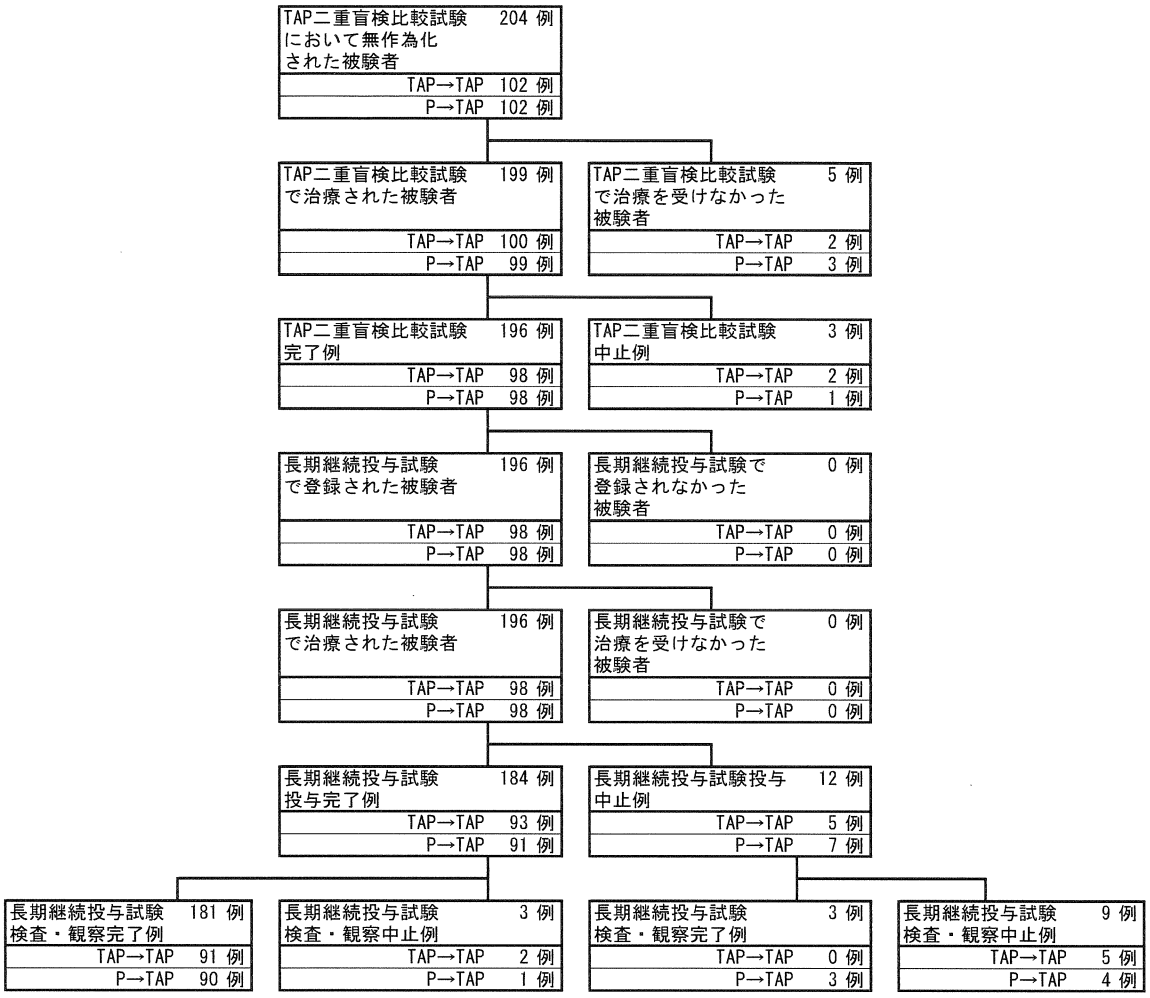


図 2.7.6.3-1　被験者の内訳

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）図 10.1-1
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験、長期継続投与試験：07OP 試験

表 2.7.6.3-3　中止例の内訳

数値は例数

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

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 10.1-1
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験、長期継続投与試験：07OP 試験

2.7.6.3.2.2 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 2.7.6.3-4（連続データ）及び表 2.7.6.3-5（分類データ）に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、新 JASMITT 方式で測定したデータによる咽頭部バリウム残留率が TAP→TAP 群で高く（$p = 0.013$、2 標本 t 検定）、罹病期間が 2 年未満又は 5 年未満の割合に投与群間で差があった他は、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.3-4　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→TAP	100	53.6	9.22	33	47.5	54.5	60.0	69	0.657
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	54.2	9.23	31	49.0	55.0	62.0	69	
同意取得時)	全体	199	53.9	9.21	31	48.0	55.0	61.0	69	
身長(cm)	TAP→TAP	100	168.8	6.56	157	164.0	169.0	173.5	183	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	167.9	5.98	150	164.0	168.0	172.0	183	
登録時)	全体	199	168.3	6.28	150	164.0	168.0	173.0	183	
体重(kg)	TAP→TAP	100	62.70	9.380	39.5	57.00	61.75	69.10	91.2	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	63.80	11.224	42.0	56.60	64.00	70.90	101.0	
登録時)	全体	199	63.25	10.327	39.5	56.70	62.30	70.00	101.0	
罹病期間(年)	TAP→TAP	100	12.72	8.378	1.5	6.70	10.80	17.23	38.9	0.596
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	13.31	7.330	0.3	7.53	11.93	19.75	33.0	
同意取得時)	全体	199	13.02	7.860	0.3	6.97	11.21	18.05	38.9	
AST(GOT)(IU/l)	TAP→TAP	100	42.0	17.59	17	29.0	37.0	52.5	108	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	45.7	20.36	16	31.0	40.0	54.0	108	
登録時)	全体	199	43.8	19.06	16	30.0	40.0	53.0	108	
ALT(GPT)(IU/l)	TAP→TAP	100	49.5	25.50	13	33.0	41.5	62.0	135	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	55.0	28.91	18	32.0	46.0	67.0	141	
登録時)	全体	199	52.3	27.32	13	33.0	45.0	65.0	141	
クレアチニン(mg/dl)	TAP→TAP	100	0.444	0.1282	0.23	0.345	0.430	0.525	0.76	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	0.429	0.1207	0.20	0.330	0.410	0.480	0.80	
登録時)	全体	199	0.437	0.1244	0.20	0.340	0.410	0.500	0.80	
脈拍(拍/分)	TAP→TAP	100	77.7	12.65	52	71.0	76.5	84.0	113	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	78.7	12.24	57	69.0	78.0	88.0	116	
登録時)	全体	199	78.2	12.43	52	70.0	77.0	86.0	116	
収縮期血圧(mmHg)	TAP→TAP	100	135.8	17.27	95	123.0	138.0	148.0	178	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	136.2	15.52	98	128.0	137.0	146.0	176	
登録時)	全体	199	136.0	16.38	95	123.0	138.0	146.0	178	
拡張期血圧(mmHg)	TAP→TAP	100	83.8	11.46	46	77.0	87.0	92.0	98	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	85.2	9.69	54	80.0	86.0	93.0	99	
登録時)	全体	199	84.5	10.61	46	79.0	87.0	93.0	99	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP→TAP	83	10.05	11.230	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	0.239
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	82	8.18	9.052	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	
投与開始時)「旧JASMITT方式(50%以上除外)」で測定したデータ)	全体	165	9.12	10.219	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP→TAP	97	10.58	13.532	0.0	2.00	5.00	15.00	70.0	0.013
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	97	6.72	7.162	0.0	2.00	5.00	7.50	35.0	
投与開始時)「新JASMITT方式」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	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP→TAP	97	19.48	25.961	0.0	3.50	7.50	20.00	90.0	0.632
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	96	17.71	25.298	0.0	2.00	5.00	17.50	90.0	
投与開始時)「旧JASMITT方式(50%以上含む100%除外)」で測定したデータ)	全体	193	18.60	25.582	0.0	2.00	7.50	20.00	90.0	
咽頭部バリウム残留率(%)	TAP→TAP	98	20.30	27.077	0.0	3.50	7.50	25.00	100.0	0.650
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	97	18.56	26.516	0.0	2.00	5.00	20.00	100.0	
投与開始時)「旧JASMITT方式(50%以上含む100%含む)」で測定したデータ)	全体	195	19.44	26.745	0.0	2.00	7.50	20.00	100.0	
陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン	TAP→TAP	100	20.59	15.013	0.0	7.88	17.02	32.13	65.2	-
抗体陽性細胞数の割合(%)	P→TAP	99	20.73	13.995	0.0	10.00	20.02	30.15	61.5	
(TAP二重盲検比較試験	全体	199	20.66	14.479	0.0	8.77	17.34	30.70	65.2	
投与開始時)										
入院時血清CK(IU/l)	TAP→TAP	100	754.2	443.17	170	444.0	625.5	976.0	2312	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	784.4	479.75	63	422.0	668.0	1082.0	2440	
投与開始時)	全体	199	769.2	460.81	63	437.0	645.0	1022.0	2440	
咽頭期移行時間(STD)(秒)	TAP→TAP	98	0.142	0.2543	-0.10	0.008	0.067	0.167	1.62	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	98	0.172	0.2750	-0.10	0.025	0.092	0.217	1.83	
投与開始時)	全体	196	0.157	0.2646	-0.10	0.008	0.083	0.196	1.83	
食道入口部開大時間(DOOUES)	TAP→TAP	98	0.428	0.0659	0.28	0.392	0.433	0.467	0.58	-
(秒)(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	98	0.434	0.0869	0.20	0.375	0.433	0.492	0.73	
投与開始時)	全体	196	0.431	0.0770	0.20	0.383	0.433	0.475	0.73	
喉頭挙上保持時間(秒)	TAP→TAP	98	0.240	0.1079	0.08	0.167	0.217	0.292	0.63	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	98	0.251	0.1227	0.07	0.175	0.225	0.300	0.90	
投与開始時)	全体	196	0.246	0.1154	0.07	0.171	0.221	0.300	0.90	

表 2.7.6.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）（FAS）（続き）

項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	2標本t検定p値
日本版ALSFRS-R合計点	TAP→TAP	100	40.8	3.56	31	38.5	41.0	43.0	47	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	41.0	3.74	31	39.0	41.0	44.0	48	
投与開始時)	全体	199	40.9	3.64	31	39.0	41.0	43.0	48	
QMG Score合計点	TAP→TAP	100	7.2	2.98	0	5.5	7.0	10.0	14	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	6.8	2.81	0	5.0	7.0	9.0	14	
投与開始時)	全体	199	7.0	2.90	0	5.0	7.0	9.0	14	
6-minute walk(m)	TAP→TAP	100	323.2	141.90	0	211.5	341.5	427.0	643	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	303.7	132.01	30	209.0	308.0	374.0	581	
投与開始時)	全体	199	313.5	137.07	0	209.0	323.0	417.0	643	
日本語版ALSAQ-5合計点	TAP→TAP	100	10.1	3.43	5	7.5	10.0	13.0	18	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	10.7	3.80	5	8.0	10.0	13.0	25	
投与開始時)	全体	199	10.4	3.62	5	8.0	10.0	13.0	25	
血清テストステロン(ng/ml)	TAP→TAP	100	7.843	2.9627	3.05	5.855	7.485	9.440	20.80	-
(TAP二重盲検比較試験	P→TAP	99	7.672	2.5718	2.66	5.890	7.700	8.880	14.00	
投与開始時)	全体	199	7.758	2.7695	2.66	5.890	7.620	8.990	20.80	

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.2-1
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

表 2.7.6.3-5　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→TAP	P→TAP	全体	χ^2検定 p値	2標本 Wilcoxon検定 p値
例数			100	99	199	-	-
年齢		54歳以下	50(50.0%)	49(49.5%)	99(49.7%)	0.943	-
(TAP二重盲検比較試験		55歳以上	50(50.0%)	50(50.5%)	100(50.3%)		
同意取得時)		64歳以下	86(86.0%)	86(86.9%)	172(86.4%)	0.857	-
		65歳以上	14(14.0%)	13(13.1%)	27(13.6%)		
		30-39歳	9(9.0%)	8(8.1%)	17(8.5%)	0.865	0.416
		40-49歳	22(22.0%)	19(19.2%)	41(20.6%)		
		50-59歳	41(41.0%)	39(39.4%)	80(40.2%)		
		60-69歳	28(28.0%)	33(33.3%)	61(30.7%)		
罹病期間		10年以下	44(44.0%)	37(37.4%)	81(40.7%)	0.341	-
(TAP二重盲検比較試験		10年を超える	56(56.0%)	62(62.6%)	118(59.3%)		
同意取得時)		2年未満	1(1.0%)	4(4.0%)	5(2.5%)	0.170	-
		2年以上	99(99.0%)	95(96.0%)	194(97.5%)		
		3年未満	4(4.0%)	4(4.0%)	8(4.0%)	0.988	-
		3年以上	96(96.0%)	95(96.0%)	191(96.0%)		
		4年未満	12(12.0%)	9(9.1%)	21(10.6%)	0.504	-
		4年以上	88(88.0%)	90(90.9%)	178(89.4%)		
		5年未満	18(18.0%)	11(11.1%)	29(14.6%)	0.168	-
		5年以上	82(82.0%)	88(88.9%)	170(85.4%)		
		6年未満	21(21.0%)	15(15.2%)	36(18.1%)	0.283	-
		6年以上	79(79.0%)	84(84.8%)	163(81.9%)		
		7年未満	29(29.0%)	21(21.2%)	50(25.1%)	0.205	-
		7年以上	71(71.0%)	78(78.8%)	149(74.9%)		
		8年未満	32(32.0%)	27(27.3%)	59(29.6%)	0.465	-
		8年以上	68(68.0%)	72(72.7%)	140(70.4%)		
		9年未満	37(37.0%)	35(35.4%)	72(36.2%)	0.809	-
		9年以上	63(63.0%)	64(64.6%)	127(63.8%)		
		10年未満	44(44.0%)	37(37.4%)	81(40.7%)	0.341	-
		10年以上	56(56.0%)	62(62.6%)	118(59.3%)		
同意取得時の		なし	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-
臨床症状		あり	100(100.0%)	99(100.0%)	199(100.0%)		
(TAP二重盲検比較試験	四肢筋力低下	なし	1(1.0%)	0(0.0%)	1(0.5%)	-	-
同意取得時)		あり	99(99.0%)	99(100.0%)	198(99.5%)		
	四肢筋萎縮	なし	4(4.0%)	4(4.0%)	8(4.0%)	-	-
		あり	96(96.0%)	95(96.0%)	191(96.0%)		
	球麻痺	なし	2(2.0%)	6(6.1%)	8(4.0%)	-	-
		あり	98(98.0%)	93(93.9%)	191(96.0%)		
	手指振戦	なし	3(3.0%)	6(6.1%)	9(4.5%)	-	-
		あり	97(97.0%)	93(93.9%)	190(95.5%)		
	その他	なし	81(81.0%)	77(77.8%)	158(79.4%)	-	-
		あり	19(19.0%)	22(22.2%)	41(20.6%)		
既往歴		なし	38(38.0%)	39(39.4%)	77(38.7%)	-	-
(TAP二重盲検比較試験		あり	62(62.0%)	60(60.6%)	122(61.3%)		
同意取得時)							
合併症		なし	5(5.0%)	6(6.1%)	11(5.5%)	-	-
(TAP二重盲検比較試験		あり	95(95.0%)	93(93.9%)	188(94.5%)		
同意取得時)	高血圧	なし	55(55.0%)	46(46.5%)	101(50.8%)	-	-
		あり	45(45.0%)	53(53.5%)	98(49.2%)		
	糖尿病	なし	84(84.0%)	74(74.7%)	158(79.4%)	-	-
		あり	16(16.0%)	25(25.3%)	41(20.6%)		
	高脂血症	なし	47(47.0%)	44(44.4%)	91(45.7%)	-	-
		あり	53(53.0%)	55(55.6%)	108(54.3%)		
	その他	なし	12(12.0%)	14(14.1%)	26(13.1%)	-	-
		あり	88(88.0%)	85(85.9%)	173(86.9%)		
前治療薬		なし	82(82.0%)	77(77.8%)	159(79.9%)	-	-
(TAP二重盲検比較試験		あり	18(18.0%)	22(22.2%)	40(20.1%)		
同意取得時)							

