目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1 海外第 II 相：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした用量設定試験（NS-065/NCNP-01-201） 3
2.7.6.2 国内第 I/II 相：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした用量設定試験（NS065/NCNP01-P1/2） 40
2.7.6.3 国内第 I 相：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした早期探索的試験（NCNP/DMT01） 77

2.7.6 個々の試験のまとめ

試験の種類及び相(資料取扱い)	試験番号(実施国)	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法投与経路	被験者数	被験者	投与期間	進行状況報告書の種類
有効性/安全性/PK/PD 第 II 相試験(評価資料)	NS-065/NCNP-01-201 (米、カナダ)	5.3.5.1-1 (2.7.6.1)	DMD 患者に対する有効性、安全性、PK/PD 検討	多施設共同、用量設定、自然歴対象 Period 1(4 週間): ランダム化、二重盲険、プラセボ対照 Period 2(20 週間): オープンラベル	下記を 1 時間かけて、週 1 回静脈内投与 4 週間: NS-065/NCNP-01 40、80 mg/kg 又はプラセボ 20 週間: NS-065/NCNP-01 40 又は 80 mg/kg	16 例 (40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例) 4 週間: プラセボ群 5 例、40 mg/kg 群 6 例、80 mg/kg 群 5 例 20 週間: 40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例	DMD 患者 (4 - <10 歳)	24 週間	完了 完全な報告書
有効性/安全性/PK/PD 第 I/II 相試験(評価資料)	NS065/NCNP01-P1/2 (日本)	5.3.5.1-2 (2.7.6.2)	DMD 患者に対する有効性、安全性、PK/PD 検討	多施設共同、用量設定、並行群間比較、オープンラベル	NS-065/NCNP-01 40 又は 80 mg/kg を 1 時間かけて、週 1 回静脈内投与	16 例 (40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例)	DMD 患者 (5 - <18 歳)	24 週間	完了 完全な報告書
安全性/有効性/PK 第 I 相試験(評価資料)	NCNP/DMT01 (日本)	5.3.5.2-1 (2.7.6.3)	DMD 患者に対する安全性、有効性、PK 検討	単一施設、オープンラベル	NS-065/NCNP-01 を各コホートで規定された投与量(コホート 1: 1.25 mg/kg、コホート 2 : 5 mg/kg、コホート 3 : 20 mg/kg)で 1 時間かけて、週 1 回静脈内投与	10 例 (1.25 mg/kg 群 : 3 例、5 mg/kg 群 : 3 例、20 mg/kg 群 : 4 例)	DMD 患者 (5 - <18 歳)	12 週間	完了 完全な報告書

2.7.6.1　海外第 II 相：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした用量設定試験（NS-065/NCNP-01-201）

資料番号：5.3.5.1-1（評価資料）

2.7.6.1.1　試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1　試験方法

試験の標題：A phase II, dose finding study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of NS-065/NCNP-01 in boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD)
試験番号：NS-065/NCNP-01-201
試験実施施設（実施国）：6 施設（米国、カナダ）
試験期間： 2016 年 12 月 16 日（最初の被験者の登録日） 2018 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の終了日）
開発のフェーズ：第 II 相
目的： ＜主要目的＞ 1.歩行可能な DMD 男性患者に、低用量（40 mg/kg）及び高用量（80 mg/kg）の NS-065/NCNP-01 を週 1 回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。 2.ウェスタンブロット法による 20-24 週間投与後の筋肉中のジストロフィン発現を指標とし、40 mg/kg 及び 80 mg/kg の NS-065/NCNP-01 を静脈内投与した際の効果を評価する。 3. NS-065/NCNP-01 40 mg/kg 及び 80 mg/kg を静脈内投与した際の薬物動態を評価する。 ＜副次目的＞ 1. RT-PCR、免疫蛍光染色及び質量分析（MS）による 20-24 週間投与後の筋肉中のジストロフィン mRNA 及びタンパクの発現を指標とし、40 mg/kg 及び 80 mg/kg の NS-065/NCNP-01 を静脈内投与した際の効果を評価する。 2. NS-065/NCNP-01 40 mg/kg 及び 80 mg/kg を 20-24 週間静脈内投与した際の、立ち上がり時間（TTSTAND）、10 m 歩行/走行時間（TTRW）、4 段階段昇り時間（TTCLIMB）、ノース・スター歩行能力評価（NSAA）、6 分間歩行試験（6MWT）及び定量的筋力検査（QMT）による筋力、可動性、運動機能に対する効果を自然歴群（DNHS：Duchenne natural history study）と比較する。 ＜探索目的＞ NS-065/NCNP-01 を 40 mg/kg 及び 80 mg/kg 静脈内投与した際の薬力学を調査する。
試験デザイン：多施設共同、用量設定、自然歴対照 Period 1（4 週間）：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 Period 2（20 週間）：オープンラベル
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 16 例（40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例） グループ A（1-4 週）　：プラセボ群 4 例、40 mg/kg 群 6 例、80 mg/kg 群 6 例 グループ B（5-24 週）　：40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例 ランダム化例数、投与例数、modified intention to treat（mITT）例数、安全性解析対象例数、薬物動態解析対象例数 [a] 16 例（40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例） グループ A（1-4 週）　：プラセボ群 5 例、40 mg/kg 群 6 例、80 mg/kg 群 5 例 グループ B（5-24 週）　：40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例 a：mITT 及び薬物動態解析は、グループ B のみで実施した。

被験者数の設定根拠：
被験者数は、有害事象の発現割合、臨床検査値及びジストロフィンの発現割合の評価に基づき設定した。発現割合が 10%と考えられる有害事象について、最低 1 件の発現が認められる確率は、N=16 の時に 81%であり、今後の試験に関する情報が得られると考えた。
最初の 4 週間における連続量の比較について、プラセボ投与患者 4 例といずれかの用量群の患者 6 例の間で 80%の確率で検出可能な差は、2.1 標準偏差（SD）以上となる。90%の確率で検出可能な差は、2.4 SD 以上となる［α=0.05（両側）］。また、同様の仮定で用量群を合わせた 12 例とプラセボ投与患者 4 例の比較であれば、1.75 SD 以上の差を 80%の確率で、2.0 SD 以上の任意の差を 90%の確率で検出可能であると考えた。
最初の 4 週間以降における連続量の比較について、用量群間（各 8 例）では 1.5 SD 以上の差を 80%以上の確率で、1.7 SD 以上の差を 90%以上の差で検出可能であると考えた。
ジストロフィンの発現割合については、単独の用量群（8 例）において、SD が 4%と仮定した場合に、正常の 5%のジストロフィン増加を検出力 80%で検出することが可能と考えた。また、SD が想定よりも高い 6.5%であった場合でも、両群を合わせた 16 例で、5%のジストロフィン増加を検出力 80%で検出することが可能と考えた［α=0.05（両側）］。

診断及び主要な組み入れ基準：
【対象】DMD

【選択基準】
(1) 以下の基準により DMD と確定診断されている患者
・DMD の臨床的徴候が認められる男性患者
・エクソン 53 スキッピングによりジストロフィン mRNA リーディングフレームを修復可能な DMD 変異（明確に定義されたエクソン境界の決定を含む）がジストロフィン遺伝子で確認されている。（Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification、Comparative Genomic Hybridization などの検査による）
(2) 同意取得時 4 歳以上かつ投与開始時 10 歳未満
(3) 補助機器なしで独立歩行可能
(4) スクリーニング時に臨床評価者（CE）により、TTSTAND、TTRW 及び TTCLIMB を実施できることが確認されている
(5) スクリーニング時の臨床検査値が標準範囲内であるか、異常の場合は治験責任医師により臨床的に意義のない異常であると評価されている
(6) 少なくとも試験組入れの 3 ヵ月前からグルココルチコイド（GC）の用量を変更せず、試験期間中も変更の予定がないこと

【除外基準】
(1) 投与開始前 4 週間以内に急性疾患に罹患している患者（治験責任医師の判断）
(2) 心筋症の徴候が認められる患者（調査時に、無症候性の心臓異常の場合は除く）
(3) 治験薬に対して重度のアレルギー又は過敏症を有する患者
(4) 重度の認知障害等で、治験責任医師により治験への参加が不可能と判断された患者
(5) 安全性に影響を及ぼす恐れのある既往又は進行中の臨床状態、病歴、身体所見又は臨床検査値異常が認められ、治療及び追跡調査を完了することができない、又は試験結果の評価が損なわれると治験責任医師が判断した患者
(6) 治験開始前 3 ヵ月以内に他の治験薬を服用している患者
(7) 治験薬投与前 3 ヵ月以内に手術歴がある、又は治験期間中に手術を予定している患者
(8) 過去に NS-065/NCNP-01 の治験に参加したことがある患者
(9) HBs 抗原、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陽性である患者

注）スクリーニング及び/又は Day1 の期間であれば、治験責任医師の判断により、持続性及び再現性を判定するためいずれのパラメータ/検査も繰り返すことができた。また、上気道炎のような一過性の症状により不適格となった場合は、再スクリーニングが可能であった。

自然歴の選択：
本試験では、本剤群の運動機能評価を自然歴の結果と比較した。
自然歴群は CINRG（cooperative international neuromuscular research group）が実施した CINRG DNHS のベースライン時のデータに基づき選択した。CINRG DNHS は男性約 440 名の DMD 患者を対象とした縦断的自然歴研究であり、ベースライン時、1 年目に 4 回、2 年目に 2 回、その後、年 1 回、最長 10 年間来院することとしていた。各来院時には時間機能検査、筋力検査、アンケートによる機能検査、肺機能検査、生活の質の評価が実施された。
NS-065/NCNP-01-201 試験は CINRG に所属する施設によって実施され、SOP 及び臨床評価者訓練プロトコルは両試験間で一致させた。
CINRG DNHS から、NS-065/NCNP-01-201 試験の年齢、ステロイド使用状況及び地域等の主要な登録基準を含む以下の基準を満たす患者を選択した。
その結果、男児の DMD 患者 65 例が基準を満たし、そのうち、9 例はエクソン 53 スキッピング治療対象の患者、56 例はそれ以外の患者であった。

- 少なくとも 12 ヵ月の時間機能検査データがある（ベースライン時の TTRW、TTSTAND 及び TTCLIMB のデータが必要）。
- ベースライン時に 4 歳以上 10 歳未満
- 北アメリカ（米国又はカナダ）
- コルチコステロイドを少なくとも 3 ヵ月間投与し、12-24 ヵ月の観察期間を通して継続して使用している。
- 他のエクソンスキッピング薬の臨床試験に登録していない。
- 遺伝子検査の結果、重複変異をもち、ナンセンス変異又はフレームシフトを引き起こす変異をもつ患者を対象とした。
- プロモーターからエクソン 8 の間に変異がある患者、エクソン 44 スキッピング治療の対象となる患者は除外した。
- インフレーム変異を持つ患者、及びリーディングフレームかどうか判断できない変異をもつ患者は除外した。