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.2-2
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

2.7.6.3.2.3 有効性の評価

（1）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）〕

06DB 試験投与開始時と投与開始 144 週後に旧 JASMITT 方式で測定したデータが得られた被験者のうち、1 回目の嚥下後の咽頭部バリウム残留率が 50%以上の被験者を除外した TAP→TAP 群 70 例及び P→TAP 群 74 例での、咽頭部バリウム残留率とその変化量の要約統計量

並びに変化量の平均値の両側 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-6 に、推移図を図 2.7.6.3-2 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、06DB 試験投与開始 144 週後の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）が TAP→TAP 群で-1.36%（-3.18%～0.45%）、P→TAP 群で 0.42%（-1.54%～2.37%）であり、両群ともに投与開始時からの有意な変化はみられなかった。平均減少量は P→TAP 群と比べ TAP→TAP 群で大きかったが、群間差（90%信頼区間）は-1.78%（-4.44%～0.88%）であり、有意な群間差はみられなかった。

TAP→TAP 群では、投与開始 24 週後から咽頭部バリウム残留率の減少がみられ、咽頭部バリウム残留率の変化量の平均値（90%信頼区間）は、24 週後及び 96 週後にそれぞれ-1.88%（-3.69%～-0.07%）及び-2.71%（-4.48%～-0.95%）であった（それぞれ p = 0.087 及び p = 0.012、1 標本 t 検定）が、144 週後及び投与終了時では平均変化量が-1.36%及び-1.45%と小さくなった。P→TAP 群では、投与開始時からの減少がみられなかった。変化量の群間差（90%信頼区間）は、24 週後及び 96 週後でそれぞれ-2.60%（-4.91%～-0.29%）及び-3.17%（-5.41%～-0.94%）であったが、144 週後及び投与終了時では群間差は-1.78%及び-1.90%と小さかった。

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 2.7.6.3-6　投与開始 144 週後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（%）
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP→TAP	70	10.13	11.370	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0
	P→TAP	74	7.93	8.313	0.0	2.00	5.00	10.00	35.0
144週後	TAP→TAP	70	8.76	7.859	2.0	3.50	5.00	10.00	40.0
	P→TAP	74	8.35	8.817	0.0	2.00	5.00	10.00	45.0
変化量*	TAP→TAP	70	-1.36	9.122	-35.0	-3.00	0.00	2.50	23.0
	P→TAP	74	0.42	10.091	-30.0	-2.50	0.00	3.00	35.0

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

変数	投与群	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値
変化量*	TAP→TAP	-1.36	-3.18	0.45	-3.54	0.81
	P→TAP	0.42	-1.54	2.37	-1.92	2.76

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

変数		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定p値	2標本Wilcoxon検定p値
			下限値	上限値	下限値	上限値		
変化量*	群間差	-1.78	-4.44	0.88	-4.96	1.39	0.268	0.563

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-1
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

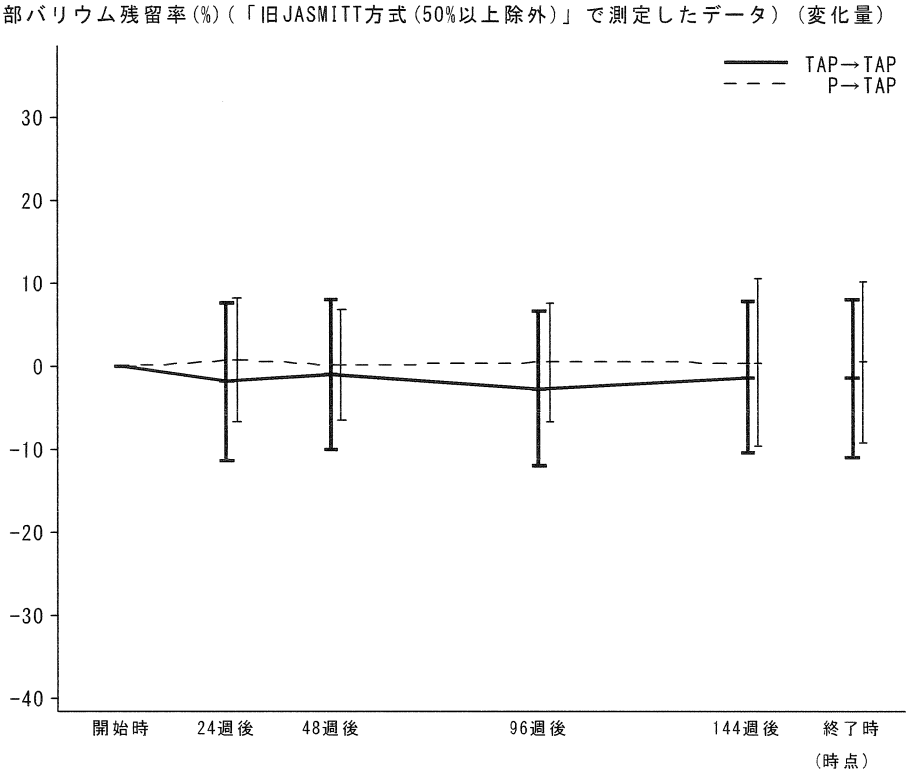


図 2.7.6.3-2　咽頭部バリウム残留率＜旧 JASMITT 方式（50%以上除く）で測定したデータ＞の変化量の推移図（平均値 ± 標準偏差）（FAS）

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4-1

また、06DB 試験投与開始時と投与開始 144 週後に新 JASMITT 方式で測定したデータが得られた被験者（TAP→TAP 群 85 例、P→TAP 群 88 例）での、咽頭部バリウム残留率とその変化量の要約統計量並びに変化量の平均値の両側 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-7 に、推移図を図 2.7.6.3-3 に示した。

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

TAP→TAP 群では、投与開始 24 週後から咽頭部バリウム残留率の減少がみられ、咽頭部バリウム残留率の変化量の平均値（90%信頼区間）は、24 週後及び 96 週後にそれぞれ-2.89%（-5.02%～-0.76%）及び-3.26%（-5.47%～-1.04%）であった（それぞれ p = 0.026 及び p = 0.016、1 標本 t 検定）が、144 週後及び投与終了時では平均変化量が-2.36%及び-1.94%と小さくなった。P→TAP 群では、投与開始 24 週後から咽頭部バリウム残留率の増加がみられ、咽頭部バリウム残留率の変化量の平均値（90%信頼区間）は、24 週後及び 48 週後にそれぞれ 2.30%（0.39%～4.21%）及び 1.68%（0.08%～3.28%）であった（それぞれ p = 0.048 及び p = 0.083、1 標本 t 検定）が、96 週後、144 週後、及び投与終了時では平均変化量がそれぞれ 1.39%、1.29%、

及び1.40%と小さくなった。変化量の群間差（90%信頼区間）は、24週後〔-5.19%（-8.04%～-2.34%）〕から144週後〔-3.65%（-6.94%～-0.37%）〕まで、及び投与終了時〔-3.34%（-6.49%～-0.20%）〕で、06DB試験投与開始時と比較していずれも大きかった（p＝0.002～0.067、投与終了時：p＝0.080、2標本t検定）。

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 2.7.6.3-7　投与開始144週後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(%)
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP→TAP	85	10.86	13.847	0.0	2.00	5.00	15.00	70.0
	P→TAP	88	6.71	7.282	0.0	2.00	5.00	7.50	35.0
144週後	TAP→TAP	85	8.49	9.536	0.0	2.00	5.00	10.00	55.0
	P→TAP	88	8.00	13.920	0.0	2.00	3.50	7.50	90.0
変化量*	TAP→TAP	85	-2.36	13.436	-68.0	-3.00	0.00	2.50	30.0
	P→TAP	88	1.29	12.680	-31.5	-1.75	0.00	2.50	70.0

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

変数	投与群	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値
変化量*	TAP→TAP	-2.36	-4.79	0.06	-5.26	0.53
	P→TAP	1.29	-0.96	3.54	-1.40	3.98

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

変数		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定p値	2標本Wilcoxon検定p値
			下限値	上限値	下限値	上限値		
変化量*	群間差	-3.65	-6.94	-0.37	-7.57	0.27	0.067	0.208

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-3
TAP二重盲検比較試験：06DB試験

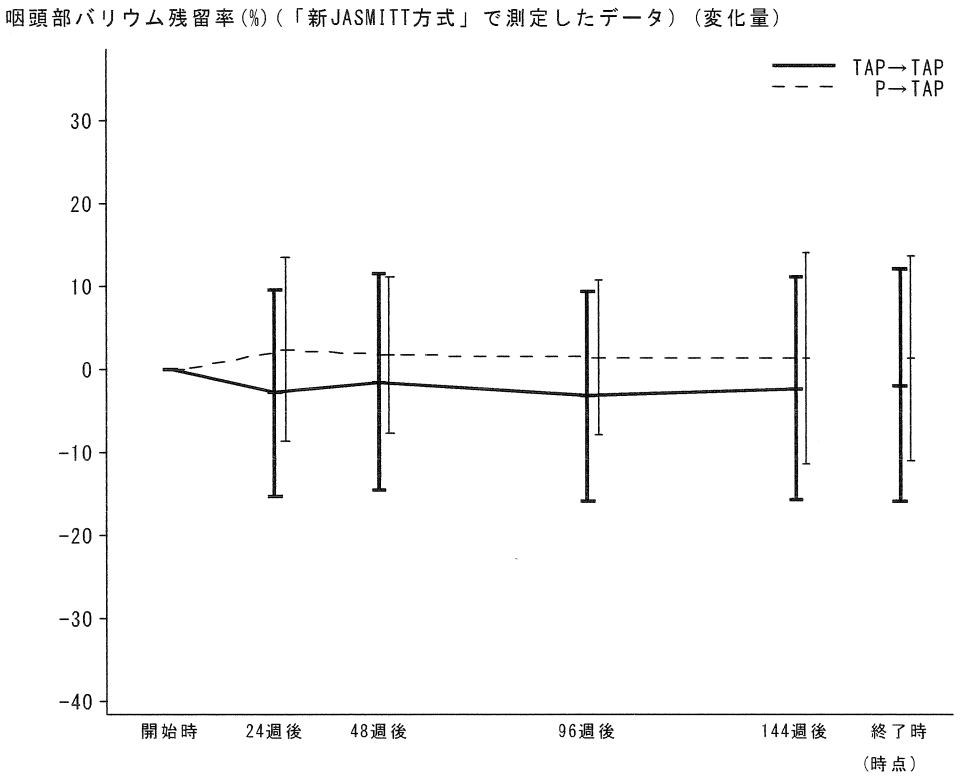


図 2.7.6.3-3　咽頭部バリウム残留率＜新 JASMITT 方式で測定したデータ＞の変化量の推移図（平均値 ± 標準偏差）（FAS）

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4-2

旧 JASMITT 方式で測定したデータが得られた被験者のうち、1 回目の嚥下後の咽頭部バリウム残留率が 100%の被験者を含めた場合（50%以上含む）を対象に同様の解析を行った結果を、表 2.7.6.3-8 及び図 2.7.6.3-4 に示した。

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での咽頭部バリウム残留率の投与開始 144 週後における投与開始時からの変化量の平均値は、TAP→TAP 群で -4.32%（-8.61%～-0.02%）、P→TAP 群で-2.49%（-5.61%～0.63%）であり、TAP→TAP 群で投与開始時からの有意な減少がみられた。咽頭部バリウム残留率の投与開始時からの平均減少量は P→TAP 群と比べ TAP→TAP 群で大きかったが、群間差（90%信頼区間）は-1.83%（-7.08%～3.42%）であり、有意な群間差はみられなかった。

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

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 2.7.6.3-8　投与開始 144 週後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(%)
＊ TAP二重盲検比較試験投与開始時からの変化量
TAP二重盲検比較試験開始144週後とTAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP→TAP	85	19.94	26.497	0.0	3.50	7.50	25.00	100.0
	P→TAP	88	18.60	26.749	0.0	3.50	5.00	20.00	100.0
144週後	TAP→TAP	85	15.62	21.651	2.0	3.50	7.50	15.00	100.0
	P→TAP	88	16.11	23.103	0.0	3.50	7.50	15.00	90.0
変化量＊	TAP→TAP	85	-4.32	23.819	-88.0	-5.00	0.00	2.50	89.0
	P→TAP	88	-2.49	17.584	-75.0	-5.00	0.00	4.00	40.0

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

変数	投与群	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値
変化量＊	TAP→TAP	-4.32	-8.61	-0.02	-9.46	0.82
	P→TAP	-2.49	-5.61	0.63	-6.21	1.24

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

変数		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定p値	2標本Wilcoxon検定p値
			下限値	上限値	下限値	上限値		
変化量＊	群間差	-1.83	-7.08	3.42	-8.10	4.44	0.565	0.484

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.2-3
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

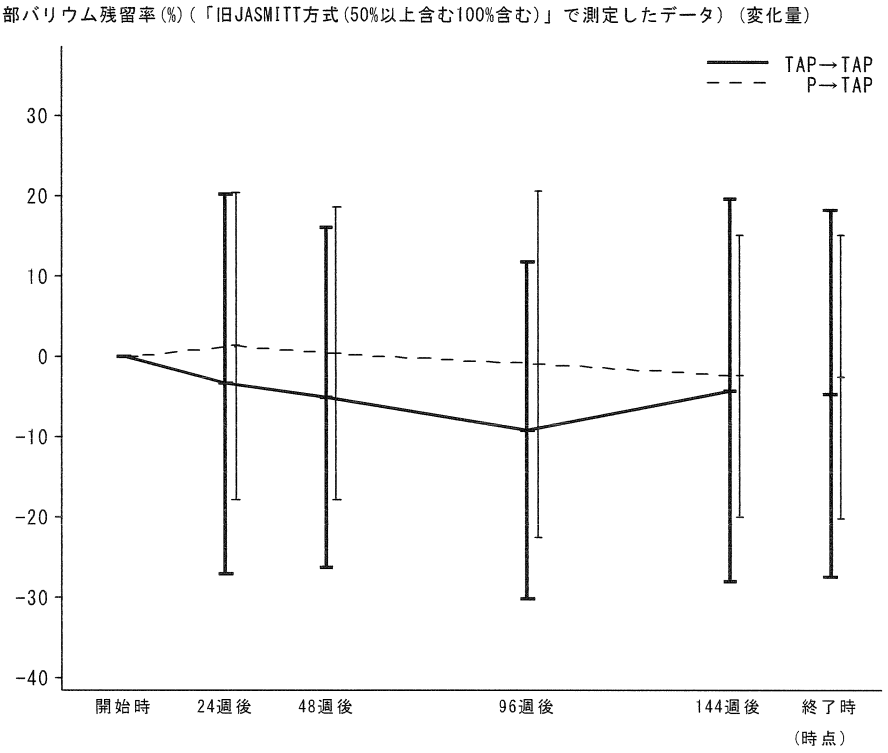


図 2.7.6.3-4　咽頭部バリウム残留率〔旧 JASMITT 方式（50%以上含む）で測定したデータ〕推移図（06DB 試験 + 07OP 試験）（平均値 ± 標準偏差）〔TAP→TAP 群：N = 98（開始時）、96（24 週後）、96（48 週後）、92（96 週後）、85（144 週後）、98（終了時）、P→TAP 群：N = 96（開始時）、94（24 週後）、95（48 週後）、92（96 週後）、88（144 週後）、96（終了時）〕

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）図 14.2-8

（2）副次評価項目

1）嚥下機能指標の評価（STD、DOOUES 及び喉頭挙上保持時間）

① STD

06DB 試験投与開始時と投与開始 144 週後の STD 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%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-9 に、投与後の各時点及び投与終了時での STD の測定値、投与開始時からの変化量の要約統計量並びに平均値の両側 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-10 に示した。

STD の変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP→TAP 群で 0.031 秒（-0.014 秒～0.077 秒）、P→TAP 群で 0.043 秒（-0.010 秒～0.096 秒）であり、両群ともに投与開始時からの有意な変化はみられなかった。群間差（90%信頼区間）は-0.012 秒（-0.081 秒～0.058 秒）であり、差はみられなかった。

STD の平均値は、TAP→TAP 群では、投与開始 24 週後から延長がみられ、48 週後及び 96 週後に投与開始時と比較して有意に延長したが、144 週後及び投与終了時では平均変化量が小さくなった。P→TAP 群では、投与開始時からほとんど変化がみられなかった。変化量に群間差はみられなかった。

被験者ごとの STD 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 2.7.6.3-9　投与開始 144 週後の STD（FAS）

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

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP→TAP	88	0.132	0.2436	-0.10	0.004	0.050	0.179	1.62
	P→TAP	90	0.173	0.2725	-0.10	0.025	0.096	0.217	1.83
144週後	TAP→TAP	88	0.163	0.2460	-0.08	0.042	0.113	0.225	2.04
	P→TAP	90	0.216	0.2474	-0.09	0.058	0.171	0.275	1.57
変化量*	TAP→TAP	88	0.031	0.2556	-1.19	-0.038	0.050	0.117	1.43
	P→TAP	90	0.043	0.3032	-1.59	-0.033	0.042	0.108	0.88

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

変数	投与群	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値
変化量*	TAP→TAP	0.031	-0.014	0.077	-0.023	0.085
	P→TAP	0.043	-0.010	0.096	-0.021	0.106

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

変数		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定p値
			下限値	上限値	下限値	上限値	
変化量*	群間差	-0.012	-0.081	0.058	-0.095	0.071	0.781

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-5
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

表 2.7.6.3-10　時点別の STD（FAS）

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TAP→TAP	測定値	開始時	98	0.142	0.2543	-0.10	0.008	0.067	0.167	1.62
		24週後	97	0.157	0.3201	-0.62	0.033	0.083	0.183	2.61
		48週後	96	0.187	0.2584	-0.07	0.046	0.108	0.217	1.66
		96週後	93	0.193	0.2845	-0.11	0.033	0.092	0.233	1.44
		144週後	88	0.163	0.2460	-0.08	0.042	0.113	0.225	2.04
		終了時	98	0.166	0.2427	-0.08	0.042	0.117	0.233	2.04
	変化量*	24週後	97	0.015	0.2968	-1.13	-0.042	0.017	0.067	2.00
		48週後	96	0.044	0.2539	-0.98	-0.025	0.042	0.113	1.05
		96週後	93	0.053	0.2979	-1.18	-0.017	0.042	0.117	1.18
		144週後	88	0.031	0.2556	-1.19	-0.038	0.050	0.117	1.43
		終了時	98	0.024	0.2746	-1.19	-0.033	0.042	0.117	1.43
P→TAP	測定値	開始時	98	0.172	0.2750	-0.10	0.025	0.092	0.217	1.83
		24週後	97	0.169	0.3369	-0.11	0.008	0.075	0.200	1.94
		48週後	96	0.149	0.2177	-0.09	0.017	0.092	0.246	1.41
		96週後	95	0.173	0.2608	-0.09	0.025	0.125	0.250	1.65
		144週後	90	0.216	0.2474	-0.09	0.058	0.171	0.275	1.57
		終了時	98	0.208	0.2469	-0.09	0.058	0.142	0.275	1.57
	変化量*	24週後	97	-0.004	0.3111	-0.98	-0.083	0.000	0.033	1.93
		48週後	96	-0.006	0.1921	-0.56	-0.079	-0.008	0.071	0.83
		96週後	95	-0.003	0.2580	-0.97	-0.067	0.008	0.067	1.23
		144週後	90	0.043	0.3032	-1.59	-0.033	0.042	0.108	0.88
		終了時	98	0.036	0.3118	-1.59	-0.033	0.033	0.100	0.88

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

投与群	変数	時点	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		1標本t検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値
TAP→TAP	測定値	開始時	0.142	0.099	0.184	0.091	0.193	
		24週後	0.157	0.103	0.211	0.093	0.222	
		48週後	0.187	0.144	0.231	0.135	0.240	
		96週後	0.193	0.144	0.242	0.135	0.252	
		144週後	0.163	0.119	0.207	0.111	0.215	
		終了時	0.166	0.125	0.207	0.117	0.215	
	変化量*	24週後	0.015	-0.035	0.065	-0.045	0.075	0.619
		48週後	0.044	0.001	0.087	-0.008	0.095	0.094
		96週後	0.053	0.001	0.104	-0.009	0.114	0.091
		144週後	0.031	-0.014	0.077	-0.023	0.085	0.254
		終了時	0.024	-0.022	0.070	-0.031	0.079	0.381
P→TAP	測定値	開始時	0.172	0.125	0.218	0.116	0.227	
		24週後	0.169	0.112	0.225	0.101	0.236	
		48週後	0.149	0.112	0.186	0.105	0.193	
		96週後	0.173	0.129	0.217	0.120	0.226	
		144週後	0.216	0.173	0.259	0.164	0.268	
		終了時	0.208	0.166	0.249	0.158	0.257	
	変化量*	24週後	-0.004	-0.057	0.048	-0.067	0.058	0.887
		48週後	-0.006	-0.039	0.026	-0.045	0.033	0.753
		96週後	-0.003	-0.047	0.041	-0.056	0.049	0.902
		144週後	0.043	-0.010	0.096	-0.021	0.106	0.182
		終了時	0.036	-0.016	0.088	-0.026	0.099	0.255

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値
群間差	測定値	開始時	-0.030	-0.092	0.033	-0.104	0.045	0.431
		24週後	-0.011	-0.089	0.067	-0.104	0.082	0.813
		48週後	0.038	-0.019	0.095	-0.030	0.106	0.268
		96週後	0.020	-0.046	0.086	-0.058	0.099	0.612
		144週後	-0.053	-0.114	0.008	-0.126	0.020	0.153
		終了時	-0.041	-0.099	0.016	-0.110	0.027	0.236
	変化量*	24週後	0.020	-0.053	0.092	-0.067	0.106	0.655
		48週後	0.050	-0.004	0.104	-0.014	0.114	0.125
		96週後	0.056	-0.011	0.123	-0.024	0.136	0.170
		144週後	-0.012	-0.081	0.058	-0.095	0.071	0.781
		終了時	-0.012	-0.081	0.058	-0.094	0.071	0.781

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-6
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

② DOOUES

06DB 試験投与開始時と投与開始 144 週後の DOOUES 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%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-11 に、投与後の各時点及び投与終了時での DOOUES の測定値、投与開始時からの変化量の要約統計量並びに平均値の両側 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-12 に示した。

DOOUES の投与開始 144 週後における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP→TAP 群で 0.032 秒（0.020 秒～0.043 秒）、P→TAP 群で 0.033 秒（0.021 秒～0.045 秒）であり、両群ともに投与開始時からの有意な延長がみられた。群間差（90%信頼区間）は-0.001 秒（-0.018 秒～0.015 秒）であり、差はみられなかった。

DOOUES の平均値は、両群とも投与後に時間経過とともに延長した。TAP→TAP 群では全時点で、P→TAP 群では 48 週後以降で、投与開始時と比較して有意に延長した。変化量に群間差はみられなかった。

被験者ごとの DOOUES 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 2.7.6.3-11　投与開始 144 週後の DOOUES（FAS）

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

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP→TAP	88	0.427	0.0666	0.28	0.392	0.433	0.463	0.58
	P→TAP	90	0.437	0.0881	0.20	0.383	0.433	0.500	0.73
144週後	TAP→TAP	88	0.459	0.0724	0.20	0.421	0.458	0.504	0.61
	P→TAP	90	0.470	0.0863	0.26	0.417	0.467	0.517	0.82
変化量*	TAP→TAP	88	0.032	0.0665	-0.16	-0.008	0.025	0.063	0.22
	P→TAP	90	0.033	0.0697	-0.16	-0.008	0.029	0.075	0.22

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

変数	投与群	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値
変化量*	TAP→TAP	0.032	0.020	0.043	0.018	0.046
	P→TAP	0.033	0.021	0.045	0.018	0.048

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

変数		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定p値
			下限値	上限値	下限値	上限値	
変化量*	群間差	-0.001	-0.018	0.015	-0.022	0.019	0.889

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-7
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

表 2.7.6.3-12　時点別の DOOUES（FAS）

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TAP→TAP	測定値	開始時	98	0.428	0.0659	0.28	0.392	0.433	0.467	0.58
		24週後	97	0.445	0.0673	0.27	0.400	0.450	0.483	0.60
		48週後	95	0.457	0.0788	0.22	0.408	0.458	0.508	0.67
		96週後	93	0.458	0.0728	0.27	0.417	0.450	0.517	0.63
		144週後	88	0.459	0.0724	0.20	0.421	0.458	0.504	0.61
		終了時	98	0.456	0.0710	0.20	0.417	0.450	0.500	0.61
	変化量*	24週後	97	0.016	0.0583	-0.13	-0.025	0.017	0.058	0.18
		48週後	95	0.029	0.0693	-0.18	-0.008	0.025	0.083	0.23
		96週後	93	0.029	0.0701	-0.18	-0.008	0.017	0.067	0.22
		144週後	88	0.032	0.0665	-0.16	-0.008	0.025	0.063	0.22
		終了時	98	0.028	0.0661	-0.16	-0.008	0.025	0.058	0.22
P→TAP	測定値	開始時	98	0.434	0.0869	0.20	0.375	0.433	0.492	0.73
		24週後	97	0.440	0.0892	0.24	0.392	0.442	0.483	0.68
		48週後	96	0.458	0.0831	0.28	0.408	0.450	0.504	0.79
		96週後	95	0.469	0.0989	0.25	0.400	0.458	0.533	0.78
		144週後	90	0.470	0.0863	0.26	0.417	0.467	0.517	0.82
		終了時	98	0.470	0.0863	0.26	0.417	0.467	0.517	0.82
	変化量*	24週後	97	0.007	0.0655	-0.19	-0.025	0.008	0.042	0.17
		48週後	96	0.024	0.0623	-0.13	-0.013	0.029	0.058	0.18
		96週後	95	0.035	0.0842	-0.28	-0.017	0.017	0.083	0.27
		144週後	90	0.033	0.0697	-0.16	-0.008	0.029	0.075	0.22
		終了時	98	0.036	0.0717	-0.16	-0.008	0.029	0.083	0.24

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

投与群	変数	時点	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		1標本t検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値
TAP→TAP	測定値	開始時	0.428	0.417	0.439	0.415	0.441	
		24週後	0.445	0.434	0.456	0.432	0.459	
		48週後	0.457	0.444	0.471	0.441	0.473	
		96週後	0.458	0.445	0.470	0.443	0.473	
		144週後	0.459	0.446	0.472	0.444	0.474	
		終了時	0.456	0.444	0.468	0.442	0.470	
	変化量*	24週後	0.016	0.006	0.026	0.004	0.028	0.008
		48週後	0.029	0.017	0.041	0.015	0.043	<0.001
		96週後	0.029	0.017	0.041	0.015	0.043	<0.001
		144週後	0.032	0.020	0.043	0.018	0.046	<0.001
		終了時	0.028	0.017	0.040	0.015	0.042	<0.001
P→TAP	測定値	開始時	0.434	0.419	0.448	0.416	0.451	
		24週後	0.440	0.425	0.455	0.422	0.458	
		48週後	0.458	0.444	0.473	0.442	0.475	
		96週後	0.469	0.452	0.486	0.449	0.489	
		144週後	0.470	0.455	0.485	0.452	0.488	
		終了時	0.470	0.456	0.485	0.453	0.488	
	変化量*	24週後	0.007	-0.004	0.018	-0.006	0.020	0.310
		48週後	0.024	0.014	0.035	0.012	0.037	<0.001
		96週後	0.035	0.020	0.049	0.017	0.052	<0.001
		144週後	0.033	0.021	0.045	0.018	0.048	<0.001
		終了時	0.036	0.024	0.049	0.022	0.051	<0.001