治験薬：
NS-065/NCNP-01 注 250 mg：
1 バイアル（10 mL）中にビルトラルセン 25 mg/mL を生理食塩液と混和し充填
プラセボ：
1 バイアル（10 mL）中に生理食塩液を充填（NS-065/NCNP-01 注 250 mg と識別不能）

用法・用量：
本試験は、低用量コホート（40 mg/kg）及び高用量コホート（80 mg/kg）共に、3:1 でランダムに割り付けられた実薬又はプラセボを 4 週間投与する二重盲検期（Period 1）と、全被験者に各コホートの実薬を 20 週間投与するオープンラベル期（Period 2）により構成された。Period 2 終了後、希望する被験者は延長試験（NS-065/NCNP-01-202）に参加することができ、参加しない場合は 30 日の追跡期間が設けられた。
なお、高用量コホートの投与は、低用量コホートの全被験者が Period 1 を終了し、安全性が確認された後に開始した。
1 バイアル（10 mL）中にビルトラルセンを 25 mg/mL の濃度で生理食塩液と混和し充填した NS-065/NCNP-01 注 250 mg を 40 mg/kg 又は 80 mg/kg、1 時間かけて週 1 回静脈内投与した。患者 1 人あたりの用量は、治験実施計画書に従い測定された直近の体重（kg）に基づき計算した。

治療期間：24 週間（Period 1：4 週間、Period 2：20 週間）

前治療及び併用療法：
＜併用禁止薬・療法＞
・医療上必要な場合を除き、併用薬の使用及びGCの変更を必要最低限に抑えることを推奨した。
・治験薬投与開始3ヵ月前から他の治験薬の使用を禁止した。
・試験期間中の新たな理学療法の開始、及びスケジュールの変更は禁止した。

評価項目：
(1) 有効性
1) 主要評価項目
ウェスタンブロット法によるジストロフィンタンパクの発現
2) 副次評価項目
・RT-PCR 法によるジストロフィン mRNA
・MS によるジストロフィンタンパクの発現
・免疫蛍光染色法によるジストロフィンタンパクの発現
・TTRW
・TTSTAND
・6MWT
・NSAA
・TTCLIMB
・QMT
(2) 薬物動態
NS-065/NCNP-01 を 40 mg/kg 及び 80 mg/kg 静脈内投与した際の以下の薬物動態パラメータ
最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、測定可能な最終測定時間点の血漿中濃度（C_{last}）、測定可能な最終血漿中濃度が得られた時間（t_{last}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（λ_z）、全身クリアランス（CL_{tot}）、定常状態における分布容積（Vd_{ss}）、24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）、測定可能な最終測定時間点までの AUC（AUC_{0-last}）、無限大時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）
(3) 安全性
・有害事象
・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、サイトカイン、抗ジストロフィン抗体、抗ビルトラルセン抗体）
・バイタルサイン
・標準 12 誘導心電図
・身長、体重、身体検査所見

統計手法：
(1) 解析対象集団
ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団は実際に投与を受けた投与群で解析され、曝露及び安全性の主要な解析対象集団とした。
ランダム化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後に 1 つ以上の有効性評価を有する被験者を mITT とした。mITT は割り付けられた投与群で解析され、有効性の主要な解析対象集団とした。
ランダム化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与され、1 つ以上の血漿中濃度測定値を有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

グループ A：
グループ A はプラセボを最初に 4 週間投与される被験者 4 例（グループ 1：プラセボ投与後に 40 mg/kg を投与される被験者 2 例、グループ 3：プラセボ投与後に 80 mg/kg を投与される被験者 2 例）、40 mg/kg を 24 週間投与される被験者 6 例（グループ 2）及び 80 mg/kg を 24 週間投与される被験者 6 例（グループ 4）の比較として計画したが、実際はプラセボ群 5 例（グループ 1：2 例、グループ 3：3 例）、40 mg/kg 群（グループ 2）6 例、80 mg/kg 群（グループ 4）5 例であった。グループ A は、最初の 4 週間での安全性パラメータの変化を要約することを目的とした。グループ A の解析では Period 1（+ ベースライン）に収集したデータのみが含まれた。
グループ B：
グループ B は 2 つの用量群（グループ 1+2、グループ 3+4）でグループ化し、最初の 4 週間を除く全ての安全性評価及び全ての期間の有効性評価に適用された。グループ B の解析で

は Period 2（+ ベースライン）に収集したデータのみが含まれた。
有効性評価及び安全性評価のベースラインは、Day1 の治験薬投与前の最後の測定と定義した。

(2) 有効性

ベースライン及び 24 週投与後の筋生検におけるジストロフィンタンパクの正常対照に対する発現割合（有効性主要評価項目）をウェスタンブロットの測定結果から算出した。連続値について記述的にデータを要約し、初回投与前、全 24 週間の投与後（NS-065/NCNP-01 投与 24 回又はプラセボ投与 4 回+ NS-065/NCNP-01 投与 20 回）である 25 週完了時に収集したデータについて提示した。ベースラインから 24 週投与後までの変化量を要約した。ウェスタンブロット法によるジストロフィンタンパクの正常対照に対する発現割合について、グループ B の各用量群の被験者内変化を対応のある t 検定で検定し、次に 2 標本 t 検定を用いて 2 用量群間の変化量を比較した。さらにグループ B の全被験者について、被験者内変化を対応のある t 検定を用いて検定した。検定ごとに P 値と両側 95%信頼区間（CI）を示した。
ウェスタンブロット法のデータと同様の解析方法を副次的評価項目である、RT-PCR 法によるジストロフィン mRNA のエクソンスキッピング効率（質量濃度比、モル濃度比）、免疫蛍光染色法によるジストロフィンタンパクの発現［陽性筋線維、染色強度（ラミニン α-2 及び α サルコグリカンで標準化）］、MS によるジストロフィンタンパクの正常対照に対する発現割合に適用した。
時間機能検査については、TTSTAND、TTCLIMB、及び TTRW の時間の結果を速度に変換し、時間及び速度の結果を記述的に提示した。各 Visit における実測値及びベースライン値からの変化量をグループ B の用量群別及び全被験者で記述的に要約した。NSAA については、合計スコア（すべてのサブスコアが利用可能な場合）と各サブスコアの両方を記述的に要約した。QMT では、各筋肉群について Visit ごとに利き手、非利き手及び両側の高値で解析した。時間機能検査及び筋力検査（速度を含む）の変化量について、グループ B の各用量群の被験者内変化を対応のある t 検定で検定し、2 標本 t 検定を用いて 2 用量群間の変化量を比較した。さらにグループ B の全被験者について、被験者内変化を対応のある t 検定を用いて検定した。TTSTAND、TTRW、及び TTCLIMB 検査では、時間から速度に変換した値は正規分布により近似すると想定した。。なお、速度への変換においては、変換前の値が疾患進行に伴って欠測した場合、最初に生じた来院時 のみ 0 とし、それ以降は欠測とした。検定ごとに P 値と両側 95%信頼区間を示した。NSAA については、合計スコアのみを推定統計量の算出に使用した。
ジストロフィン及び時間機能/筋力データは、施設、年齢中央値、遺伝子変異部位（欠失エクソン 45-52、47-52、48-52、49-52 及び 50-52）及び PK 濃度（$AUC_{0\text{-last}}$；3 分割）によって要約して提示した。推定統計量は、サブグループでは被験者数が不足していると予想されるため、算出しなかった。
さらに、時間機能検査及び QMT の結果を、ベースライン時の背景因子及び評価項目が同程度であった CINRG DNHS の患者集団（N=65）の結果と比較した。CINRG DNHS 患者を選択し、統計解析計画を最終化した後、ベースライン後のデータを解析に利用できるようにした。TTSTAND、TTCLIMB、TTRW、6MWT、NSAA 及び QMT の結果について、NS-065/NCNP-01-201 試験用量群と CINRG DNHS 患者群との間で、治療群、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、NS-065/NCNP-01-201 試験のエントリーもしくは CINRG DNHS のベースライン時の年齢とベースライン値を共変量とした REML 法による MMRM 解析により、ベースラインからの変化量を比較した。実測値及びベースラインからの変化量について、NS-065/NCNP-01-201 試験のグループ B の各用量群及び全患者ならびに、CINRG DNHS のエクソン 53 スキッピング治療対象患者（N=9）、CINRG DNHS エクソン 53 スキッピング治療対象でない患者（N=56）及び全患者（N=65）で、記述統計量を算出した。これらの有効性評価指標は、NS-065/NCNP-01-201 試験のグループ B の各用量群及び全患者と CINRG DNHS の 3 つのコホートを比較し、線形混合効果モデルによる最小二乗平均（LSM）、95%CI 及び P 値を用いて検討された。上記 NS-065/NCNP-01-201 試験と同様のエンドポイントを示した。被験者内分散共分散行列には、無構造（UN）を用いた。この解析が収束しなかった場合、赤池の情報基準（AIC）を用いて、複合対称構造（CS）及び 1 次自己回帰構造［AR（1）］から

最良の共分散構造を選択した。分母の自由度は Kenward-Roger 近似を用いて推定した。最も注目する治療比較は、25 週時の NS-065/NCNP-01-201 試験用量群と CINRG DNHS 患者間の LSM の比較であった。
検定はいずれも両側とし、P 値が≦0.05 となる差を統計学的に有意であるとみなした。
多重性の調整は行わず、多重検定法も実施しなかった。

(3) 薬物動態

PK パラメータは、Day1（初回投与）及び 24 週時に採取したサンプルについて、投与前、投与開始後 0.5、1、1.25、2、3、5、9 及び 24 時間の採取時点を用いてノンコンパートメント解析により算出した。治験薬を投与され、血漿中濃度-時間プロファイルを評価可能な被験者の NS-065/NCNP-01 血漿中濃度に基づき解析を行った。
投与群ごとに、25 週時ジストロフィンのベースラインからの変化と 24 週時 $AUC_{0\text{-last}}$ の散布図、及び 25 週時ジストロフィンのベースラインからの変化と 24 週時 C_{max} の散布図を示した。全投与群におけるジストロフィンの変化と $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の単純回帰直線を散布図上に重ね合わせ、ピアソンの相関係数を表示した。
24 時間蓄尿量及び尿中 NS-065/NCNP-01 濃度（Day 1 及び Week 24）、尿中排泄量、尿中排泄率及び腎クリアランスを記述的に要約した。

(4) 安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温、身長及び体重）及び 12 誘導心電図の各時点における記述統計量を投与群別に算出した。抗体検査（抗ジストロフィン抗体、抗ビルトラルセン抗体）については、各時点における陰性/陽性の結果を要約した。

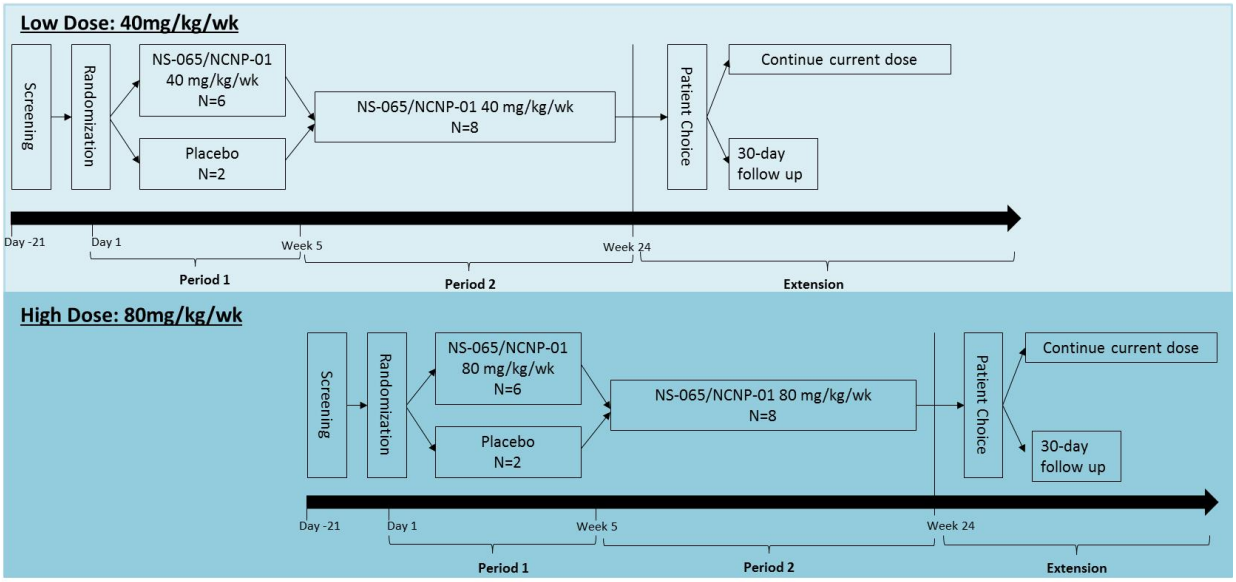


図 2.7.6.1.1-1　試験デザイン図

［5.3.5.1-1 Figure 1 を引用］

2.7.6.1.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-1 に示す。

米国及びカナダの 6 施設でスクリーニングを受けた患者 17 例のうち、1 例は選択基準を満たさなかったため除外された。16 例は NS-065/NCNP-01 又はプラセボにランダムに割り付けられた。そのうち 6 例は 40 mg/kg を 24 週間、5 例は 80 mg/kg を 24 週間、5 例はプラセボを 4 週間投与さ

れた。プラセボを投与された 5 例には、5 週目以降は NS-065/NCNP-01 を 20 週間投与した。割り付けられた 16 例全例に治験薬が投与され、治験を完了した。

また、治験薬が投与された 16 例全例が mITT、安全性及び薬物動態解析対象集団であり、除外された被験者はいなかった。

表 2.7.6.1.2-1　被験者の内訳

	グループ A [a]			グループ B [b]		合計
	プラセボ	40 mg/kg	80 mg/kg	40 mg/kg	80 mg/kg	
スクリーニング例数	-	-	-	-	-	17
ランダム化例数	5 (100)	6 (100)	5 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)
完了例数	5 (100)	6 (100)	5 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)
中止例数	0	0	0	0	0	0

n (%)

a：NS-065/NCNP-01 を投与する前の最初の 4 週間にプラセボを投与された被験者 vs 24 週間 40 mg/kg を投与した被験者 vs 24 週間 80 mg/kg を投与した被験者

b：40 mg/kg を投与した被験者 vs 80 mg/kg を投与した被験者（最初の 4 週間にプラセボを投与した被験者も含む）

［5.3.5.1-1 Table 12 を改変］

2.7.6.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

（1）　人口統計学的及びベースライン時の特性

人口統計学的及びベースライン時の特性を表 2.7.6.1.3-1 に、被験者ごとの特性を表 2.7.6.1.3-2 に示す。

人口統計学的特性は、NS-065/NCNP-01-201 試験の全ての用量群間、及び NS-065/NCNP-01-201 試験と DNHS の集団間で概ね同じであった。

NS-065/NCNP-01-201 試験全体では、白人が 15 例（93.8%）、アジア系が 1 例（6.3%）であり、大半が白人であった。平均年齢は 7.4 歳（最小、最大：4.3、9.8 歳）、平均体重は 23.0 kg（最小、最大：14.9、35.4 kg）、平均 BMI は 17.7 kg/m^2（最小、最大：14.2、21.9 kg/m^2）であった。

DNHS 全体でも大半が白人（55 例：84.6%）であり、アジア系は 4 例（6.2%）であった。平均年齢は 7.1 歳（最小、最大：4.2、9.6 歳）であった。平均体重は 24.0 kg（最小、最大：14.8、38.7 kg）、平均 BMI は 17.5 kg/m^2（最小、最大：13.9、22.9 kg/m^2）であった。

NS-065/NCNP-01-201 試験では、全被験者がエクソン 53 スキッピング治療対象の DMD と診断され、複数のエクソンを欠失していた。エクソン 45-52 を欠失した被験者が 7 例（43.8%）、48-52 欠失及び 49-52 欠失が 3 例（18.8%）、50-52 欠失が 2 例（12.5%）、47-52 欠失が 1 例（6.3%）であった。

DNHS では、エクソン 53 スキッピング治療対象の DMD と診断（エクソン 53 スキッピング群）された 9 例のうち、複数エクソンの欠失が認められた被験者は 6 例、単一エクソンの欠失が認められた被験者は 3 例であった。また、エクソン 53 スキッピング治療対象でない DMD と診断（非エクソン 53 スキッピング群）された被験者は 56 例であり、そのうち複数エクソンの欠失を有した被験者は 30 例、エクソン欠失及び重複以外の変異が認められた被験者が 16 例、単一エクソンの欠失が認められた被験者が 4 例、複数エクソンの重複が認められた被験者が 3 例、単一エクソンの重複が認められた被験者が 3 例であった。

表 2.7.6.1.3-1 人口統計学的及びベースライン時の特性（安全性解析対象集団）

	NS-065/NCNP-01-201						DNHS[a]		
	グループ A			グループ B					
	プラセボ (N=5)	40 mg/kg (N=6)	80 mg/kg (N=5)	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	合計 (N=16)	エクソン 53 スキッピング (N=9)	非エクソン 53 スキッピング (N=56)	合計 (N=65)
年齢(歳)									
平均値(SD)	7.4 (2.10)	7.4 (1.78)	7.3 (2.06)	7.5 (1.75)	7.2 (2.03)	7.4 (1.84)	6.3 (1.07)	7.2 (1.36)	7.1 (1.35)
中央値	6.7	7.7	8.1	7.7	7.4	7.7	6.3	7.3	7.3
最小、最大	5.0, 9.8	4.3, 9.8	4.8, 9.6	4.3, 9.8	4.8, 9.8	4.3, 9.8	4.5, 7.8	4.2, 9.6	4.2, 9.6
人種 n (%)									
白人	5 (100)	6 (100)	4 (80.0)	8 (100)	7 (87.5)	15 (93.8)	7 (77.8)	48 (85.7)	55 (84.6)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.5)
アジア系	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (11.1)	3 (5.4)	4 (6.2)
その他	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	4 (7.1)	5 (7.7)
民族 n(%)									
ヒスパニック系/ラテン系	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	1 (6.3)	0	1 (1.8)	1 (1.5)
非ヒスパニック系/ラテン系	4 (80.0)	6 (100)	4 (80.0)	8 (100)	6 (75.0)	14 (87.5)	9 (100)	55 (98.2)	64 (98.5)
不明	1 (20.0)	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)	0	0	0
体重 (kg)									
平均値 (SD)	23.2 (2.04)	23.5 (5.51)	22.2 (7.97)	23.7 (4.70)	22.3 (6.16)	23.0 (5.34)	21.6 (3.99)	24.4 (6.22)	24.0 (6.02)
中央値	23.1	23.6	21.0	24.2	21.8	22.7	20.2	21.9	21.8
最小、最大	20.0, 25.3	14.9, 30.4	15.5, 35.4	14.9, 30.4	15.5, 35.4	14.9, 35.4	16.6, 28.1	14.8, 38.7	14.8, 38.7
身長 (cm)									
平均値 (SD)	114.0 (6.44)	115.4 (7.25)	110.3 (11.31)	114.6 (6.50)	112.2 (9.97)	113.4 (8.22)	111.3 (7.57)	117.0 (10.20)	116.2 (10. 03)
中央値	115.0	116.8	111.0	114.8	112.3	114.1	108.8	117.9	116.2
最小、最大	106.5, 122.9	102.5, 123.4	99.4, 127.1	102.5, 123.4	99.4, 127.1	99.4, 127.1	102.2, 122.2	96.1, 135.9	96.1, 135.9
BMI (kg/m^2)									
平均値 (SD)	17.9 (1.36)	17.4 (2.51)	17.7 (2.58)	17.9 (2.28)	17.4 (2.02)	17.7 (2.10)	17.3 (1.99)	17.6 (2.30)	17.5 (2.25)
中央値	17.63	18.08	16.60	19.20	16.74	17.26	17.5	17.3	17.4
最小、最大	16.3, 19.4	14.2, 20.0	15.4, 21.9	14.2, 20.0	15.4, 21.9	14.2, 21.9	15.5, 21.6	13.9, 22.9	13.9, 22.9
エクソン 53 スキッピング治療対象となる DMD 診断 n (%)									
治療対象である	5 (100)	6 (100)	5 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	9 (100)	0	9 (13.8)
単一エクソン欠失	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (4.6)
複数エクソン欠失	5 (100)	6 (100)	5 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	6 (66.7)	0	6 (9.2)
治療対象でない	0	0	0	0	0	0	0	56 (100)	56 (86.2)
単一エクソン欠失	0	0	0	0	0	0	0	4 (7.1)	4 (6.2)
複数エクソン欠失	0	0	0	0	0	0	0	30 (53.6)	30 (46.2)
単一エクソン重複	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.4)	3 (4.6)
複数エクソン重複	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.4)	3 (4.6)
エクソン欠失/重複以外の変異	0	0	0	0	0	0	0	16 (28.6)	16 (24.6)

SD：標準偏差、BMI：ボディマス指数

a：DNHS のエクソン 53 スキッピング群はエクソン 53 スキッピング治療対象の DMD 患者、非エクソン 53 スキッピング群はエクソン 53 スキッピング治療対象でない DMD 患者を意味する。