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値
群間差	測定値	開始時	-0.006	-0.024	0.012	-0.028	0.016	0.584
		24週後	0.005	-0.014	0.024	-0.018	0.027	0.671
		48週後	-0.001	-0.020	0.018	-0.024	0.022	0.928
		96週後	-0.011	-0.032	0.010	-0.036	0.014	0.384
		144週後	-0.011	-0.031	0.008	-0.035	0.012	0.338
		終了時	-0.014	-0.033	0.005	-0.036	0.008	0.215
	変化量*	24週後	0.009	-0.006	0.024	-0.008	0.027	0.307
		48週後	0.005	-0.011	0.020	-0.014	0.023	0.633
		96週後	-0.006	-0.024	0.013	-0.028	0.017	0.620
		144週後	-0.001	-0.018	0.015	-0.022	0.019	0.889
		終了時	-0.008	-0.024	0.008	-0.027	0.011	0.418

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-8
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

③ 喉頭挙上保持時間

06DB 試験投与開始時と投与開始 144 週後の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%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-13 に、投与後の各時点及び投与終了時での喉頭挙上保持時間の測定値、投与開始時からの変化量の要約統計量並びに平均値の両側 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-14 に示した。

喉頭挙上保持時間の投与開始 144 週後における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP→TAP 群で 0.022 秒（0.003 秒～0.040 秒）、P→TAP 群で 0.052 秒（0.024 秒～0.080 秒）であり、両群ともに投与開始時からの有意な延長がみられた。群間差（90%信頼区間）は-0.030 秒（-0.063 秒～0.003 秒）であり、差はみられなかった。

喉頭挙上保持時間の平均値は、両群とも投与開始時と比較して一旦 48 週後に有意に短縮した後、96 週後及び 144 週後に有意に延長した。投与終了時では群間差がみられたが、投与中の各時点では群間差はみられなかった。

被験者ごとの喉頭挙上保持時間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 2.7.6.3-13　投与開始 144 週後の喉頭挙上保持時間（FAS）

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

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP→TAP	88	0.237	0.1073	0.08	0.167	0.204	0.288	0.63
	P→TAP	89	0.252	0.1260	0.07	0.175	0.225	0.300	0.90
144週後	TAP→TAP	88	0.258	0.1257	0.08	0.175	0.225	0.317	0.75
	P→TAP	89	0.304	0.2168	0.07	0.200	0.258	0.342	1.42
変化量*	TAP→TAP	88	0.022	0.1026	-0.33	-0.033	0.021	0.067	0.60
	P→TAP	89	0.052	0.1572	-0.26	-0.033	0.033	0.092	0.89

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

変数	投与群	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間	
			下限値	上限値	下限値	上限値
変化量*	TAP→TAP	0.022	0.003	0.040	0.000	0.043
	P→TAP	0.052	0.024	0.080	0.019	0.085

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

変数		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定p値
			下限値	上限値	下限値	上限値	
変化量*	群間差	-0.030	-0.063	0.003	-0.070	0.009	0.132

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-9
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

表 2.7.6.3-14　時点別の喉頭挙上保持時間（FAS）

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TAP→TAP	測定値	開始時	98	0.240	0.1079	0.08	0.167	0.217	0.292	0.63
		24週後	97	0.244	0.1059	0.08	0.167	0.225	0.292	0.73
		48週後	96	0.211	0.0936	0.07	0.142	0.192	0.254	0.48
		96週後	93	0.267	0.1284	0.09	0.175	0.233	0.325	0.77
		144週後	88	0.258	0.1257	0.08	0.175	0.225	0.317	0.75
		終了時	98	0.255	0.1232	0.08	0.175	0.221	0.308	0.75
	変化量*	24週後	97	0.003	0.1187	-0.37	-0.058	-0.008	0.050	0.62
		48週後	96	-0.028	0.1072	-0.47	-0.075	-0.033	0.038	0.35
		96週後	93	0.028	0.0981	-0.22	-0.025	0.025	0.100	0.37
		144週後	88	0.022	0.1026	-0.33	-0.033	0.021	0.067	0.60
		終了時	98	0.015	0.1037	-0.33	-0.042	0.008	0.067	0.60
P→TAP	測定値	開始時	98	0.251	0.1227	0.07	0.175	0.225	0.300	0.90
		24週後	97	0.243	0.1041	0.10	0.175	0.225	0.275	0.64
		48週後	96	0.229	0.1054	0.07	0.163	0.204	0.275	0.69
		96週後	95	0.291	0.1739	0.08	0.200	0.242	0.342	1.31
		144週後	89	0.304	0.2168	0.07	0.200	0.258	0.342	1.42
		終了時	98	0.306	0.2104	0.07	0.200	0.267	0.350	1.42
	変化量*	24週後	97	-0.008	0.1236	-0.76	-0.067	0.000	0.050	0.33
		48週後	96	-0.023	0.1074	-0.55	-0.067	-0.025	0.033	0.36
		96週後	95	0.039	0.1193	-0.20	-0.025	0.025	0.092	0.51
		144週後	89	0.052	0.1572	-0.26	-0.033	0.033	0.092	0.89
		終了時	98	0.055	0.1525	-0.26	-0.033	0.033	0.092	0.89

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

投与群	変数	時点	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		1標本t検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値
TAP→TAP	測定値	開始時	0.240	0.222	0.258	0.218	0.262	
		24週後	0.244	0.226	0.262	0.223	0.265	
		48週後	0.211	0.195	0.226	0.192	0.229	
		96週後	0.267	0.244	0.289	0.240	0.293	
		144週後	0.258	0.236	0.281	0.232	0.285	
		終了時	0.255	0.235	0.276	0.231	0.280	
	変化量*	24週後	0.003	-0.017	0.023	-0.020	0.027	0.776
		48週後	-0.028	-0.046	-0.010	-0.050	-0.006	0.012
		96週後	0.028	0.011	0.045	0.008	0.048	0.007
		144週後	0.022	0.003	0.040	0.000	0.043	0.050
		終了時	0.015	-0.002	0.033	-0.005	0.036	0.142
P→TAP	測定値	開始時	0.251	0.231	0.272	0.226	0.276	
		24週後	0.243	0.225	0.260	0.222	0.264	
		48週後	0.229	0.212	0.247	0.208	0.251	
		96週後	0.291	0.261	0.321	0.256	0.327	
		144週後	0.304	0.266	0.342	0.258	0.349	
		終了時	0.306	0.271	0.342	0.264	0.349	
	変化量*	24週後	-0.008	-0.028	0.013	-0.032	0.017	0.548
		48週後	-0.023	-0.042	-0.005	-0.045	-0.002	0.035
		96週後	0.039	0.019	0.060	0.015	0.064	0.001
		144週後	0.052	0.024	0.080	0.019	0.085	0.002
		終了時	0.055	0.030	0.081	0.025	0.086	<0.001

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値
群間差	測定値	開始時	-0.011	-0.038	0.016	-0.044	0.021	0.500
		24週後	0.001	-0.024	0.026	-0.029	0.031	0.936
		48週後	-0.019	-0.043	0.005	-0.047	0.009	0.190
		96週後	-0.025	-0.061	0.012	-0.069	0.019	0.272
		144週後	-0.045	-0.089	-0.001	-0.098	0.007	0.091
		終了時	-0.051	-0.092	-0.010	-0.100	-0.002	0.039
	変化量*	24週後	0.011	-0.018	0.040	-0.023	0.045	0.528
		48週後	-0.004	-0.030	0.021	-0.035	0.026	0.779
		96週後	-0.011	-0.038	0.015	-0.043	0.020	0.477
		144週後	-0.030	-0.063	0.003	-0.070	0.009	0.132
		終了時	-0.040	-0.071	-0.009	-0.077	-0.003	0.033

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-10
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

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

① 日本版 ALSFRS-R

06DB 試験投与開始時と投与開始 144 週後の日本版 ALSFRS-R 合計点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%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-15 に、投与後の各時点及び投与終了時での日本版 ALSFRS-R 合計点の測定値、投与開始時からの変化量の要約統計量並びに平均値の両側 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-16 に示した。

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

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

被験者ごとの日本版 ALSFRS-R 合計点の推移に明らかな経時的変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.3-15　投与開始 144 週後の日本版 ALSFRS-R 合計点（FAS）

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

時点		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP→TAP	90	41.0	3.45	32	39.0	41.5	43.0	47
	P→TAP	92	41.1	3.65	31	39.0	41.0	44.0	48
144週後	TAP→TAP	90	39.8	3.89	27	38.0	41.0	42.0	46
	P→TAP	92	40.0	3.64	29	37.0	40.0	42.0	47
変化量*	TAP→TAP	90	-1.1	2.98	-10	-3.0	-1.0	1.0	6
	P→TAP	92	-1.1	2.75	-10	-3.0	-1.0	1.0	7

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

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

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

変数		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定p値
			下限値	上限値	下限値	上限値	
変化量*	群間差	-0.1	-0.8	0.6	-0.9	0.8	0.852

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-11
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

表 2.7.6.3-16　時点別の日本版 ALSFRS-R 合計点（FAS）

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TAP→TAP	測定値	開始時	100	40.8	3.56	31	38.5	41.0	43.0	47
		24週後	100	40.8	3.74	30	39.0	41.0	44.0	47
		48週後	98	40.5	4.08	27	39.0	41.0	43.0	47
		72週後	97	40.7	4.16	22	38.0	41.0	43.0	47
		96週後	94	40.5	3.70	31	38.0	41.0	43.0	47
		120週後	93	40.4	3.46	32	38.0	40.0	43.0	48
		144週後	90	39.8	3.89	27	38.0	41.0	42.0	46
		終了時	100	39.5	4.40	22	37.5	41.0	42.0	46
	変化量*	24週後	100	-0.1	2.64	-9	-1.0	0.0	1.0	10
		48週後	98	-0.4	2.83	-9	-2.0	0.0	2.0	7
		72週後	97	-0.2	3.03	-11	-2.0	0.0	1.0	9
		96週後	94	-0.6	2.80	-8	-2.0	-1.0	1.0	6
		120週後	93	-0.6	2.48	-7	-2.0	-1.0	1.0	6
		144週後	90	-1.1	2.98	-10	-3.0	-1.0	1.0	6
		終了時	100	-1.3	3.12	-11	-3.0	-1.0	1.0	6
P→TAP	測定値	開始時	99	41.0	3.74	31	39.0	41.0	44.0	48
		24週後	99	40.9	3.54	30	38.0	41.0	44.0	47
		48週後	98	40.8	3.44	29	39.0	41.0	43.0	47
		72週後	98	40.9	3.52	32	39.0	41.0	44.0	47
		96週後	98	40.3	4.46	18	38.0	41.0	43.0	48
		120週後	95	40.4	3.75	27	38.0	41.0	43.0	48
		144週後	92	40.0	3.64	29	37.0	40.0	42.0	47
		終了時	99	39.7	4.36	18	37.0	40.0	42.0	47
	変化量*	24週後	99	-0.1	2.12	-4	-1.0	0.0	1.0	8
		48週後	98	-0.2	2.40	-7	-2.0	0.0	1.0	6
		72週後	98	0.0	2.43	-5	-2.0	0.0	2.0	6
		96週後	98	-0.7	3.38	-22	-2.0	0.0	1.0	5
		120週後	95	-0.6	2.69	-8	-3.0	0.0	1.0	5
		144週後	92	-1.1	2.75	-10	-3.0	-1.0	1.0	7
		終了時	99	-1.3	3.41	-22	-3.0	-1.0	1.0	7

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

投与群	変数	時点	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		1標本t検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値
TAP→TAP	測定値	開始時	40.8	40.2	41.4	40.1	41.5	
		24週後	40.8	40.1	41.4	40.0	41.5	
		48週後	40.5	39.8	41.2	39.7	41.3	
		72週後	40.7	40.0	41.4	39.9	41.5	
		96週後	40.5	39.8	41.1	39.7	41.2	
		120週後	40.4	39.8	41.0	39.7	41.1	
		144週後	39.8	39.2	40.5	39.0	40.6	
		終了時	39.5	38.8	40.3	38.7	40.4	
	変化量*	24週後	-0.1	-0.5	0.4	-0.6	0.4	0.762
		48週後	-0.4	-0.9	0.1	-1.0	0.2	0.167
		72週後	-0.2	-0.7	0.3	-0.8	0.4	0.547
		96週後	-0.6	-1.1	-0.1	-1.1	0.0	0.049
		120週後	-0.6	-1.1	-0.2	-1.1	-0.1	0.017
		144週後	-1.1	-1.7	-0.6	-1.8	-0.5	<0.001
		終了時	-1.3	-1.8	-0.8	-1.9	-0.7	<0.001
P→TAP	測定値	開始時	41.0	40.4	41.6	40.2	41.7	
		24週後	40.9	40.3	41.5	40.2	41.6	
		48週後	40.8	40.2	41.4	40.1	41.5	
		72週後	40.9	40.3	41.5	40.2	41.6	
		96週後	40.3	39.6	41.1	39.4	41.2	
		120週後	40.4	39.8	41.1	39.7	41.2	
		144週後	40.0	39.4	40.7	39.3	40.8	
		終了時	39.7	39.0	40.5	38.9	40.6	
	変化量*	24週後	-0.1	-0.4	0.3	-0.5	0.4	0.813
		48週後	-0.2	-0.6	0.3	-0.6	0.3	0.530
		72週後	0.0	-0.4	0.4	-0.5	0.4	0.868
		96週後	-0.7	-1.2	-0.1	-1.3	0.0	0.054
		120週後	-0.6	-1.1	-0.1	-1.1	-0.1	0.032
		144週後	-1.1	-1.5	-0.6	-1.6	-0.5	<0.001
		終了時	-1.3	-1.8	-0.7	-1.9	-0.6	<0.001

表 2.7.6.3-16　時点別の日本版 ALSFRS-R 合計点（FAS）（続き）

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 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
群間差	測定値	開始時	-0.1	-1.0	0.7	-1.2	0.9	0.787
		24週後	-0.2	-1.0	0.7	-1.2	0.9	0.743
		48週後	-0.3	-1.2	0.6	-1.4	0.7	0.533
		72週後	-0.2	-1.1	0.7	-1.3	0.9	0.666
		96週後	0.2	-0.8	1.1	-1.0	1.3	0.798
		120週後	0.0	-0.9	0.8	-1.1	1.0	0.932
		144週後	-0.2	-1.1	0.7	-1.3	0.9	0.736
		終了時	-0.2	-1.2	0.8	-1.4	1.0	0.763
	変化量*	24週後	0.0	-0.6	0.5	-0.7	0.6	0.930
		48週後	-0.2	-0.9	0.4	-1.0	0.5	0.514
		72週後	-0.1	-0.8	0.5	-0.9	0.6	0.712
		96週後	0.1	-0.7	0.8	-0.8	1.0	0.843
		120週後	0.0	-0.6	0.6	-0.8	0.7	0.950
		144週後	-0.1	-0.8	0.6	-0.9	0.8	0.852
		終了時	0.0	-0.8	0.7	-1.0	0.9	0.918

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-12
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

② QMG Score

06DB 試験投与開始時と投与開始 144 週後の QMG Score 合計点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%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-17 に、投与後の各時点及び投与終了時での QMG Score 合計点の測定値、投与開始時からの変化量の要約統計量並びに平均値の両側 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-18 に示した。

QMG Score 合計点の投与開始 144 週後における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP→TAP 群で 0.3 点（-0.1 点～0.7 点）、P→TAP 群で 1.2 点（0.8 点～1.5 点）であり、P→TAP 群では有意な増加（運動機能の低下）がみられた。群間差（90%信頼区間）は-0.8 点（-1.3 点～-0.3 点）であり、TAP→TAP 群は P→TAP 群と比較して QMG Score 合計点の増加量の幅が有意に小さかった。

時点別にみると、QMG Score 合計点の平均値は、TAP→TAP 群では、投与開始時と比較して 72 週後まで減少し、96 週後以降及び投与終了時では増加したが、いずれも有意差はみられなかった。P→TAP 群では、投与開始時と比較して経時的に増加量が大きくなり、72 週後以降は有意差がみられた。いずれの時点でも TAP→TAP 群は P→TAP 群と比較して QMG Score 合計点の増加量が小さく、96 週後以降で群間に有意差がみられた。

表 2.7.6.3-17　投与開始 144 週後の QMG Score 合計点（FAS）

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

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP→TAP	90	7.1	2.94	0	6.0	7.0	9.0	14
	P→TAP	91	6.8	2.87	0	5.0	7.0	9.0	14
144週後	TAP→TAP	90	7.4	3.25	0	5.0	8.0	10.0	14
	P→TAP	91	8.0	2.82	0	6.0	9.0	10.0	14
変化量*	TAP→TAP	90	0.3	2.25	-7	0.0	0.0	1.0	5
	P→TAP	91	1.2	1.84	-6	0.0	1.0	2.0	6

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

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

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

変数		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定p値
			下限値	上限値	下限値	上限値	
変化量*	群間差	-0.8	-1.3	-0.3	-1.4	-0.2	0.006

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-13
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

表 2.7.6.3-18　時点別の QMG Score 合計点（FAS）

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TAP→TAP	測定値	開始時	100	7.2	2.98	0	5.5	7.0	10.0	14
		24週後	100	7.1	3.07	1	5.0	7.0	9.5	14
		48週後	96	7.1	3.14	0	5.5	8.0	9.5	14
		72週後	97	7.2	3.15	1	5.0	7.0	9.0	14
		96週後	93	7.3	3.00	0	5.0	8.0	10.0	13
		120週後	92	7.4	3.21	0	5.0	8.0	10.0	15
		144週後	90	7.4	3.25	0	5.0	8.0	10.0	14
		終了時	100	7.5	3.27	0	5.0	8.0	10.0	14
	変化量*	24週後	100	-0.1	1.81	-5	-1.0	0.0	1.0	6
		48週後	96	-0.1	1.90	-5	-1.0	0.0	1.0	5
		72週後	97	-0.1	2.02	-5	-1.0	0.0	1.0	5
		96週後	93	0.2	2.08	-5	-1.0	0.0	1.0	5
		120週後	92	0.3	2.20	-5	-0.5	0.0	2.0	7
		144週後	90	0.3	2.25	-7	0.0	0.0	1.0	5
		終了時	100	0.3	2.17	-7	-0.5	0.0	1.0	5
P→TAP	測定値	開始時	99	6.8	2.81	0	5.0	7.0	9.0	14
		24週後	99	6.8	2.80	1	5.0	7.0	9.0	14
		48週後	98	7.1	2.89	1	5.0	7.0	9.0	14
		72週後	98	7.1	2.97	1	5.0	7.0	10.0	14
		96週後	97	7.5	3.01	1	5.0	8.0	10.0	14
		120週後	95	7.7	2.67	1	6.0	8.0	10.0	14
		144週後	91	8.0	2.82	0	6.0	9.0	10.0	14
		終了時	99	7.9	2.86	0	6.0	9.0	10.0	14
	変化量*	24週後	99	0.0	1.81	-4	-2.0	0.0	1.0	5
		48週後	98	0.3	1.78	-5	-1.0	0.0	1.0	5
		72週後	98	0.3	1.77	-5	0.0	0.0	1.0	5
		96週後	97	0.8	1.91	-5	0.0	1.0	2.0	5
		120週後	95	0.9	1.58	-5	0.0	1.0	2.0	5
		144週後	91	1.2	1.84	-6	0.0	1.0	2.0	6
		終了時	99	1.1	1.88	-6	0.0	1.0	2.0	6

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

投与群	変数	時点	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		1標本t検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値
TAP→TAP	測定値	開始時	7.2	6.7	7.7	6.6	7.8	
		24週後	7.1	6.6	7.6	6.5	7.7	
		48週後	7.1	6.6	7.7	6.5	7.8	
		72週後	7.2	6.6	7.7	6.5	7.8	
		96週後	7.3	6.8	7.8	6.7	7.9	
		120週後	7.4	6.9	8.0	6.8	8.1	
		144週後	7.4	6.8	8.0	6.7	8.1	
		終了時	7.5	7.0	8.1	6.9	8.2	
	変化量*	24週後	-0.1	-0.4	0.2	-0.5	0.2	0.545
		48週後	-0.1	-0.5	0.2	-0.5	0.2	0.453
		72週後	-0.1	-0.4	0.2	-0.5	0.3	0.616
		96週後	0.2	-0.2	0.5	-0.3	0.6	0.456
		120週後	0.3	-0.1	0.7	-0.1	0.8	0.172
		144週後	0.3	-0.1	0.7	-0.2	0.8	0.193
		終了時	0.3	-0.1	0.7	-0.1	0.7	0.184
P→TAP	測定値	開始時	6.8	6.3	7.3	6.3	7.4	
		24週後	6.8	6.4	7.3	6.3	7.4	
		48週後	7.1	6.6	7.6	6.5	7.7	
		72週後	7.1	6.6	7.6	6.5	7.7	
		96週後	7.5	7.0	8.1	6.9	8.2	
		120週後	7.7	7.2	8.1	7.2	8.2	
		144週後	8.0	7.5	8.4	7.4	8.5	
		終了時	7.9	7.4	8.4	7.3	8.5	
	変化量*	24週後	0.0	-0.3	0.3	-0.4	0.4	0.955
		48週後	0.3	0.0	0.6	-0.1	0.6	0.158
		72週後	0.3	0.0	0.6	0.0	0.7	0.071
		96週後	0.8	0.5	1.1	0.4	1.2	<0.001
		120週後	0.9	0.6	1.1	0.5	1.2	<0.001
		144週後	1.2	0.8	1.5	0.8	1.5	<0.001
		終了時	1.1	0.8	1.4	0.7	1.5	<0.001

表 2.7.6.3-18　時点別の QMG Score 合計点（FAS）（続き）

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 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
群間差	測定値	開始時	0.4	-0.3	1.1	-0.4	1.2	0.317
		24週後	0.3	-0.4	1.0	-0.5	1.1	0.484
		48週後	0.1	-0.6	0.8	-0.8	0.9	0.863
		72週後	0.0	-0.7	0.7	-0.9	0.9	0.978
		96週後	-0.2	-1.0	0.5	-1.1	0.6	0.591
		120週後	-0.2	-1.0	0.5	-1.1	0.6	0.564
		144週後	-0.6	-1.3	0.2	-1.4	0.3	0.220
		終了時	-0.4	-1.1	0.3	-1.3	0.5	0.360
	変化量*	24週後	-0.1	-0.5	0.3	-0.6	0.4	0.640
		48週後	-0.4	-0.8	0.0	-0.9	0.1	0.130
		72週後	-0.4	-0.9	0.0	-1.0	0.1	0.115
		96週後	-0.6	-1.1	-0.1	-1.2	0.0	0.036
		120週後	-0.5	-1.0	-0.1	-1.1	0.0	0.051
		144週後	-0.8	-1.3	-0.3	-1.4	-0.2	0.006
		終了時	-0.8	-1.3	-0.3	-1.4	-0.2	0.005

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-14
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

③ 6-minute walk

06DB 試験投与開始時と投与開始 144 週後の 6-minute walk、疲労（Borg Scale）、及び脈拍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%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-19 に示した。

6-minute walk の投与開始 144 週後における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP→TAP 群で-46.9 m（-59.6 m～-34.2 m）、P→TAP 群で-53.3 m（-63.8 m～-42.7 m）であり、両群ともに有意に減少した。群間差（90%信頼区間）は 6.4 m（-10.1 m～22.8 m）であり、差はみられなかった。

疲労（検査前後の変化量）の変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP→TAP 群で 0.20（-0.23～0.62）、P→TAP 群で 0.16（-0.28～0.60）であり、両群ともに有意な変化はみられなかった。群間差（90%信頼区間）は 0.04（-0.57～0.65）であり、差はみられなかった。

脈拍（検査前後の変化量）の変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP→TAP 群で 0.6 拍/分（-1.7 拍/分～2.9 拍/分）、P→TAP 群で 0.0 拍/分（-2.9 拍/分～2.9 拍/分）であり、両群ともに有意な変化はみられなかった。群間差（90%信頼区間）は 0.6 拍/分（-3.1 拍/分～4.3 拍/分）であり、差はみられなかった。

表 2.7.6.3-19　投与開始 144 週後の 6-minute walk、及び疲労（Borg Scale）・脈拍（FAS）

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

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→TAP	88	336.2	131.07	64	224.0	346.0	429.0	643
		P→TAP	88	307.9	132.89	30	210.5	310.5	377.0	581
	144週後	TAP→TAP	88	289.3	152.42	0	181.0	268.5	366.0	719
		P→TAP	88	254.6	139.86	22	168.5	231.0	341.0	597
	変化量*	TAP→TAP	88	-46.9	71.79	-242	-88.0	-49.5	-2.5	115
		P→TAP	88	-53.3	59.31	-202	-94.5	-49.0	-25.0	77
疲労(Borg Scale) (検査開始時)	投与開始時	TAP→TAP	88	0.82	1.177	0.0	0.00	0.00	1.00	4.0
		P→TAP	88	0.94	1.285	0.0	0.00	0.25	2.00	4.0
	144週後	TAP→TAP	88	1.43	1.651	0.0	0.00	1.00	2.50	7.0
		P→TAP	88	1.58	1.617	0.0	0.00	1.00	3.00	5.0
	変化量*	TAP→TAP	88	0.61	1.775	-4.0	0.00	0.00	2.00	5.0
		P→TAP	88	0.64	1.777	-4.0	-0.50	0.00	2.00	5.0
疲労(Borg Scale) (検査終了時)	投与開始時	TAP→TAP	88	3.73	1.900	0.0	2.00	4.00	5.00	10.0
		P→TAP	88	4.19	2.183	0.0	3.00	4.00	6.00	8.0
	144週後	TAP→TAP	88	4.54	2.159	0.0	3.00	4.50	5.00	10.0
		P→TAP	88	4.98	2.190	0.5	3.00	5.00	7.00	10.0
	変化量*	TAP→TAP	88	0.81	2.330	-4.0	-1.00	1.00	2.00	8.0
		P→TAP	88	0.80	2.344	-6.0	-0.50	1.00	2.00	7.0
疲労(Borg Scale) (検査前後の変化量)	投与開始時	TAP→TAP	88	2.91	1.989	-1.0	1.75	3.00	4.00	10.0
		P→TAP	88	3.24	2.078	0.0	2.00	3.00	5.00	8.0
	144週後	TAP→TAP	88	3.11	2.172	0.0	1.00	3.00	5.00	8.0
		P→TAP	88	3.40	2.040	-1.0	2.00	3.00	5.00	9.0
	変化量*	TAP→TAP	88	0.20	2.402	-6.0	-1.00	0.00	1.00	8.0
		P→TAP	88	0.16	2.468	-6.0	-1.50	0.00	2.00	5.0
脈拍 (検査開始時) (拍/分)	投与開始時	TAP→TAP	88	74.9	10.85	54	67.5	73.0	82.5	104
		P→TAP	88	77.3	11.70	51	70.0	76.0	84.0	112
	144週後	TAP→TAP	88	75.8	10.63	53	68.0	75.0	82.0	101
		P→TAP	88	76.8	11.32	53	68.0	77.5	81.5	106
	変化量*	TAP→TAP	88	0.8	10.98	-24	-7.0	1.5	8.0	39
		P→TAP	88	-0.5	11.74	-28	-9.0	1.0	8.0	30
脈拍 (検査終了時) (拍/分)	投与開始時	TAP→TAP	88	91.3	17.33	58	80.0	90.5	101.5	128
		P→TAP	88	93.8	18.78	59	81.0	92.0	104.0	140
	144週後	TAP→TAP	88	92.8	16.68	62	80.0	90.0	106.5	132
		P→TAP	88	93.3	17.93	60	81.5	92.0	107.0	136
	変化量*	TAP→TAP	88	1.4	16.73	-36	-11.0	1.0	9.5	62
		P→TAP	88	-0.5	18.24	-54	-11.5	0.0	11.0	49
脈拍 (検査前後の変化量) (拍/分)	投与開始時	TAP→TAP	88	16.4	12.97	-13	8.0	14.0	25.5	62
		P→TAP	88	16.5	14.62	-13	7.0	16.0	25.5	53
	144週後	TAP→TAP	88	17.0	13.37	-9	8.0	15.0	24.0	61
		P→TAP	88	16.5	13.29	-2	6.5	12.0	24.0	57
	変化量*	TAP→TAP	88	0.6	13.04	-32	-7.5	-0.5	8.0	34
		P→TAP	88	0.0	16.32	-47	-8.5	2.0	10.0	41

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-15
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

3）QOL の評価（日本語版 ALSAQ-5）

06DB 試験投与開始時と投与開始 144 週後の日本語版 ALSAQ-5 合計点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%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-20 に、投与後の各時点及び投与終了時での日本語版 ALSAQ-5 合計点の測定値、投与開始時からの変化量の要約統計量並びに平均値の両側 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-21 に示した。

日本語版 ALSAQ-5 合計点の投与開始 144 週後における投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP→TAP 群で 1.2 点（0.6 点～1.8 点）、P→TAP 群で 0.3 点（-0.2 点～0.9 点）であり、TAP→TAP 群で有意な増加（QOL の悪化）がみられた。群間差（90%信頼区間）は 0.9 点（0.1 点～1.7 点）であり、日本語版 ALSAQ-5 合計点は TAP→TAP 群で有意に増加していた。

各時点での日本語版 ALSAQ-5 合計点は、TAP→TAP 群では、投与開始時と比較して高く、72 週後を除いて有意差がみられた。P→TAP 群では、48 週後以降で投与開始時と比較して高

かったが、有意差がみられたのは、72 週後及び 96 週後のみであった。増加量の幅は TAP→TAP 群で大きく、24 週後、48 週後及び 144 週後で、変化量に有意な群間差がみられた。