［5.3.5.1-1 Table14 を引用］

表 2.7.6.1.3-2　被験者ごとの特性

被験者	年齢(歳) [a]	エクソン欠失 開始-終了	体重(kg)	身長(cm)	BMI(kg/m^2) [b]
コホート 1：NS-065/NCNP-01 40 mg/kg					
[redacted]		50-52	14.9	102.5	14.2
		47-52	25.3	114.6	19.3
		49-52	30.4	123.4	20.0
		50-52	27.7	119.3	19.5
		45-52	21.8	113.6	16.9
		45-52	21	119	14.8
コホート 1：プラセボ					
[redacted]		49-52	25.3	115	19.1
		48-52	23.1	109.2	19.4
コホート 2：NS-065/NCNP-01 80 mg/kg					
[redacted]		45-52	21	113.5	16.3
		45-52	16.4	99.4	16.6
		48-52	35.4	127.1	21.9
		48-52	22.5	111	18.3
		49-52	15.5	100.3	15.4
コホート 2：プラセボ					
[redacted]		45-52	22.9	116.5	16.9
		45-52	24.6	122.9	16.3
		45-52	20	106.5	17.6

a：同意の日付から年齢を算出した。
b：BMI（ボディマス指数）は、体重 (kg)／身長 (m)^2 として計算した。

［5.3.5.1-1 Table15 を引用］

（2）　原疾患及び既往歴

DMD と診断された時に DMD の徴候又は症状が認められていたのは 16 例中 14 例（87.5%）で、最初に徴候又は症状が認められた月齢の平均値は 35.6 ヵ月（約 3 歳）であった（表 2.7.6.1.3-3）。

自立歩行可能となった月齢の平均値は全体で 18.2 ヵ月（約 1.5 歳）であった。

スクリーニング前 30 日以内に被験者の 30%以上に認められた徴候又は症状は、ふくらはぎの肥大（100.0%）、筋力低下（93.8%）、床からの立ち上がり困難及び階段昇り困難（各 75.0%）、登り困難（68.8%）、発育遅滞（56.3%）、言語発達遅滞（37.5%）、つま先歩行（31.3%）であった。

割り付けられた 16 例中 14 例（87.5%）には既往歴及び/又は手術歴があり、これらは群間で類似していた（5.3.5.1-1 Table14.1.3.2）。最も多く報告された既往歴及び手術歴は、季節性アレルギー6 例（37.5%）、便秘及び薬物過敏症が各 5 例（31.3%）であった。

表 2.7.6.1.3-3　DMD の要約（安全性解析対象集団）

	グループ A			
	プラセボ (N=5)	40 mg/kg (N=6)	80 mg/kg (N=5)	合計 (N=16)
診断時に DMD の徴候又は症状あり n(%)	4 (80.0)	6 (100)	4 (80.0)	14 (87.5)
最初に徴候又は症状が確認された月齢 (月)				
平均値(SD)	41.8 (26.95)	34.0 (20.23)	31.2 (11.88)	35.6 (19.70)
中央値	36.0	34.5	36.0	36.0
最小、最大	12, 84	6, 60	18, 46	6, 84
自立歩行月齢 (月)				
平均値(SD)	15.2 (4.97)	16.7 (2.66)	23.0 (7.81)	18.2 (6.07)
中央値	13.0	18.0	20.0	18.0
最小、最大	12, 24	12, 19	16, 36	12, 36
スクリーニング前 30 日以内の徴候及び症状 n(%)				
筋力低下	5 (100)	5 (83.3)	5 (100)	15 (93.8)
つま先歩行	2 (40.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	5 (31.3)
頻繁な転倒	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (12.5)
登り困難	3 (60.0)	4 (66.7)	4 (80.0)	11 (68.8)
床からの立ち上がり困難	3 (60.0)	5 (83.3)	4 (80.0)	12 (75.0)
階段の昇り困難	3 (60.0)	5 (83.3)	4 (80.0)	12 (75.0)
筋緊張低下	0	3 (50.0)	1 (20.0)	4 (25.0)
ふくらはぎの肥大	5 (100)	6 (100)	5 (100)	16 (100)
筋痙攣	1 (20.0)	1 (16.7)	0	2 (12.5)
認知遅延	0	1 (16.7)	2 (40.0)	3 (18.8)
言語発達遅延	0	2 (33.3)	4 (80.0)	6 (37.5)
発育遅滞	1 (20.0)	3 (50.0)	5 (100)	9 (56.3)
その他	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	4 (25.0)

DMD：デュシェンヌ型筋ジストロフィー、SD：標準偏差

［5.3.5.1-1 Table16 を引用］

（3）　前治療薬及び併用薬

治験実施計画書の規定に従い、NS-065/NCNP-01-201 試験の全ての被験者は治験期間中 GC を併用していた（表 2.7.6.1.3-4）。被験者の 75.0%がデフラザコートを連日投与されており、各 12.5%がプレドニゾロン及びプレドニゾンを連日投与されていた。DNHS 対照集団は、コルチコステロイドを最低 3 ヵ月間投与し、12-24 ヵ月の観察期間を通して継続して使用している患者を選択した。

全ての被験者は、治験投与開始前に GC 以外の薬剤を使用していた（5.3.5.1-1 Table20）。主な前治療薬は、生検又は手術中に使用されたプロポフォール（100%）、塩化カルシウム・カリウム・乳酸ナトリウム（75.0%）、ビタミン D（75.0%）及びフェンタニル（62.5%）であった。

また、治験中も全ての被験者が GC 以外の薬剤を併用していた（5.3.5.1-1 Table19）。主な併用薬は、ビタミン D（75.0%）、パラセタモール（56.3%）及びプロポフォール（43.8%）であった。

GC 以外の前治療薬と併用薬は類似しており、ほとんどの麻酔薬、鎮痛薬及びミダゾラム等の予防/補助薬は、筋生検とあわせて使用された。

GC の併用状況、GC 以外の前治療薬及び併用薬は、群間で概ね類似していた。

表 2.7.6.1.3-4　GC の併用（安全性解析対象集団）

	グループ A			合計 (N=16)
	プラセボ (N=5)	40 mg/kg (N=6)	80 mg/kg (N=5)	
GC 併用	5 (100)	6 (100)	5 (100)	16 (100)
デフラザコート [a]				
連日投与	4 (80.0)	5 (83.3)	3 (60.0)	12 (75.0)
12 mg	0	2 (33.3)	1 (20.0)	3 (18.8)
15 mg	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
18 mg	3 (60.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	6 (37.5)
22.5 mg	1 (20.0)	1 (16.7)	0	2 (12.5)
24 mg	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
プレドニゾロン				
連日投与	0	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (12.5)
9 mg	0	0	1 (20.0)	1 (6.3)
15 mg	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
プレドニゾン				
連日投与	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (12.5)
10 mg	1 (20.0)	0	0	1 (6.3)
15 mg	0	0	1 (20.0)	1 (6.3)

n (%)、GC：グルココルチコイド

注：併用薬は、NS-065/NCNP-01-202 試験に参加しない被験者では、治験薬への初回投与から Week24 来院又は中止後 30 日目まで、NS-065/NCNP-01-202 試験に参加する被験者では、治験薬への初回投与から Week25 来院までに服用していた薬剤と定義した。

a：試験期間中、12 例が Deflazacort を服用していた。被験者 273102 は 99 日目に 15 mg から 18 mg に増量されたため 2 用量に重複して集計した。

［5.3.5.1-1 Table18 を引用］

2.7.6.1.4　有効性

2.7.6.1.4.1　主要評価項目（ウェスタンブロット法：ジストロフィンタンパクの発現）

ウェスタンブロットによりジストロフィン（正常対照に対する割合）を測定した結果、ベースライン時と比較して 24 週投与後（25 週時）で、ジストロフィン発現量が高いことが示された（表 2.7.6.1.4.1-1）。

ベースライン時のジストロフィンの平均値は、ミオシン重鎖で標準化した場合、40 及び 80 mg/kg 群で 0.3%及び 0.6%であり、α-アクチニンで標準化した場合は、それぞれ 0.2%及び 0.4%であった。

25 週時でのベースラインからの変化量は、ミオシン重鎖で標準化した場合、40 及び 80 mg/kg 群で 5.4%及び 5.3%、α-アクチニンで標準化した場合は、それぞれ 5.2%及び 3.3%であった。いずれのリファレンスタンパクで標準化した場合も、全体及び両群において、投与前後のジストロフィン発現は統計学的に有意に増加した［ミオシン重鎖：P=0.0004（40 mg/kg 群）、P=0.0123（80 mg/kg 群）、P<0.0001（全体）、α-アクチニン：P=0.0012（40 mg/kg 群）、P=0.0074（80 mg/kg 群）、P<0.0001（全体）、対応のある t 検定］。

用量群間では、投与前後のジストロフィン発現の変化量に差は認められなかった（ミオシン重鎖：P=0.9384、α-アクチニン：P=0.1658、対応のない t 検定）。

表 2.7.6.1.4.1-1　ウェスタンブロット法によるジストロフィン発現（mITT）

	標準化：ミオシン重鎖						標準化：α-アクチニン					
	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)		グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン												
平均値(SD)	0.3 (0.10)	－	0.6 (0.82)	－	0.4 (0.60)	－	0.2 (0.22)	－	0.4 (0.67)	－	0.3 (0.50)	－
中央値	0.3	－	0.4	－	0.3	－	0.1	－	0.2	－	0.2	－
最小、最大	0.1,0.4	－	0.1,2.6	－	0.1,2.6	－	0.0,0.6	－	0.0,2.1	－	0.0,2.1	－
Week 25												
平均値(SD)	5.7 (2.37)	5.4 (2.40)	5.9 (4.50)	5.3 (4.48)	5.8 (3.47)	5.4 (3.47)	5.4 (2.79)	5.2 (2.83)	3.7 (2.37)	3.3 (2.47)	4.5 (2.64)	4.2 (2.75)
中央値	4.9	4.6	4.0	3.8	4.6	4.3	4.5	4.3	3.3	2.7	4.3	3.9
最小、最大	3.2,10.3	2.8,10.0	1.1,14.4	0.7,13.9	1.1,14.4	0.7,13.9	2.0,10.4	1.7,10.2	0.7,8.0	0.3,8.0	0.7,10.4	0.3,10.2
95%CI	－	(3.44, 7.44)	－	(1.55, 9.04)	－	(3.52, 7.22)	－	(2.84, 7.56)	－	(1.19, 5.33)	－	(2.76, 5.70)
P 値 [a]	－	0.0004	－	0.0123	－	<0.0001	－	0.0012	－	0.0074	－	<0.0001
95%CI(80 mg - 40 mg)[b]	(-3.99,3.71)				－	－	(-4.79,0.91)				－	－
P 値 [b]	0.9384				－	－	0.1658				－	－

%、SD：標準偏差、CI：信頼区間
筋生検が実施された visit ごとに、3 回の測定結果を平均した。結果は正常対照に対する割合を示す。
測定値が定量下限である1%未満の場合は参考値とし、集計は参考値を含めて行った。
a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。
b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。

［5.3.5.1-1 Table 21 を引用］

2.7.6.1.4.2　副次評価項目

（1）　ジストロフィン発現

1）　免疫蛍光染色：ジストロフィンタンパクの発現

免疫蛍光染色した筋生検スライド標本を用い、ジストロフィンを発現している筋線維の割合を解析した結果、ジストロフィン発現の割合は、16 例全例でベースライン時と比較して 25 週時で増加していた（表 2.7.6.1.4.2-1）。

ベースライン時のジストロフィン陽性筋線維の平均値は、40 及び 80 mg/kg 群でそれぞれ 1.5%及び 1.8%であった。

25 週時でのベースラインからの変化量の平均値は、40 mg/kg 群で 12.8%、80 mg/kg 群で 33.0%であり、両群共にジストロフィン発現は統計学的に有意に増加した［P=0.0028（40 mg/kg 群）、P=0.0026（80 mg/kg 群）、P=0.0002（全体）、対応のある t 検定］。

用量群間では、投与前後のジストロフィン発現の変化量に統計学的な有意差が認められた（P=0.0282、対応のない t 検定）。

表 2.7.6.1.4.2-1 免疫蛍光免疫染色によるジストロフィン陽性筋線維数の割合（mITT）

	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン						
平均値(SD)	1.5 (0.98)	--	1.8 (2.36)	--	1.7 (1.75)	--
中央値	1.8	--	0.9	--	1.1	--
最小、最大	0.2, 2.5	--	0.1, 6.8	--	0.1, 6.8	--
Week 25						
平均値(SD)	14.2 (7.77)	12.8 (8.05)	34.8 (20.42)	33.0 (20.43)	24.5 (18.32)	22.9 (18.28)
中央値	13.1	11.3	27.9	26.9	16.8	15.0
最小、最大	6.2, 32.2	4.0, 31.5	15.5, 72.2	8.8, 68.1	6.2, 72.2	4.0, 68.1
95%CI	--	(6.04,19.49)	--	(15.91,50.06)	--	(13.14,32.61)
P 値 [a]	--	0.0028	--	0.0026	--	0.0002
95%CI (80 mg–40 mg)[b]	(2.69, 37.74)				--	--
P 値 [b]	0.0282				--	--

%、SD：標準偏差、CI：信頼区間
筋生検が実施された visit ごとに、2 回の測定結果を平均した。結果は BMD 1 サンプルのジストロフィン陽性筋線維をおよそ 80%と設定した際の数値を示す。正常対照はおよそ 100%を示す。
a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。
b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。

［5.3.5.1-1 Table 23 を引用］

2） MS：ジストロフィンタンパクの発現

LC-MS/MS によりジストロフィン（正常対照に対する割合）を測定した結果、ベースライン時と比較して投与開始 24 週後で、ジストロフィンの発現量が高いことが示された（表 2.7.6.1.4.2-2）。25 週時でのベースラインからの変化量の平均値は、フィラミン C で標準化した場合、40 及び 80 mg/kg 群で 1.5%及び 3.7%あり、両群共に投与前後のジストロフィン発現は統計学的に有意に増加した［P=0.0061（40 mg/kg 群）、P=0.0300（80 mg/kg 群）、P=0.0030（全体）、対応のある t 検定］。

用量群間では、投与前後のジストロフィン発現の変化量に差は認められなかった（P=0.1649、対応のない t 検定）。

表 2.7.6.1.4.2-2　LC-MS/MS によるジストロフィン発現（mITT）

	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン						
平均値(SD)	0.5 (0.15)	－	0.6 (0.19)	－	0.6 (0.17)	－
中央値	0.6	－	0.6	－	0.6	－
最小、最大	0.2, 0.8	－	0.2, 0.9	－	0.2, 0.9	－
Week 25						
平均値(SD)	2.1 (1.09)	1.5 (1.11)	4.2 (3.73)	3.7 (3.81)	3.1 (2.88)	2.6 (2.93)
中央値	2.1	1.7	2.6	1.9	2.3	1.9
最小、最大	0.0, 3.3	-0.7, 2.7	1.3, 10.8	0.8, 10.5	0.0, 10.8	-0.7, 10.5
95%CI	－	(0.59, 2.44)	－	(0.47, 6.84)	－	(1.02, 4.14)
P 値 [a]	－	0.0061	－	0.0300	－	0.0030
95%CI (80 mg–40 mg)[b]	(-1.08, 5.37)				－	－
P 値 [b]	0.1649				－	－

%、SD：標準偏差、CI：信頼区間
a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。
b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。

［5.3.5.1-1 Table 22 を引用］

3）　RT-PCR：ジストロフィン mRNA におけるエクソンスキッピング効率

ベースライン時では、スキッピングされていない mRNA に対応する RT-PCR 産物が検出され、スキッピングされた mRNA に対応する RT-PCR 産物は検出されなかったことから、全ての被験者はベースライン時にエクソン 53 スキッピング陰性であった。

25 週時では、全ての被験者でスキッピングされていない mRNA に対応する RT-PCR 産物及び、スキッピングされた mRNA に対応する RT-PCR 産物の両方のバンドが検出された。得られた RT-PCR 産物は、各被験者の欠損部位と一致し、mRNA シークエンス解析によりエクソン 53 特異的なスキッピングであることが確認された。RT-PCR によるエクソンスキッピング効率（質量濃度比）において、NS-065/NCNP-01 の 40 及び 80 mg/kg 群と全体の 24 週投与後のベースラインからの変化量はいずれも増加し、統計学的に有意であった［P=0.0004（40 mg/kg 群）、P=0.0009（80 mg/kg 群）、P<0.0001（全体）、対応のある t 検定］（表 2.7.6.1.4.2-3）。また、40 mg/kg 群と比較して 80 mg/kg 群で増加していた（ベースラインからの変化量：40 mg/kg 群 10.3%、80 mg/kg 群 31.0%、P=0.0077、対応のない t 検定）。

モル濃度（mmol/L）比で換算した場合も、24 週投与後のエクソン 53 スキッピング効率のベースラインからの変化量は、いずれの群においても統計学的に有意に増加した［P=0.0002（40 mg/kg 群）、P=0.0001（80mg/kg 群）、P<0.0001（全体）、対応のある t 検定］。また、40 mg/kg 群と比較して 80 mg/kg 群で増加していた（ベースラインからの変化量：40 mg/kg 群 17.4%、80 mg/kg 群 43.9%、P=0.0023、対応のない t 検定）。

表 2.7.6.1.4.2-3　RT-PCR によるジストロフィン mRNA 発現－エクソンスキッピング効率－（mITT）

	質量濃度比						モル濃度比					
	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)		グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン												
平均値(SD)	0.0 (0.00)	--	0.0 (0.00)	--	0.0 (0.00)	--	0.0 (0.00)	--	0.0 (0.00)	--	0.0 (0.00)	--
中央値	0.0	--	0.0	--	0.0	--	0.0	--	0.0	--	0.0	--
最小、最大	0, 0	--	0, 0	--	0, 0	--	0, 0	--	0, 0	--	0, 0	--
Week 25												
平均値(SD)	10.3 (4.55)	10.3 (4.55)	31.0 (15.98)	31.0 (15.98)	20.7 (15.58)	20.7 (15.58)	17.4 (7.17)	17.4 (7.17)	43.9 (16.68)	43.9 (16.68)	30.6 (18.45)	30.6 (18.45)
中央値	9.9	9.9	25.6	25.6	15.4	15.4	16.3	16.3	40.6	40.6	26.2	26.2
最小、最大	3.8, 15.5	3.8, 15.5	11.9, 59.6	11.9, 59.6	3.8, 59.6	3.8, 59.6	7.5, 26.6	7.5, 26.6	21.9, 74.5	21.9, 74.5	7.5, 74.5	7.5, 74.5
95%CI	--	(6.52, 14.13)	--	(17.62, 44.35)	--	(12.35, 28.96)	--	(11.41, 23.40)	--	(29.91, 57.81)	--	(20.80, 40.46)
P 値 [a]	--	0.0004	--	0.0009	--	<0.0001	--	0.0002	--	0.0001	--	<0.0001
95%CI(80 mg –40 mg)[b]	(7.15,34.17)				--	--	(12.05,40.86)				--	--
P 値 [b]	0.0077				--	--	0.0023				--	--

%、SD：標準偏差、CI：信頼区間

a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。

b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。

［5.3.5.1-1 Table 25 を引用］

4）　被験者ごとの薬物動態及びジストロフィン発現

被験者ごとの人口統計学的特性、薬物動態及びジストロフィンの発現結果を表 2.7.6.1.4.2-4 に示す。これらの結果は、ウェスタンブロット、免疫蛍光染色、MS 及び RT-PCR により、16 例全例で薬物誘発性のジストロフィン発現及びエクソンスキッピングが確認されたことを示している。