表 2.7.6.3-20　投与開始 144 週後の日本語版 ALSAQ-5 合計点（FAS）

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

時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与開始時	TAP→TAP	90	10.0	3.44	5	7.0	9.5	12.0	18
	P→TAP	92	10.7	3.57	5	8.0	10.0	13.5	21
144週後	TAP→TAP	90	11.3	3.58	5	9.0	11.0	13.0	21
	P→TAP	92	11.1	3.80	5	8.0	11.0	14.0	22
変化量*	TAP→TAP	90	1.2	3.36	-9	0.0	1.0	3.0	10
	P→TAP	92	0.3	3.28	-8	-2.0	0.5	2.0	11

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

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

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

変数		群間差の点推定値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		2標本t検定p値
			下限値	上限値	下限値	上限値	
変化量*	群間差	0.9	0.1	1.7	-0.1	1.9	0.073

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-16
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

表 2.7.6.3-21　時点別の日本語版 ALSAQ-5 合計点（FAS）

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

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TAP→TAP	測定値	開始時	100	10.1	3.43	5	7.5	10.0	13.0	18
		24週後	100	10.9	3.28	5	9.0	11.0	13.0	19
		48週後	98	11.1	3.77	5	8.0	11.0	14.0	21
		72週後	97	10.6	3.65	5	8.0	10.0	13.0	23
		96週後	94	11.0	3.66	5	8.0	11.0	13.0	22
		120週後	93	11.1	3.43	5	9.0	11.0	13.0	20
		144週後	90	11.3	3.58	5	9.0	11.0	13.0	21
		終了時	100	11.4	3.78	5	9.0	11.0	13.0	23
	変化量*	24週後	100	0.8	2.85	-7	-1.0	1.0	3.0	10
		48週後	98	0.9	2.83	-6	-1.0	1.0	3.0	7
		72週後	97	0.5	3.18	-8	-2.0	0.0	3.0	7
		96週後	94	1.0	3.41	-10	-1.0	1.0	3.0	10
		120週後	93	1.0	3.35	-7	-1.0	1.0	3.0	11
		144週後	90	1.2	3.36	-9	0.0	1.0	3.0	10
		終了時	100	1.2	3.59	-9	-1.0	1.5	4.0	10
P→TAP	測定値	開始時	99	10.7	3.80	5	8.0	10.0	13.0	25
		24週後	99	10.6	3.83	5	8.0	10.0	13.0	25
		48週後	98	10.9	3.67	5	8.0	11.0	13.0	20
		72週後	98	11.3	3.75	5	9.0	11.0	13.0	23
		96週後	98	11.4	3.83	5	9.0	11.0	14.0	23
		120週後	95	11.3	4.16	5	8.0	11.0	14.0	22
		144週後	92	11.1	3.80	5	8.0	11.0	14.0	22
		終了時	99	11.3	4.04	5	8.0	11.0	14.0	22
	変化量*	24週後	99	-0.1	2.91	-9	-1.0	0.0	2.0	7
		48週後	98	0.2	2.88	-10	-2.0	0.0	2.0	7
		72週後	98	0.5	3.22	-9	-2.0	1.0	3.0	10
		96週後	98	0.7	3.54	-7	-1.0	1.0	3.0	10
		120週後	95	0.5	3.45	-9	-2.0	0.0	3.0	10
		144週後	92	0.3	3.28	-8	-2.0	0.5	2.0	11
		終了時	99	0.6	3.47	-8	-2.0	1.0	2.0	11

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

投与群	変数	時点	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		1標本t検定
				下限値	上限値	下限値	上限値	p値
TAP→TAP	測定値	開始時	10.1	9.6	10.7	9.5	10.8	
		24週後	10.9	10.4	11.5	10.3	11.6	
		48週後	11.1	10.4	11.7	10.3	11.8	
		72週後	10.6	10.0	11.2	9.9	11.4	
		96週後	11.0	10.4	11.7	10.3	11.8	
		120週後	11.1	10.5	11.6	10.3	11.8	
		144週後	11.3	10.6	11.9	10.5	12.0	
		終了時	11.4	10.7	12.0	10.6	12.1	
	変化量*	24週後	0.8	0.3	1.2	0.2	1.3	0.008
		48週後	0.9	0.5	1.4	0.4	1.5	0.001
		72週後	0.5	0.0	1.0	-0.1	1.1	0.128
		96週後	1.0	0.4	1.5	0.3	1.7	0.007
		120週後	1.0	0.4	1.6	0.3	1.7	0.004
		144週後	1.2	0.6	1.8	0.5	1.9	<0.001
		終了時	1.2	0.6	1.8	0.5	1.9	0.001
P→TAP	測定値	開始時	10.7	10.1	11.4	10.0	11.5	
		24週後	10.6	10.0	11.3	9.9	11.4	
		48週後	10.9	10.3	11.5	10.2	11.7	
		72週後	11.3	10.7	11.9	10.6	12.1	
		96週後	11.4	10.8	12.1	10.7	12.2	
		120週後	11.3	10.6	12.0	10.5	12.2	
		144週後	11.1	10.4	11.7	10.3	11.9	
		終了時	11.3	10.6	12.0	10.5	12.1	
	変化量*	24週後	-0.1	-0.6	0.4	-0.7	0.5	0.756
		48週後	0.2	-0.3	0.6	-0.4	0.7	0.600
		72週後	0.5	0.0	1.1	-0.1	1.2	0.099
		96週後	0.7	0.1	1.3	0.0	1.4	0.062
		120週後	0.5	-0.1	1.1	-0.2	1.2	0.165
		144週後	0.3	-0.2	0.9	-0.3	1.0	0.312
		終了時	0.6	0.0	1.1	-0.1	1.2	0.114

表 2.7.6.3-21　時点別の日本語版 ALSAQ-5 合計点（FAS）（続き）

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

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 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
群間差	測定値	開始時	-0.6	-1.4	0.3	-1.6	0.4	0.253
		24週後	0.3	-0.6	1.1	-0.7	1.3	0.589
		48週後	0.2	-0.7	1.0	-0.9	1.2	0.759
		72週後	-0.7	-1.6	0.2	-1.7	0.4	0.195
		96週後	-0.4	-1.3	0.5	-1.5	0.7	0.464
		120週後	-0.3	-1.2	0.6	-1.4	0.8	0.624
		144週後	0.2	-0.7	1.1	-0.9	1.3	0.743
		終了時	0.1	-0.9	1.0	-1.0	1.2	0.903
	変化量*	24週後	0.9	0.2	1.5	0.1	1.7	0.036
		48週後	0.8	0.1	1.5	0.0	1.6	0.055
		72週後	0.0	-0.8	0.7	-0.9	0.9	0.920
		96週後	0.3	-0.5	1.1	-0.7	1.3	0.571
		120週後	0.5	-0.3	1.3	-0.5	1.5	0.289
		144週後	0.9	0.1	1.7	-0.1	1.9	0.073
		終了時	0.7	-0.2	1.5	-0.3	1.6	0.192

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-17
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

（3）部分集団の検討

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

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

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

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

2.7.6.3.2.4 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 2.7.6.3-22 に、濃度推移を図 2.7.6.3-5 に示した。

血清テストステロン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、TAP→TAP 群では投与開始時の 7.843 ± 2.9627 ng/mL から 12 週後の 0.285 ± 0.1579 ng/mL へと大幅に低下した。その後低値で推移し、144 週後には 0.236 ± 0.6716 ng/mL であった。P→TAP 群（06DB 試験でプラセボを投与後、07OP 試験で本剤を投与）では、投与開始時に 7.672 ± 2.5718 ng/mL であり、プラセボ投与を継続した 48 週後（7.623 ± 2.6867 ng/mL）までは投与開始時と同様の濃度であった。

本剤投与開始後の 60 週後には 0.322 ± 0.5990 ng/mL へと大幅に低下した。その後低値で推移し、144 週後には 0.237 ± 0.4728 ng/mL であった。

群間差（90%信頼区間）は、144 週後では-0.204 ng/mL（-0.904～0.496 ng/mL）であり、差はみられなかった。

表 2.7.6.3-22　時点別の血清テストステロン濃度（FAS）

単位（ng/mL）
＊ TAP二重盲検比較試験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TAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

投与群	変数	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TAP→TAP	測定値	開始時	100	7.843	2.9627	3.05	5.855	7.485	9.440	20.80
		12週後	100	0.285	0.1579	0.00	0.180	0.240	0.365	0.91
		24週後	100	0.380	0.9116	0.00	0.180	0.270	0.375	9.28
		36週後	99	0.348	0.7257	0.00	0.150	0.240	0.320	6.78
		48週後	98	0.514	1.2653	0.00	0.180	0.270	0.390	8.83
		60週後	98	0.453	1.2058	0.00	0.140	0.210	0.320	7.52
		72週後	97	0.388	1.0409	0.00	0.100	0.170	0.300	7.51
		84週後	95	0.381	1.0932	0.00	0.100	0.160	0.280	7.38
		96週後	92	0.370	1.1001	0.00	0.110	0.160	0.280	8.09
		108週後	93	0.349	0.9462	0.00	0.100	0.160	0.290	6.77
		120週後	92	0.337	0.9695	0.00	0.105	0.180	0.265	7.05
		132週後	93	0.249	0.6077	0.00	0.100	0.150	0.260	5.92
		144週後	90	0.236	0.6716	0.00	0.080	0.150	0.250	6.44
	変化量*	12週後	100	-7.558	2.9730	-20.65	-9.215	-7.235	-5.685	-2.77
		24週後	100	-7.463	3.1301	-20.62	-9.130	-7.290	-5.490	2.09
		36週後	99	-7.497	3.0808	-20.70	-9.170	-7.050	-5.320	-0.41
		48週後	98	-7.282	3.1184	-20.64	-8.860	-6.845	-5.200	1.64
		60週後	98	-7.342	3.0843	-20.61	-8.550	-6.915	-5.140	0.33
		72週後	97	-7.416	3.0480	-20.63	-8.930	-6.980	-5.270	-2.03
		84週後	95	-7.459	3.1056	-20.67	-8.900	-7.040	-5.200	-0.50
		96週後	92	-7.505	3.1467	-20.60	-9.000	-7.375	-5.220	-0.25
		108週後	93	-7.486	3.0978	-20.64	-8.860	-7.330	-5.280	-1.07
		120週後	92	-7.491	3.1483	-20.60	-9.055	-7.155	-5.215	-0.14
		132週後	93	-7.586	3.0804	-20.63	-9.110	-7.300	-5.210	-1.27
		144週後	90	-7.513	3.0478	-20.70	-9.130	-7.140	-5.290	-0.75
P→TAP	測定値	開始時	99	7.672	2.5718	2.66	5.890	7.700	8.880	14.00
		12週後	99	6.018	2.0841	1.86	4.330	6.000	7.320	11.30
		24週後	99	7.699	2.6837	2.71	5.740	7.520	9.560	14.60
		36週後	98	6.149	2.0642	1.96	4.650	6.015	7.230	11.40
		48週後	98	7.623	2.6867	1.02	5.530	7.120	9.570	13.50
		60週後	98	0.322	0.5990	0.00	0.160	0.240	0.340	5.98
		72週後	98	0.276	0.5134	0.00	0.120	0.200	0.320	5.04
		84週後	98	0.218	0.2642	0.00	0.100	0.185	0.260	2.39
		96週後	94	0.252	0.6143	0.00	0.080	0.165	0.290	5.98
		108週後	95	0.240	0.5473	0.00	0.090	0.160	0.280	5.37
		120週後	91	0.268	0.5622	0.00	0.110	0.190	0.270	5.38
		132週後	94	0.224	0.4122	0.00	0.110	0.160	0.250	4.01
		144週後	90	0.237	0.4728	0.00	0.100	0.175	0.290	4.50
	変化量*	12週後	99	-1.654	1.3820	-5.67	-2.340	-1.550	-0.740	1.56
		24週後	99	0.027	1.2247	-3.60	-0.720	0.000	0.820	2.72
		36週後	98	-1.517	1.6047	-4.99	-2.860	-1.470	-0.350	2.64
		48週後	98	-0.043	1.2965	-4.84	-0.760	0.000	0.900	2.66
		60週後	98	-7.344	2.6785	-13.62	-8.590	-7.425	-5.480	-0.92
		72週後	98	-7.391	2.6596	-13.69	-8.670	-7.365	-5.590	-1.86
		84週後	98	-7.448	2.6123	-13.60	-8.710	-7.515	-5.590	-2.25
		96週後	94	-7.386	2.6555	-13.74	-8.630	-7.350	-5.590	-0.92
		108週後	95	-7.445	2.6852	-13.73	-8.840	-7.530	-5.590	-1.53
		120週後	91	-7.424	2.7199	-13.59	-8.860	-7.250	-5.530	-1.52
		132週後	94	-7.445	2.6553	-13.63	-8.700	-7.350	-5.580	-2.24
		144週後	90	-7.310	2.6174	-13.64	-8.670	-7.130	-5.580	-2.22

表 2.7.6.3-22　時点別の血清テストステロン濃度（FAS）（続き）

単位(ng/mL)
＊ TAP二重盲検比較試験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TAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

投与群	変数	時点	平均値	両側90%信頼区間		両側95%信頼区間		1標本
				下限値	上限値	下限値	上限値	検定p値
TAP→TAP	測定値	開始時	7.843	7.351	8.335	7.255	8.431	
		12週後	0.285	0.258	0.311	0.253	0.316	
		24週後	0.380	0.229	0.532	0.200	0.561	
		36週後	0.348	0.227	0.469	0.203	0.493	
		48週後	0.514	0.301	0.726	0.260	0.767	
		60週後	0.453	0.250	0.655	0.211	0.695	
		72週後	0.388	0.212	0.563	0.178	0.598	
		84週後	0.381	0.195	0.568	0.159	0.604	
		96週後	0.370	0.179	0.560	0.142	0.598	
		108週後	0.349	0.186	0.512	0.154	0.544	
		120週後	0.337	0.169	0.505	0.136	0.538	
		132週後	0.249	0.145	0.354	0.124	0.374	
		144週後	0.236	0.119	0.354	0.096	0.377	
	変化量＊	12週後	-7.558	-8.052	-7.065	-8.148	-6.969	<0.001
		24週後	-7.463	-7.982	-6.943	-8.084	-6.842	<0.001
		36週後	-7.497	-8.011	-6.983	-8.111	-6.883	<0.001
		48週後	-7.282	-7.805	-6.758	-7.907	-6.656	<0.001
		60週後	-7.342	-7.860	-6.825	-7.961	-6.724	<0.001
		72週後	-7.416	-7.930	-6.902	-8.030	-6.801	<0.001
		84週後	-7.459	-7.989	-6.930	-8.092	-6.827	<0.001
		96週後	-7.505	-8.051	-6.960	-8.157	-6.854	<0.001
		108週後	-7.486	-8.020	-6.952	-8.124	-6.848	<0.001
		120週後	-7.491	-8.036	-6.945	-8.143	-6.839	<0.001
		132週後	-7.586	-8.117	-7.055	-8.220	-6.951	<0.001
		144週後	-7.513	-8.047	-6.979	-8.152	-6.875	<0.001
P→TAP	測定値	開始時	7.672	7.243	8.101	7.159	8.185	
		12週後	6.018	5.670	6.366	5.603	6.434	
		24週後	7.699	7.251	8.147	7.164	8.234	
		36週後	6.149	5.803	6.495	5.735	6.563	
		48週後	7.623	7.172	8.073	7.084	8.161	
		60週後	0.322	0.222	0.423	0.202	0.443	
		72週後	0.276	0.189	0.362	0.173	0.378	
		84週後	0.218	0.173	0.262	0.165	0.271	
		96週後	0.252	0.147	0.357	0.126	0.378	
		108週後	0.240	0.147	0.334	0.129	0.352	
		120週後	0.268	0.170	0.366	0.151	0.385	
		132週後	0.224	0.153	0.294	0.139	0.308	
		144週後	0.237	0.154	0.320	0.138	0.336	
	変化量＊	12週後	-1.654	-1.885	-1.423	-1.930	-1.378	<0.001
		24週後	0.027	-0.178	0.231	-0.217	0.271	0.653
		36週後	-1.517	-1.786	-1.248	-1.839	-1.195	<0.001
		48週後	-0.043	-0.261	0.174	-0.303	0.217	0.976
		60週後	-7.344	-7.793	-6.894	-7.881	-6.807	<0.001
		72週後	-7.391	-7.837	-6.944	-7.924	-6.857	<0.001
		84週後	-7.448	-7.887	-7.010	-7.972	-6.925	<0.001
		96週後	-7.386	-7.841	-6.931	-7.930	-6.842	<0.001
		108週後	-7.445	-7.903	-6.987	-7.992	-6.898	<0.001
		120週後	-7.424	-7.897	-6.950	-7.990	-6.857	<0.001
		132週後	-7.445	-7.900	-6.990	-7.989	-6.901	<0.001
		144週後	-7.310	-7.768	-6.851	-7.858	-6.761	<0.001

表 2.7.6.3-22　時点別の血清テストステロン濃度（FAS）（続き）

単位(ng/mL)
＊ TAP二重盲検比較試験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TAP二重盲検比較試験投与開始時の両方がそろった症例を対象とした

	変数	時点	群間差の点推定値	両側90%信頼区間 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
群間差	測定値	開始時	0.171	-0.479	0.821	-0.605	0.947
		12週後	-5.734	-6.079	-5.388	-6.146	-5.321
		24週後	-7.319	-7.787	-6.850	-7.878	-6.759
		36週後	-5.801	-6.165	-5.437	-6.235	-5.367
		48週後	-7.109	-7.605	-6.613	-7.701	-6.517
		60週後	0.130	-0.094	0.355	-0.138	0.399
		72週後	0.112	-0.082	0.306	-0.119	0.344
		84週後	0.164	-0.024	0.352	-0.060	0.388
		96週後	0.118	-0.097	0.333	-0.139	0.375
		108週後	0.109	-0.077	0.295	-0.113	0.331
		120週後	0.069	-0.125	0.263	-0.162	0.301
		132週後	0.026	-0.100	0.151	-0.124	0.175
		144週後	-0.001	-0.144	0.142	-0.172	0.170
	変化量＊	12週後	-5.904	-6.448	-5.360	-6.554	-5.255
		24週後	-7.489	-8.047	-6.931	-8.155	-6.824
		36週後	-5.980	-6.559	-5.401	-6.671	-5.289
		48週後	-7.238	-7.802	-6.674	-7.911	-6.565
		60週後	0.001	-0.681	0.683	-0.813	0.815
		72週後	-0.025	-0.702	0.652	-0.833	0.783
		84週後	-0.011	-0.693	0.671	-0.825	0.803
		96週後	-0.119	-0.824	0.586	-0.961	0.723
		108週後	-0.041	-0.739	0.658	-0.874	0.793
		120週後	-0.067	-0.786	0.652	-0.926	0.792
		132週後	-0.141	-0.836	0.554	-0.970	0.688
		144週後	-0.204	-0.904	0.496	-1.040	0.632

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4-18
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験

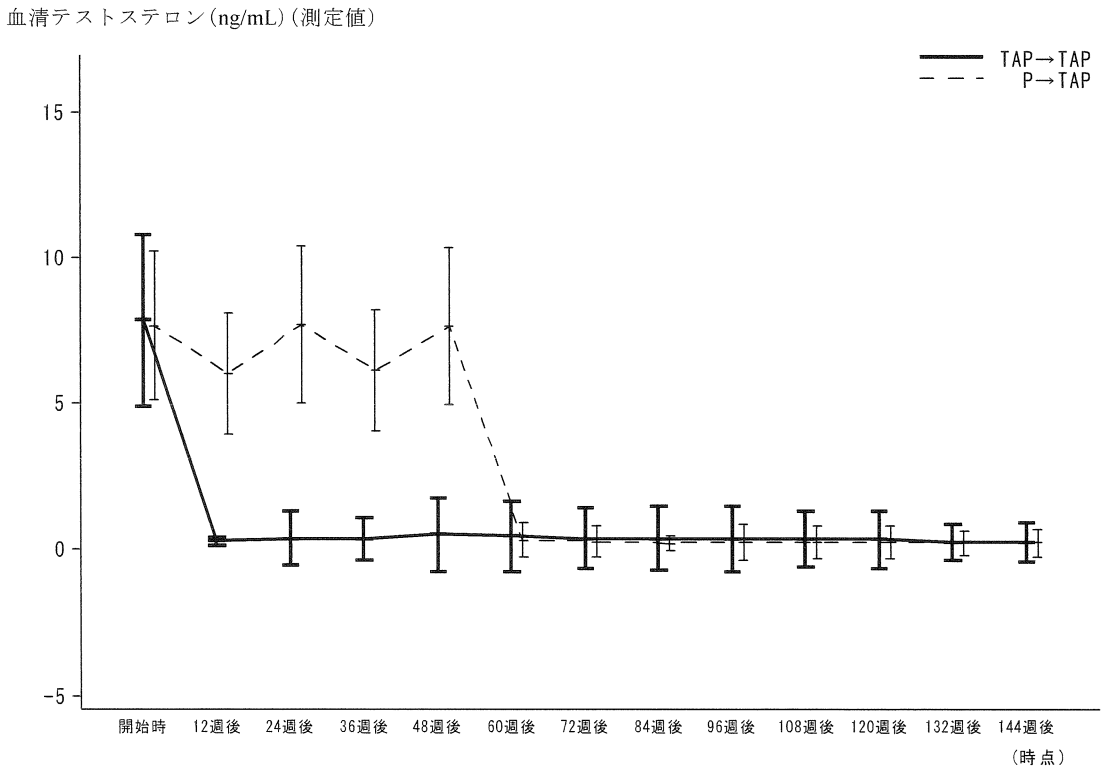


図 2.7.6.3-5　血清テストステロン濃度推移（FAS）（平均値・標準偏差）

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）図 14.2-38

2.7.6.3.2.5 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（TAP→TAP 群：100 例、P→TAP 群：99 例）での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3-23 に示した。

治験薬投与回数が 12 回であった被験者の割合は、TAP→TAP 群で 93.0%（93/100 例）、P→TAP 群で 91.9%（91/99 例）であった。治験薬投与回数の平均値 ± 標準偏差は、TAP→TAP 群で 11.6 ± 1.71 回、P→TAP 群で 11.7 ± 1.31 回であった。

表 2.7.6.3-23　治験薬の曝露状況（安全性データの解析対象集団）

項目	分類	TAP→TAP	P→TAP
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	1（ 1.0%）	0（ 0.0%）
	5回	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）
	6回	2（ 2.0%）	0（ 0.0%）
	7回	3（ 3.0%）	2（ 2.0%）
	8回	0（ 0.0%）	1（ 1.0%）
	9回	0（ 0.0%）	1（ 1.0%）
	10回	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）
	11回	0（ 0.0%）	3（ 3.0%）
	12回	93（ 93.0%）	91（ 91.9%）

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3-2

（2）有害事象

1）有害事象の発現状況

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-24 に、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表 2.7.6.3-25 に示した。

有害事象は TAP→TAP 群では 93 例に 1054 件発現し、発現頻度（90%信頼区間）は 93.0%（87.3%～96.7%）であった。P→TAP 群では 96 例に 940 件発現し、発現頻度（90%信頼区間）は 97.0%（92.4%～99.2%）であった。有害事象の発現頻度に群間差はみられなかった（$p = 0.199$、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→TAP 群では 78 例に 533 件発現し、発現頻度（90%信頼区間）は 78.0%（70.1%～84.6%）であった。P→TAP 群では 89 例に 459 件発現し、発現頻度（90%信頼区間）は 89.9%（83.5%～94.4%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAP→TAP 群の方が P→TAP 群と比較して低かった（$p = 0.022$、χ^2 検定）。

表 2.7.6.3-24　有害事象の発現頻度

項目	投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	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	発現件数
有害事象	TAP→TAP	100	93	93.0	87.3	96.7	86.1	97.1	1054
	P→TAP	99	96	97.0	92.4	99.2	91.4	99.4	940

項目	投与群	発現率の差	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	χ^2検定 p値
有害事象	TAP→TAP P→TAP	-4.0	-9.0	1.1	-10.0	2.1	0.199

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2-3

表 2.7.6.3-25　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

項目	投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	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	発現件数
副作用	TAP→TAP	100	78	78.0	70.1	84.6	68.6	85.7	533
	P→TAP	99	89	89.9	83.5	94.4	82.2	95.0	459

項目	投与群	発現率の差	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	χ^2検定 p値
副作用	TAP→TAP P→TAP	-11.9	-20.3	-3.5	-22.0	-1.8	0.022

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2-4

2）有害事象の発現頻度

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、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとにそれぞれ表 2.7.6.3-26 及び表 2.7.6.3-27 に示した。

主な有害事象（いずれかの群で発現頻度 10%以上）とその発現頻度は、鼻咽頭炎（TAP→TAP 群 56.0%、P→TAP 群 53.5%、以下同順）、挫傷（29.0%、21.2%）、便秘（25.0%、22.2%）、ほてり（23.0%、10.1%）、背部痛（20.0%、18.2%）、体重増加（18.0%、10.1%）、関節痛（17.0%、13.1%）、下痢（10.0%、14.1%）、高脂血症（10.0%、12.1%）、頭痛（10.0%、11.1%）、注射部位硬結（10.0%、9.1%）、筋痛（10.0%、8.1%）、上気道の炎症（7.0%、14.1%）、齲歯（9.0%、13.1%）、高血圧（6.0%、13.1%）、関節捻挫（9.0%、12.1%）、糖尿病（8.0%、11.1%）、湿疹（8.0%、10.1%）及び頻尿（4.0%、10.1%）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 10%以上）とその発現頻度は、ほてり（23.0%、10.1%）、便秘（18.0%、14.1%）、体重増加（16.0%、9.1%）、背部痛（15.0%、9.1%）、関節痛（13.0%、12.1%）、高脂血症（10.0%、12.1%）、注射部位硬結（10.0%、9.1%）、糖尿病（7.0%、11.1%）及び高血圧（5.0%、10.1%）であった。

発現頻度が高かった有害事象のうち、齲歯は全例で、鼻咽頭炎、挫傷、上気道の炎症及び関節捻挫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、体重増加及び背部痛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 P→TAP 群より TAP→TAP 群で 5%以上高く、高血圧は TAP→TAP 群より P→TAP 群で 5%以上高かった。

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本剤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（TAP→TAP 群で 4 例、P→TAP 群で 6 例、以下同順）、勃起不全（4 例、4 例）、性機能不全（2 例、0 例）、男性性機能不全（3 例、4 例）が発現したが、発現頻度は低かった。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 2.7.6.3-26　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→TAP 100			P→TAP 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	68	68.0	197	69	69.7	182
急性扁桃炎	0	0.0	0	1	1.0	1
虫垂炎	1	1.0	3	0	0.0	0
アスペルギローマ	1	1.0	1	0	0.0	0
気管支炎	4	4.0	4	3	3.0	5
蜂巣炎	1	1.0	1	1	1.0	1
膀胱炎	0	0.0	0	1	1.0	1
毛包炎	1	1.0	2	2	2.0	2
せつ	0	0.0	0	1	1.0	1
胃腸炎	3	3.0	3	3	3.0	3
帯状疱疹	1	1.0	2	2	2.0	2
麦粒腫	1	1.0	1	0	0.0	0
インフルエンザ	5	5.0	6	3	3.0	3
注射部位感染	1	1.0	1	0	0.0	0
鼻咽頭炎	56	56.0	150	53	53.5	120
爪真菌症	1	1.0	1	2	2.0	2
口腔カンジダ症	1	1.0	1	0	0.0	0
中耳炎	0	0.0	0	5	5.1	5
咽頭炎	5	5.0	5	7	7.1	12
肺炎	3	3.0	3	3	3.0	4
膿疱性皮疹	0	0.0	0	1	1.0	1
副鼻腔炎	2	2.0	2	1	1.0	1
皮下組織膿瘍	1	1.0	1	2	2.0	2
股部白癬	0	0.0	0	2	2.0	3
足部白癬	2	2.0	2	2	2.0	3
扁桃炎	2	2.0	3	0	0.0	0
尿路感染	1	1.0	1	0	0.0	0
創傷感染	0	0.0	0	1	1.0	1
感染性表皮嚢胞	1	1.0	1	2	2.0	2
感染性腸炎	0	0.0	0	1	1.0	1
白癬感染	0	0.0	0	2	2.0	2
化膿	2	2.0	2	2	2.0	2
細菌性腸炎	0	0.0	0	1	1.0	1
口腔ヘルペス	0	0.0	0	1	1.0	1
手白癬	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）	4	4.0	4	4	4.0	4
肝の悪性新生物	0	0.0	0	1	1.0	1
脂肪腫	1	1.0	1	0	0.0	0
新生物	1	1.0	1	0	0.0	0
皮膚乳頭腫	2	2.0	2	0	0.0	0
結腸腺腫	0	0.0	0	1	1.0	1
結腸新生物	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	5	5.0	6	4	4.0	6
貧血	5	5.0	5	3	3.0	5
低色素性貧血	0	0.0	0	1	1.0	1
リンパ節症	1	1.0	1	0	0.0	0
免疫系障害	4	4.0	4	4	4.0	5
季節性アレルギー	4	4.0	4	4	4.0	5
代謝および栄養障害	23	23.0	31	24	24.2	34
食欲不振	1	1.0	4	0	0.0	0
糖尿病	8	8.0	9	11	11.1	12
耐糖能障害	2	2.0	2	2	2.0	2
高コレステロール血症	1	1.0	1	0	0.0	0
高カリウム血症	0	0.0	0	1	1.0	1
高トリグリセリド血症	2	2.0	2	1	1.0	1
高尿酸血症	0	0.0	0	1	1.0	1
低血糖症	1	1.0	1	2	2.0	4
栄養障害	1	1.0	1	0	0.0	0
食欲減退	1	1.0	1	0	0.0	0
高脂血症	10	10.0	10	12	12.1	13
精神障害	17	17.0	25	17	17.2	20
不安	1	1.0	1	0	0.0	0
うつ病	4	4.0	5	5	5.1	5
摂食障害	1	1.0	1	0	0.0	0
不眠症	9	9.0	11	7	7.1	7
リビドー減退	4	4.0	4	6	6.1	6
身体表現性消化管系障害	1	1.0	1	0	0.0	0
抑うつ症状	0	0.0	0	1	1.0	1
不安障害	2	2.0	2	1	1.0	1