表 2.7.6.1.4.2-4　被験者ごとの人口統計学的特性、薬物動態及びジストロフィン発現

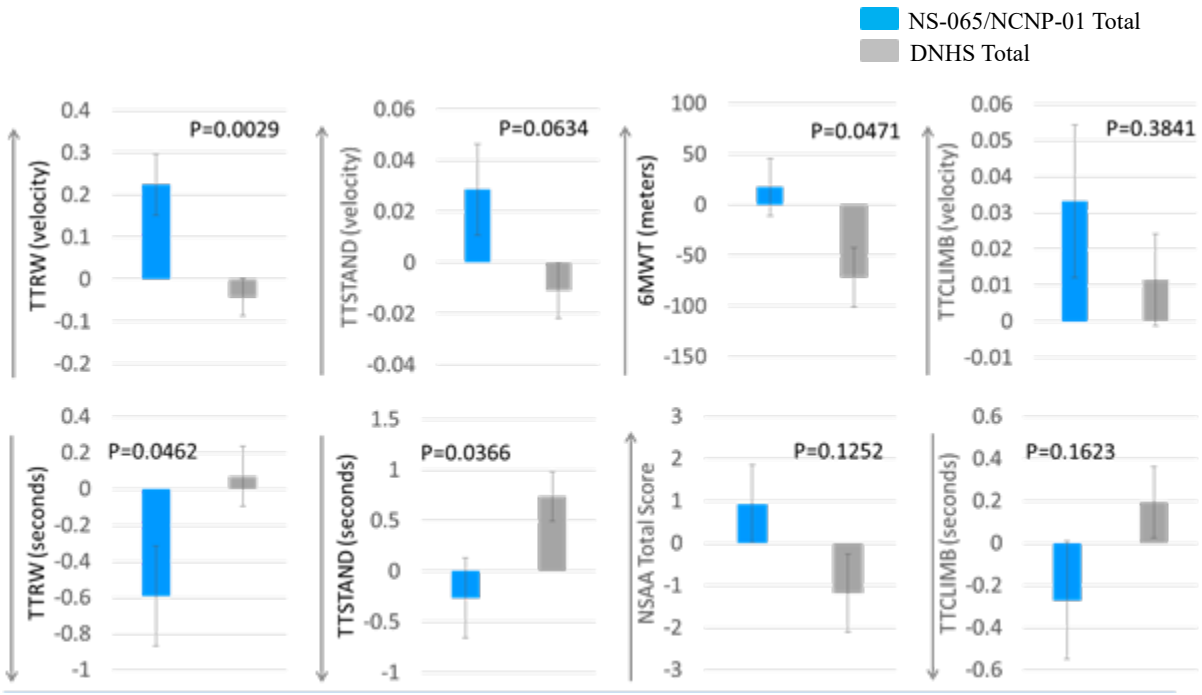
被験者識別番号	用量 (mg/kg)	年齢 (年)	変異	体重 (kg)	BMI (kg/m^2)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/ mL)	ウェスタンブロットによるジストロフィン発現(%)						免疫蛍光染色ジストロフィン陽性筋線維率(%)	MS によるジストロフィン発現 (%)	RT-PCR によるエクソンスキッピング効率（モル濃度比）(%)
								投与前		Week25		変化				
								M	AA	M	AA	M	AA	変化	変化	変化
[redacted]	40	[redacted]	50-52	14.9	14.18	121	159	0.19	0.62	8.32	4.55	8.13	3.94	8.82	2.73	12.43
	40		47-52	25.3	19.26	126	218	0.25	0.20	10.28	10.39	10.03	10.19	11.70	1.39	26.62
	40		49-52	30.4	19.96	116	195	0.32	0.00	5.04	8.81	4.72	8.81	12.66	2.03	10.93
	40		49-52	25.3	19.13	137	205	0.09	0.05	4.31	4.40	4.22	4.35	4.00	2.02	7.54
	40		50-52	27.7	19.46	120	225	0.19	0.05	5.25	4.63	5.06	4.58	31.50	2.55	23.41
	40		45-52	21.8	16.89	116	185	0.27	0.00	4.46	4.19	4.19	4.19	10.66	1.42	17.56
	40		48-52	23.1	19.37	121	199	0.28	0.00	4.68	3.87	4.41	3.87	11.90	0.63	15.02
	40		45-52	21	14.83	117	191	0.41	0.31	3.18	1.98	2.76	1.67	10.90	-0.65	25.72
[redacted]	80		45-52	21	16.30	216	364	0.46	0.37	1.14	0.68	0.69	0.32	22.17	0.81	27.01
	80		45-52	16.4	16.60	223	325	0.40	0.19	3.97	3.17	3.57	2.98	17.24	1.05	39.58
	80		45-52	22.9	16.87	173	266	0.46	0.37	2.97	2.17	2.51	1.81	8.79	0.97	38.97
	80		48-52	35.4	21.91	301	629	0.09	0.01	10.40	7.99	10.31	7.97	53.33	10.51	52.57
	80		48-52	22.5	18.26	240	395	0.51	0.19	14.42	5.84	13.91	5.65	68.14	8.81	54.72
	80		45-52	24.6	16.29	233	363	2.61	2.06	7.40	4.40	4.79	2.34	31.72	1.75	41.61
	80		45-52	20	17.63	221	380	0.43	0.19	3.06	1.69	2.63	1.50	43.78	3.22	74.53
	80		49-52	15.5	15.40	213	377	0.09	0.02	4.07	3.52	3.98	3.51	18.72	2.13	21.89

AA：α-アクチニン、M：ミオシン重鎖
ウェスタンブロットに関して、測定値が定量下限である1%未満の場合は参考値とし、集計は参考値を含めて行った。

［5.3.5.1-1 Table 26 を引用］

（2）　時間機能検査

NS-065/NCNP-01 の治療を受けた被験者（NS-065/NCNP-01 群）16 例と CINRG DNHS の自然歴群（DNHS 群）65 例における、25 週時のベースラインからの時間機能検査［TTRW（速度、秒）、TTSTAND（速度、秒）、6MWT、NSAA、TTCLIMB（速度、秒）］の変化を比較した（図 2.7.6.1.4.2-1）。その結果、TTRW（速度）、TTRW（秒）、TTSTAND（秒）及び 6MWT では、本剤群の方が有意に改善していた（P=0.0029、P=0.0462、P=0.0366、P=0.0471、MMRM）。



TTRW：10 m 歩行/走行時間、TTSTAND：立ち上がり時間、6MWT：6 分間歩行試験、NSAA：ノース・スター歩行能力評価、TTCLIMB：4 段階段昇り時間、
図左横の↑↓は改善方向を示す。
カラムはベースラインから 25 週時までの変化量の LSM、エラーバーは標準誤差、P 値は MMRM を用いて算出した。
DNHS 群では、TTRW（秒及び速度）は N=43、TTSTAND（速度）及び TTCLIMB（秒及び速度）は N=42、TTSTAND（秒）は N=41、NSAA 合計スコアは N=14、及び 6MWT は N=13 であった。NS-065/NCNP-01 群では、すべてのエンドポイントで N=16 であった。

図 2.7.6.1.4.2-1　時間機能検査：25 週時におけるベースラインからの変化（mITT）

［5.3.5.1-1 Figure 6 を引用］

1）　TTRW（速度）

NS-065/NCNP-01 群及び DNHS 群における、ベースライン及び 25 週時の TTRW（速度）の記述統計量を表 2.7.6.1.4.2-5 に示す。

ベースライン時の TTRW（速度）の平均値は、NS-065/NCNP-01 の 40、80 mg/kg 群及び全体でそれぞれ 1.67 m/秒、1.88 m/秒及び 1.77 m/秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTRW（速度）の変化量の平均値は、NS-065/NCNP-01 群では順に 0.21 m/秒、0.24 m/秒及び 0.23 m/秒であり、80 mg/kg 群及び全体では統計学的に有意な改善が認められた（80 mg/kg 群：P=0.0177、全体：P=0.0025、対応のある t 検定）。40 及び 80 mg/kg 群の投与群間では、統計学的に有意な差は認められなかった。また、13 週時点でも同様な傾向が認められ、ベースラインからの変化量の平均値

は順に 0.21 m/秒、0.26 m/秒及び 0.23 m/秒であり、80 mg/kg 群及び全体では統計学的に有意な改善が認められた（80 mg/kg 群：P=0.0263、全体：P=0.0028、対応のある t 検定）（5.3.5.1-1 Table14.2.8.2）。

DNHS では、ベースライン時の TTRW（速度）の平均値は、エクソン 53 スキッピング群、非エクソン 53 スキッピング群及び全体でそれぞれ 1.92 m/秒、1.90 m/秒及び 1.91 m/秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTRW（速度）の変化量の平均値は順に 0.08 m/秒、-0.05 m/秒及び-0.04 m/秒であった。

NS-065/NCNP-01 群と DNHS 全体を比較した結果、25 週時点の TTRW（速度）において、NS-065/NCNP-01 のいずれの群においても統計学的に有意な改善が認められた（40 mg/kg 群：P=0.0365、80 mg/kg 群：P=0.0132、全体：P=0.0029、MMRM）。

表 2.7.6.1.4.2-5 TTRW 速度（m/秒）（mITT）

	NS-065/NCNP-01						DNHS					
	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)		エクソン 53 スキッピング (N=9)		非エクソン 53 スキッピング (N=56)		合計 (N=65)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン												
平均値(SD)	1.67 (0.385)	--	1.88 (0.357)	--	1.77 (0.374)	--	1.92 (0.458)	--	1.90 (0.470)	--	1.91 (0.465)	--
中央値	1.68	--	2.00	--	1.85	--	1.64	--	1.89	--	1.89	--
最小、最大	1.08, 2.27	--	1.21, 2.22	--	1.08, 2.27	--	1.51, 2.61	--	0.72, 3.30	--	0.72, 3.30	--
Week25							n=3		n=40		n=43	
平均値(SD)	1.88 (0.484)	0.21 (0.291)	2.12 (0.394)	0.24 (0.222)	2.00 (0.443)	0.23 (0.251)	2.23 (0.451)	0.08 (0.141)	1.87 (0.460)	-0.05 (0.336)	1.89 (0.464)	-0.04 (0.327)
中央値	1.94	0.28	2.08	0.19	2.08	0.24	2.11	0.11	1.82	-0.07	1.85	-0.04
最小、最大	1.30, 2.50	-0.32, 0.59	1.41, 2.63	-0.04, 0.61	1.30, 2.63	-0.32, 0.61	1.85, 2.73	-0.07, 0.209	1.12, 2.76	-0.82, 0.96	1.12, 2.76	-0.82, 0.96
95%CI	--	(-0.03, 0.46)	--	(0.06, 0.43)	--	(0.09, 0.36)	--	--	--	--	--	--
P 値 [a]	--	0.0784	--	0.0177	--	0.0025	--	--	--	--	--	--
95%CI(80 mg –40 mg)[b]	(-0.25, 0.31)				--	--	--	--	--	--	--	--
P 値 [b]	0.8196				--	--	--	--	--	--	--	--
MMRM：NS-065/NCNP-01 vs DNHS 合計 [c]												
LSM 変化量 (SE)	--	0.2441 (0.1139)	--	0.2872 (0.1120)	--	0.2665 (0.0855)	--	--	--	--	--	--
LSM 変化量 95%CI	--	(0.0159, 0.4723)	--	(0.0626, 0.5119)	--	(0.0953, 0.4377)	--	--	--	--	--	--
P 値	--	0.0365	--	0.0132	--	0.0029	--	--	--	--	--	--

CI：信頼区間、TTRW：10 m 歩行/走行時間、LSM：最小二乗平均、MMRM：mixed model for repeated measures、SD：標準偏差、SE：標準誤差

疾患進行に伴う欠測は、最初に生じた初回来院時のみ 0 とし、それ以降は欠測とした。

a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。

b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。

c：LMS 推定値及び P 値は、MMRM を用いて算出した。治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、NS-065/NCNP-01 の登録時及び DNHS のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量とし、分散共分散構造には無構造を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて分母の自由度を推定した。

［5.3.5.1-1 Table 27 を引用］

2） TTRW（秒）

NS-065/NCNP-01 群及び DNHS 群における、ベースライン及び 25 週時の TTRW（秒）の記述統計量を表 2.7.6.1.4.2-6 に示す。

ベースライン時の TTRW（秒）の平均値は、NS-065/NCNP-01 の 40、80 mg/kg 群及び全体でそれぞれ 6.30 秒、5.55 秒及び 5.93 秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTRW（秒）の変化量の平均値は、NS-065/NCNP-01 群では順に-0.65 秒、-0.66 秒及び-0.66 秒であり、全体では統計学的に有意な改善が認められた（P=0.0241、対応のある t 検定）。40 及び 80 mg/kg 群の投与群間では、統計学的に有意な差は認められなかった。また、13 週時点でも同様な傾向が認められ、ベースラインからの変化量の平均値は順に-0.60 秒、-0.76 秒及び-0.68 秒であり、全体で統計学的に有意な改善が認められた（P=0.0130、対応のある t 検定）（5.3.5.1-1 Table14.2.8.1）。

DNHS では、ベースライン時の TTRW（秒）の平均値は、エクソン 53 スキッピング群、非エクソン 53 スキッピング群及び全体でそれぞれ 5.45 秒、5.64 秒及び 5.61 秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTRW（秒）の変化量の平均値は順に-0.23 秒、0.10 秒及び 0.08 秒であった。

NS-065/NCNP-01 群と DNHS 全体を比較した結果、25 週時点の TTRW（秒）において、NS-065/NCNP-01 の全体で統計学的に有意な改善が認められた（P=0.0462、MMRM）。

表 2.7.6.1.4.2-6 TTRW（秒）（mITT）

	NS-065/NCNP-01						DNHS					
	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)		エクソン 53 スキッピング (N=9)		非エクソン 53 スキッピング (N=56)		合計 (N=65)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン												
平均値(SD)	6.30 (1.587)	--	5.55 (1.336)	--	5.93 (1.469)	--	5.45 (1.173)	--	5.64 (1.745)	--	5.61 (1.671)	--
中央値	5.95	--	5.00	--	5.40	--	6.10	--	5.28	--	5.28	--
最小、最大	4.40, 9.30	--	4.50, 8.30	--	4.40, 9.30	--	3.83, 6.63	--	3.03, 13.88	--	3.03, 13.88	--
Week25							n=3		n=40		n=43	
平均値(SD)	5.65 (1.514)	-0.65 (1.225)	4.89 (1.052)	-0.66 (0.921)	5.27 (1.319)	-0.66 (1.047)	4.61 (0.878)	-0.23 (0.425)	5.71 (1.515)	0.10 (1.462)	5.64 (1.500)	0.08 (1.414)
中央値	5.20	-0.60	4.80	-0.40	4.80	-0.45	4.75	-0.16	5.49	0.15	5.41	0.12
最小、最大	4.00, 7.70	-2.60, 1.50	3.80, 7.10	-2.80, 0.20	3.80, 7.70	-2.80, 1.50	3.67, 5.41	-0.69, 1.50	3.63, 8.93	-6.55, 3.45	3.63, 8.93	-6.55, 3.45
95%CI	--	(-1.67, 0.37)	--	(-1.43, 0.11)	--	(-1.21, -0.10)	--	--	--	--	--	--
P 値 [a]	--	0.1770	--	0.0814	--	0.0241	--	--	--	--	--	--
95%CI(80 mg –40 mg)[b]	(-1.17, 1.15)				--	--	--	--	--	--	--	--
P 値 [b]	0.9819				--	--	--	--	--	--	--	--
MMRM：NS-065/NCNP-01 vs DNHS 合計 [c]												
LSM 変化量 (SE)	--	-0.5525 (0.4322)	--	-0.7651 (0.4271)	--	-0.6622 (0.3245)	--	--	--	--	--	--
LSM 変化量 95%CI	--	(-1.4191, 0.3140)	--	(-1.6216, 0.0914)	--	(-1.3126, -0.0117)	--	--	--	--	--	--
P 値	--	0.2066	--	0.0789	--	0.0462	--	--	--	--	--	--

CI：信頼区間、TTRW：10 m 歩行/走行時間、LSM：最小二乗平均、MMRM：mixed model for repeated measures、SD：標準偏差、SE：標準誤差

a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。

b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。
c：LMS 推定値及び P 値は、MMRM を用いて算出した。治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、NS-065/NCNP-01 の登録時及び DNHS のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量とし、分散共分散構造には無構造を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて分母の自由度を推定した。

［5.3.5.1-1 Table 28 を引用］

3） TTSTAND（速度）

NS-065/NCNP-01 群及び DNHS 群における、ベースライン及び 25 週時の TTSTAND（速度）の記述統計量を表 2.7.6.1.4.2-7 に示す。

ベースライン時の TTSTAND（速度）の平均値は、NS-065/NCNP-01 の 40、80 mg/kg 群及び全体でそれぞれ 0.26 rise/秒、0.25 rise/秒及び 0.25 rise/秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTSTAND（速度）の変化量の平均値は、NS-065/NCNP-01 群ではいずれも 0.02 rise/秒であり、ベースライン時から有意な増加は認められなかった（40 mg/kg 群：P=0.4742、80 mg/kg 群：P=0.2926、全体：P=0.2140、対応のある t 検定）。

DNHS では、ベースライン時の TTSTAND（速度）の平均値は、エクソン 53 スキッピング群、非エクソン 53 スキッピング群及び全体でそれぞれ 0.23 rise/秒、0.21 rise/秒及び 0.22 rise/秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTSTAND（速度）の変化量の平均値は順に 0.10 rise/秒、-0.02 rise/秒及び-0.01 rise/秒であった。

NS-065/NCNP-01 群と DNHS 全体を比較した結果、25 週時点の TSTAND（速度）において、いずれの群においても統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.1.4.2-7 TTSTAND 速度（rise/秒）（mITT）

	NS-065/NCNP-01						DNHS					
	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)		エクソン 53 スキッピング (N=9)		非エクソン 53 スキッピング (N=56)		合計 (N=65)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン												
平均値(SD)	0.26 (0.058)	--	0.25 (0.090)	--	0.25 (0.074)	--	0.23 (0.068)	--	0.21 (0.092)	--	0.22 (0.089)	--
中央値	0.26	--	0.24	--	0.25	--	0.22	--	0.22	--	0.22	--
最小、最大	0.15, 0.36	--	0.09, 0.40	--	0.09, 0.40	--	0.13, 0.34	--	0.04, 0.50	--	0.04, 0.50	--
Week25							n=3		n=39		n=42	
平均値(SD)	0.28 (0.128)	0.02 (0.093)	0.27 (0.078)	0.02 (0.060)	0.28 (0.102)	0.02 (0.075)	0.38 (0.082)	0.10 (0.054)	0.20 (0.100)	-0.02 (0.069)	0.21 (0.108)	-0.01 (0.074)
中央値	0.23	0.03	0.29	0.04	0.27	0.03	0.41	0.07	0.17	-0.02	0.18	-0.02
最小、最大	0.14, 0.53	-0.10, 0.17	0.09, 0.33	-0.10, 0.08	0.09, 0.53	-0.10, 0.17	0.29, 0.44	0.07, 0.16	0.00, 0.42	-0.16, 0.24	0.00, 0.44	-0.16, 0.24
95%CI	--	(-0.05, 0.10)	--	(-0.03, 0.07)	--	(-0.02, 0.06)	--	--	--	--	--	--
P 値 [a]	--	0.4742	--	0.2926	--	0.2140	--	--	--	--	--	--
95%CI(80 mg –40 mg)[b]	(-0.08, 0.08)				--	--	--	--	--	--	--	--
P 値 [b]	0.9884				--	--	--	--	--	--	--	--
MMRM：NS-065/NCNP-01 vs DNHS 合計 [c]												
LSM 変化量 (SE)	--	0.0411 (0.0276)	--	0.0379 (0.0275)	--	0.0395 (0.0209)	--	--	--	--	--	--
LSM 変化量 95%CI	--	(-0.0143, 0.0966)	--	(-0.0173, 0.0931)	--	(-0.0023, 0.0813)	--	--	--	--	--	--
P 値	--	0.1426	--	0.1748	--	0.0634	--	--	--	--	--	--

CI：信頼区間、TTSTAND：立ち上がり時間、LSM：最小二乗平均、MMRM：mixed model for repeated measures、SD：標準偏差、SE：標準誤差
疾患進行に伴う欠測は、初回来院時のみ 0 とし、それ以降は欠測とした。
a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。
b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。
c：LMS 推定値及び P 値は、MMRM を用いて算出した。治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、NS-065/NCNP-01 の登録時及び DNHS のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量とし、分散共分散構造には無構造を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて分母の自由度を推定した。

［5.3.5.1-1 Table 29 を引用］

4） TTSTAND（秒）

NS-065/NCNP-01 群及び DNHS 群における、ベースライン及び 25 週時の TTSTAND（秒）の記述統計量を表 2.7.6.1.4.2-8 に示す。

ベースライン時の TTSTAND（秒）の平均値は、NS-065/NCNP-01 の 40、80 mg/kg 群及び全体でそれぞれ 4.17 秒、4.76 秒及び 4.44 秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTSTAND（秒）の変化量の平均値は、NS-065/NCNP-01 群では順に 0.05 秒、- 0.44 秒及び-0.19 秒であった。

DNHS では、ベースライン時の TTSTAND（秒）の平均値は、エクソン 53 スキッピング群、非エクソン 53 スキッピング群及び全体でそれぞれ 4.61 秒、5.70 秒及び 5.55 秒であり、ベースラインから 25 週時までの TTSTAND（秒）の変化量の平均値は順に-0.92 秒、0.78 秒及び 0.66 秒であった。

NS-065/NCNP-01 群と DNHS 全体を比較した結果、25 週時点の TSTAND（秒）において、NS-065/NCNP-01 の全体で統計学的に有意な改善が認められた（P=0.0366、MMRM）。

表 2.7.6.1.4.2-8　TTSTAND（秒）（mITT）

	NS-065/NCNP-01						DNHS					
	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)		エクソン 53 スキッピング (N=9)		非エクソン 53 スキッピング (N=56)		合計 (N=65)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン												
平均値(SD)	4.17 (1.146)	--	4.76 (2.580)	--	4.44 (1.956)	--	4.61 (1.424)	--	5.70 (3.210)	--	5.55 (3.041)	--
中央値	3.90	--	4.10	--	4.05	--	4.50	--	4.52	--	4.50	--
最小、最大	2.80, 6.70	--	2.50, 10.80	--	2.50, 10.80	--	2.93, 7.53	--	2.02, 23.09	--	2.02, 23.09	--
Week25							n=3		n=38		n=41	
平均値(SD)	4.18 (1.650)	0.05 (1.446)	4.33 (2.675)	-0.44 (0.750)	4.25 (2.148)	-0.19 (1.141)	2.73 (0.652)	-0.92 (0.402)	6.04 (2.835)	0.78 (1.859)	5.80 (2.867)	0.66 (1.845)
中央値	4.40	-0.40	3.40	-0.45	3.65	-0.45	2.46	-1.03	5.81	0.68	5.56	0.63
最小、最大	1.90, 7.00	-1.40, 2.90	3.00, 10.90	-1.40, 0.80	1.90, 10.90	-1.40, 2.90	2.25, 3.47	-1.25, -0.47	2.36, 13.31	-5.60, 5.43	2.25, 13.31	-5.60, 5.43
95%CI	--	(-1.16, 1.26)	--	(-1.06, 0.19)	--	(-0.80, 0.41)	--	--	--	--	--	--
P 値 [a]	--	0.9248	--	0.1430	--	0.5074	--	--	--	--	--	--
95%CI(80 mg –40 mg)[b]	(-1.72, 0.75)				--	--	--	--	--	--	--	--
P 値 [b]	0.4116				--	--	--	--	--	--	--	--
MMRM：NS-065/NCNP-01 vs DNHS 合計 [c]												
LSM 変化量 (SE)	--	-0.7888 (0.6186)	--	-1.1977 (0.6085)	--	-1.0009 (0.4671)	--	--	--	--	--	--
LSM 変化量 95%CI	--	(-2.0291, 0.4515)	--	(-2.4183, 0.0229)	--	(-1.9372, -0.0646)	--	--	--	--	--	--
P 値	--	0.2077	--	0.0543	--	0.0366	--	--	--	--	--	--