表 2.7.6.3-26　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

	TAP→TAP			P→TAP		
例数	100			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
神経系障害	23	23.0	55	27	27.3	42
脳梗塞	3	3.0	3	0	0.0	0
頚腕症候群	2	2.0	2	2	2.0	3
浮動性めまい	7	7.0	22	6	6.1	7
頭痛	10	10.0	14	11	11.1	14
感覚鈍麻	4	4.0	4	8	8.1	8
意識消失	1	1.0	1	0	0.0	0
片頭痛	1	1.0	2	1	1.0	1
ミオクローヌス	1	1.0	1	0	0.0	0
橈骨神経麻痺	0	0.0	0	1	1.0	1
感覚障害	0	0.0	0	1	1.0	1
くも膜下出血	1	1.0	1	0	0.0	0
失神	1	1.0	1	0	0.0	0
緊張性頭痛	1	1.0	1	1	1.0	2
振戦	0	0.0	0	2	2.0	2
声帯麻痺	1	1.0	1	0	0.0	0
下肢静止不能症候群	1	1.0	1	0	0.0	0
尺骨神経麻痺	1	1.0	1	0	0.0	0
前骨間神経症候群	0	0.0	0	1	1.0	1
後頭神経痛	0	0.0	0	2	2.0	2
眼障害	12	12.0	13	9	9.1	12
眼の異常感	2	2.0	2	0	0.0	0
眼精疲労	2	2.0	2	0	0.0	0
眼瞼炎	0	0.0	0	2	2.0	2
白内障	1	1.0	1	1	1.0	1
結膜出血	1	1.0	1	1	1.0	1
結膜炎	2	2.0	2	0	0.0	0
アレルギー性結膜炎	1	1.0	1	2	2.0	2
糖尿病性網膜症	0	0.0	0	1	1.0	1
眼乾燥	0	0.0	0	2	2.0	2
眼充血	0	0.0	0	1	1.0	1
翼状片	1	1.0	1	0	0.0	0
霧視	1	1.0	1	1	1.0	1
硝子体浮遊物	1	1.0	1	1	1.0	1
結膜充血	1	1.0	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	5	5.0	7	7	7.1	9
難聴	0	0.0	0	1	1.0	1
耳痛	0	0.0	0	1	1.0	1
耳管開放	1	1.0	1	0	0.0	0
耳鳴	1	1.0	2	3	3.0	3
回転性めまい	1	1.0	2	1	1.0	1
頭位性回転性めまい	1	1.0	1	1	1.0	2
耳不快感	1	1.0	1	1	1.0	1
心臓障害	3	3.0	3	2	2.0	2
不整脈	1	1.0	1	0	0.0	0
慢性心不全	0	0.0	0	1	1.0	1
動悸	2	2.0	2	0	0.0	0
頻脈	0	0.0	0	1	1.0	1
血管障害	29	29.0	34	21	21.2	28
潮紅	0	0.0	0	1	1.0	1
高血圧	6	6.0	6	13	13.1	14
低血圧	1	1.0	1	0	0.0	0
ほてり	23	23.0	27	10	10.1	12
糖尿病性血管障害	0	0.0	0	1	1.0	1

表 2.7.6.3-26　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→TAP 100			P→TAP 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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	29.0	53	33	33.3	59
喘息	1	1.0	1	1	1.0	1
慢性気管支炎	2	2.0	4	0	0.0	0
咳嗽	2	2.0	3	2	2.0	2
発声障害	2	2.0	3	1	1.0	1
呼吸困難	4	4.0	6	3	3.0	3
鼻出血	3	3.0	3	4	4.0	8
過換気	2	2.0	2	0	0.0	0
間質性肺疾患	1	1.0	1	0	0.0	0
鼻閉	0	0.0	0	2	2.0	2
咽頭出血	0	0.0	0	1	1.0	1
咽喉頭疼痛	2	2.0	2	2	2.0	2
嚥下性肺炎	4	4.0	4	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	1	1.0	1	4	4.0	4
鼻漏	1	1.0	1	0	0.0	0
睡眠時無呼吸症候群	1	1.0	1	0	0.0	0
アレルギー性肉芽腫性血管炎	0	0.0	0	1	1.0	1
上気道の炎症	7	7.0	13	14	14.1	26
鼻痛	1	1.0	1	0	0.0	0
アレルギー性気管支炎	0	0.0	0	1	1.0	1
痰貯留	2	2.0	4	4	4.0	5
咽喉頭不快感	3	3.0	3	2	2.0	2
胃腸障害	44	44.0	103	57	57.6	126
腹部不快感	2	2.0	2	1	1.0	1
腹部膨満	1	1.0	2	0	0.0	0
腹部腫瘤	0	0.0	0	1	1.0	1
腹痛	1	1.0	5	4	4.0	9
下腹部痛	1	1.0	1	0	0.0	0
裂肛	0	0.0	0	1	1.0	1
アフタ性口内炎	0	0.0	0	1	1.0	1
口唇炎	0	0.0	0	1	1.0	1
大腸炎	0	0.0	0	1	1.0	1
結腸ポリープ	0	0.0	0	1	1.0	1
便秘	25	25.0	33	22	22.2	28
齲歯	9	9.0	10	13	13.1	17
下痢	10	10.0	18	14	14.1	14
消化不良	1	1.0	1	1	1.0	1
嚥下障害	1	1.0	1	0	0.0	0
腸炎	1	1.0	1	1	1.0	1
変色便	0	0.0	0	1	1.0	2
食中毒	1	1.0	1	0	0.0	0
胃ポリープ	1	1.0	1	1	1.0	1
胃潰瘍	0	0.0	0	1	1.0	1
胃炎	7	7.0	8	8	8.1	8
萎縮性胃炎	0	0.0	0	1	1.0	1
歯肉痛	0	0.0	0	2	2.0	2
歯肉炎	1	1.0	1	2	2.0	4
血便排泄	0	0.0	0	1	1.0	1
痔核	2	2.0	2	4	4.0	4
鼠径ヘルニア	0	0.0	0	1	1.0	1
悪心	0	0.0	0	3	3.0	5
食道潰瘍	1	1.0	1	0	0.0	0
消化性潰瘍	0	0.0	0	1	1.0	1
歯冠周囲炎	0	0.0	0	1	1.0	1
歯周炎	4	4.0	4	3	3.0	3
逆流性食道炎	1	1.0	1	1	1.0	1
流涎過多	0	0.0	0	1	1.0	1
歯の知覚過敏	1	1.0	1	1	1.0	1
胃不快感	0	0.0	0	2	2.0	2
口内炎	4	4.0	4	4	4.0	4
歯の障害	0	0.0	0	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
肛門出血	3	3.0	3	0	0.0	0
十二指腸瘢痕	0	0.0	0	1	1.0	1
排便障害	1	1.0	1	0	0.0	0
肛門脱	0	0.0	0	1	1.0	1
肝胆道系障害	11	11.0	13	9	9.1	10
胆嚢炎	1	1.0	1	0	0.0	0
胆石症	1	1.0	1	0	0.0	0
肝機能異常	8	8.0	8	6	6.1	7
脂肪肝	2	2.0	2	1	1.0	1
肝障害	0	0.0	0	2	2.0	2
高トランスアミナーゼ血症	1	1.0	1	0	0.0	0

表 2.7.6.3-26　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→TAP 100			P→TAP 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	35	35.0	50	27	27.3	55
ざ瘡	0	0.0	0	2	2.0	4
脱毛症	3	3.0	3	1	1.0	1
皮膚嚢腫	0	0.0	0	2	2.0	2
皮膚炎	3	3.0	3	0	0.0	0
アレルギー性皮膚炎	1	1.0	1	0	0.0	0
接触性皮膚炎	6	6.0	6	4	4.0	5
薬疹	0	0.0	0	1	1.0	1
湿疹	8	8.0	9	10	10.1	17
皮脂欠乏性湿疹	2	2.0	2	2	2.0	2
紅斑	1	1.0	1	1	1.0	1
皮下出血	3	3.0	3	1	1.0	1
紅色汗疹	1	1.0	1	0	0.0	0
多汗症	4	4.0	5	3	3.0	3
過角化	0	0.0	0	3	3.0	4
嵌入爪	1	1.0	1	0	0.0	0
神経皮膚炎	1	1.0	1	0	0.0	0
光線過敏性反応	1	1.0	1	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	4	4.0	4
発疹	3	3.0	4	3	3.0	4
丘疹	0	0.0	0	1	1.0	1
脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	2	2.0	3
皮膚びらん	0	0.0	0	1	1.0	1
皮膚剥脱	1	1.0	1	1	1.0	1
皮膚潰瘍	1	1.0	2	0	0.0	0
蕁麻疹	4	4.0	4	0	0.0	0
皮膚硬結	2	2.0	2	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	46	46.0	115	47	47.5	93
関節痛	17	17.0	26	13	13.1	18
背部痛	20	20.0	27	18	18.2	23
滑液包炎	1	1.0	1	0	0.0	0
側腹部痛	1	1.0	1	1	1.0	1
腰部脊柱管狭窄症	0	0.0	0	1	1.0	1
筋痙縮	2	2.0	2	2	2.0	2
筋力低下	2	2.0	2	1	1.0	1
筋骨格痛	5	5.0	6	5	5.1	5
筋痛	10	10.0	11	8	8.1	11
頚部痛	2	2.0	2	1	1.0	2
結節性変形性関節炎	0	0.0	0	1	1.0	1
骨関節炎	1	1.0	1	1	1.0	1
骨粗鬆症	4	4.0	4	4	4.0	4
四肢痛	6	6.0	9	4	4.0	4
関節周囲炎	4	4.0	4	0	0.0	0
関節リウマチ	1	1.0	1	0	0.0	0
変形性脊椎炎	5	5.0	5	5	5.1	6
腱鞘炎	3	3.0	4	2	2.0	5
弾発指	1	1.0	5	1	1.0	1
筋肉疲労	2	2.0	2	0	0.0	0
椎間板突出	1	1.0	1	1	1.0	1
筋骨格硬直	1	1.0	1	2	2.0	2
上肢の変形	0	0.0	0	1	1.0	1
四肢不快感	0	0.0	0	2	2.0	2
椎間板変性症	0	0.0	0	1	1.0	1
腎および尿路障害	18	18.0	23	18	18.2	20
膀胱結石	1	1.0	1	0	0.0	0
尿管結石	2	2.0	2	1	1.0	1
尿路結石	2	2.0	6	0	0.0	0
排尿困難	3	3.0	3	1	1.0	1
血尿	2	2.0	2	1	1.0	1
尿意切迫	1	1.0	1	0	0.0	0
腎結石症	2	2.0	2	1	1.0	1
神経因性膀胱	0	0.0	0	2	2.0	2
夜間頻尿	2	2.0	2	1	1.0	1
頻尿	4	4.0	4	10	10.1	10
尿閉	0	0.0	0	1	1.0	1
残尿	0	0.0	0	1	1.0	1
腎機能障害	0	0.0	0	1	1.0	1

表 2.7.6.3-26　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→TAP 100			P→TAP 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	12	12.0	13	13	13.1	14
乳房痛	0	0.0	0	1	1.0	1
女性化乳房	1	1.0	1	3	3.0	3
包皮炎	1	1.0	1	0	0.0	0
性機能不全	2	2.0	2	0	0.0	0
精巣萎縮症	1	1.0	1	0	0.0	0
精巣痛	0	0.0	0	1	1.0	1
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	3	3.0	3	4	4.0	4
勃起不全	4	4.0	4	4	4.0	4
全身障害および投与局所様態	36	36.0	116	36	36.4	67
胸部不快感	3	3.0	4	1	1.0	1
胸痛	6	6.0	7	5	5.1	5
顔面痛	0	0.0	0	1	1.0	1
疲労	3	3.0	3	0	0.0	0
異常感	2	2.0	2	4	4.0	5
熱感	1	1.0	1	0	0.0	0
インフルエンザ様疾患	1	1.0	1	0	0.0	0
注射部位内出血	4	4.0	4	3	3.0	3
注射部位紅斑	4	4.0	5	2	2.0	2
注射部位出血	0	0.0	0	1	1.0	1
注射部位硬結	10	10.0	16	9	9.1	14
注射部位疼痛	4	4.0	5	1	1.0	1
注射部位そう痒感	1	1.0	1	0	0.0	0
注射部位反応	6	6.0	14	5	5.1	10
倦怠感	7	7.0	10	2	2.0	2
浮腫	1	1.0	1	1	1.0	1
末梢性浮腫	1	1.0	1	5	5.1	6
疼痛	2	2.0	2	0	0.0	0
末梢冷感	4	4.0	4	2	2.0	2
発熱	1	1.0	3	8	8.1	8
口渇	1	1.0	1	0	0.0	0
注射部位腫脹	4	4.0	5	0	0.0	0
注入部位疼痛	1	1.0	1	0	0.0	0
硬結	3	3.0	25	1	1.0	3
異物感	0	0.0	0	1	1.0	1
廃用症候群	0	0.0	0	1	1.0	1
臨床検査	41	41.0	52	26	26.3	41
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
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.0	2	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
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2.0	2	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1.0	1	0	0.0	0
血圧低下	1	1.0	1	2	2.0	2
血圧上昇	0	0.0	0	1	1.0	1
血中トリグリセリド増加	7	7.0	7	3	3.0	3
胸部Ｘ線異常	0	0.0	0	1	1.0	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.0	1	2	2.0	2
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	1	1.0	1
尿中血陽性	4	4.0	4	2	2.0	2
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	1	1.0	1
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	1.0	1
尿蛋白	0	0.0	0	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	5	5.0	5	2	2.0	2
体重増加	18	18.0	18	10	10.1	12
白血球数減少	2	2.0	2	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
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	1	1.0	1
筋酵素上昇	1	1.0	1	0	0.0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	0	3	3.0	3
肝酵素上昇	0	0.0	0	2	2.0	3
便潜血	0	0.0	0	2	2.0	2
便潜血陽性	0	0.0	0	1	1.0	1