CI：信頼区間、TTSTAND：立ち上がり時間、LSM：最小二乗平均、MMRM：mixed model for repeated measures、SD：標準偏差、SE：標準誤差

a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。

b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。

c：LMS 推定値及び P 値は、MMRM を用いて算出した。治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、NS-065/NCNP-01 の登録時及び DNHS のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量とし、分散共分散構造には無構造を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて分母の自由度を推定した。

［5.3.5.1-1 Table 30 を引用］

5）　6MWT

NS-065/NCNP-01 群及び DNHS 群における、ベースライン及び 25 週時の 6MWT の記述統計量を表 2.7.6.1.4.2-9 に示す。

ベースライン時の 6 分間歩行距離の平均値は、NS-065/NCNP-01 の 40、80 mg/kg 群及び全体でそれぞれ 391.4 m、353.4 m 及び 372.4 m であった。ベースラインから 25 週時までの 6 分間歩行距離の変化量の平均値は、NS-065/NCNP-01 群では順に 15.6 m、44.0 m 及び 28.9 m であり、80 mg/kg 群及び全体では統計学的に有意な改善が認められた（80 mg/kg 群：P=0.0323、全体：P=0.0082、対

応のある t 検定）。40 及び 80 mg/kg 群の投与群間では、統計学的に有意な差は認められなかった。また、13 週時点でのベースラインからの変化量の平均値は順に 9.3m、18.7 m 及び 13.7 m であり、改善傾向は認められたものの、いずれの投与群においても統計学的に有意ではなかった（5.3.5.1-1 Table14.2.9）。

DNHS では、ベースライン時の 6 分間歩行距離の平均値は、エクソン 53 スキッピング群、非エクソン 53 スキッピング群及び全体でそれぞれ 428.4 m、403.2 m 及び 408.0 m であった。ベースラインから 25 週時までの 6 分間歩行距離の変化量の平均値は順に 70.7 m、-90.0 m 及び-65.3 m であった。

NS-065/NCNP-01 群と DNHS 全体を比較した結果、25 週時点の 6 分間歩行距離において、NS-065/NCNP-01 の全体で統計学的に有意な改善が認められた（P=0.0471、MMRM）。

表 2.7.6.1.4.2-9 6MWT（m）（mITT）

	NS-065/NCNP-01						DNHS					
	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)		エクソン 53 スキッピング (N=9)		非エクソン 53 スキッピング (N=56)		合計 (N=65)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン							n=4		n=17		n=21	
平均値(SD)	391.4 (33.27)	--	353.4 (106.32)	--	372.4 (78.59)	--	428.4 (63.50)	--	403.2 (184.51)	--	408.0 (167.16)	--
中央値	390.5	--	347.0	--	380.0	--	408.8	--	396.0	--	399.0	--
最小、最大	342,458	--	201,569	--	201,569	--	376, 520	--	75, 946	--	75, 946	--
Week25	n=8		n=7		n=15		n=2		n=11		n=13	
平均値(SD)	407.0 (38.24)	15.6 (26.40)	407.6 (120.07)	44.0 (41.98)	407.3 (83.12)	28.9 (36.31)	468.0 (127.28)	70.7 (97.16)	338.4 (137.17)	-90.0 (162.51)	358.3 (139.28)	-65.3 (162.60)
中央値	402.5	9.0	365.0	41.0	400.0	24.0	468.0	70.7	353.0	-32.0	360.0	-25.0
最小、最大	359,453	-11, 56	297,642	-10, 96	297,642	-11, 96	378, 558	2, 139	50, 534	-540, 54	50, 558	-540,139
95%CI	--	(-6.45, 37.70)	--	(5.17, 82.83)	--	(8.76, 48.98)	--	--	--	--	--	--
P 値 [a]	--	0.1381	--	0.0323	--	0.0082	--	--	--	--	--	--
95%CI(80 mg –40 mg)[b]	(-10.18, 66.93)				--	--	--	--	--	--	--	--
P 値 [b]	0.1358				--	--	--	--	--	--	--	--
MMRM：NS-065/NCNP-01 vs DNHS 合計 [c]												
LSM 変化量 (SE)	--	83.2069 (50.3605)	--	95.7632 (51.5742)		88.9907 (41.6939)	--	--	--	--	--	--
LSM 変化量 95%CI	--	(-23.4809, 189.8948)	--	(-13.8079, 205.3343)		(1.2646, 176.7167)	--	--	--	--	--	--
P 値	--	0.1178	--	0.0823		0.0471	--	--	--	--	--	--

CI：信頼区間、6MWD：6 分間歩行試験、LSM：最小二乗平均、MMRM：mixed model for repeated measures、SD：標準偏差、SE：標準誤差

a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。

b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。

c：LMS 推定値及び P 値は、MMRM を用いて算出した。治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、NS-065/NCNP-01 の登録時及び DNHS のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量とし、分散共分散構造には無構造を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて分母の自由度を推定した。

［5.3.5.1-1 Table 31 を引用］

6） TTCLIMB（速度）

NS-065/NCNP-01 群及び DNHS 群における、ベースライン及び 25 週時の TTCLIMB（速度）の記述統計量を表 2.7.6.1.4.2-10 に示す。

ベースライン時の TTCLIMB（速度）の平均値は、NS-065/NCNP-01 の 40、80 mg/kg 群及び全体でそれぞれ 0.27 task/秒、0.32 task/秒及び 0.30 task/秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTCLIMB（速度）の変化量の平均値は、NS-065/NCNP-01 群では順に 0.07 task/秒、-0.00 task/秒及び 0.03 task/秒であり、いずれの群においても統計学的に有意な改善は認められなかった。

DNHS では、ベースライン時の TTCLIMB（速度）の平均値は、エクソン 53 スキッピング群、非エクソン 53 スキッピング群及び全体でそれぞれ 0.30 task/秒、0.27 task/秒及び 0.28 task/秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTCLIMB（速度）の変化量の平均値は順に 0.17 task/秒、0.00 task/秒及び 0.01 task/秒であった。

NS-065/NCNP-01 群と DNHS 全体を比較した結果、25 週時点の TTCLIMB（速度）において、いずれの群においても統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.1.4.2-10 TTCLIMB 速度（tasks/秒）（mITT）

	NS-065/NCNP-01						DNHS					
	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)		エクソン 53 スキッピング (N=9)		非エクソン 53 スキッピング (N=56)		合計 (N=65)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン												
平均値(SD)	0.27 (0.081)	--	0.32 (0.081)	--	0.30 (0.082)	--	0.30 (0.082)	--	0.27 (0.105)	--	0.28 (0.112)	--
中央値	0.25	--	0.33	--	0.28	--	0.22	--	0.26	--	0.26	--
最小、最大	0.18, 0.46	--	0.20, 0.42	--	0.18, 0.46	--	0.17, 0.65	--	0.10, 0.51	--	0.10, 0.65	--
Week25							n=3		n=39		n=42	
平均値(SD)	0.34 (0.161)	0.07 (0.105)	0.32 (0.076)	-0.00 (0.054)	0.33 (0.122)	0.03 (0.088)	0.58 (0.292)	0.17 (0.167)	0.28 (0.131)	0.00 (0.072)	0.30 (0.162)	0.01 (0.090)
中央値	0.31	0.06	0.30	0.01	0.30	0.02	0.75	0.10	0.26	-0.01	0.26	-0.00
最小、最大	0.16, 0.59	-0.09, 0.25	0.20, 0.44	-0.11, 0.06	0.16, 0.59	-0.11, 0.25	0.24, 0.75	0.05, 0.36	0.11, 0.63	-0.15, 0.24	0.11, 0.75	-0.15, 0.36
95%CI	--	(-0.02, 0.15)	--	(-0.05, 0.04)	--	(-0.02, 0.08)	--	--	--	--	--	--
P 値 [a]	--	0.1146	--	0.8662	--	0.1715	--	--	--	--	--	--
95%CI(80 mg –40 mg)[b]	(-0.16, 0.02)				--	--	--	--	--	--	--	--
P 値 [b]	0.1149				--	--	--	--	--	--	--	--
MMRM：NS-065/NCNP-01 vs DNHS 合計 [c]												
LSM 変化量 (SE)	--	0.0607 (0.0318)	--	-0.0178 (0.0318)	--	0.0217 (0.0247)	--	--	--	--	--	--
LSM 変化量 95%CI	--	(-0.0029, 0.1244)	--	(-0.0815, 0.0460)	--	(-0.0278, 0.0711)	--	--	--	--	--	--
P 値	--	0.0611	--	0.5784	--	0.3841	--	--	--	--	--	--

CI：信頼区間、TTCLIMB：4 段階段昇り時間、LSM：最小二乗平均、MMRM：mixed model for repeated measures、SD：標準偏差、SE：標準誤差

疾患進行に伴う欠測は、初回来院時のみ 0 とし、それ以降は欠測とした。

a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。

b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。

c：LMS 推定値及び P 値は、MMRM を用いて算出した。治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、NS-065/NCNP-01 の登録時及び DNHS のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量とし、分散共分散構造には無構造を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて分母の自由度を推定した。

［5.3.5.1-1 Table 14.2.7.2v2、Table 14.2.13.2v2 を改変］

7） TTCLIMB（秒）

NS-065/NCNP-01 群及び DNHS 群における、ベースライン及び 25 週時の TTCLIMB（秒）の記述統計量を表 2.7.6.1.4.2-11 に示す。

ベースライン時の TTCLIMB（秒）の平均値は、NS-065/NCNP-01 の 40、80 mg/kg 群及び全体でそれぞれ 3.90 秒、3.33 秒及び 3.61 秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTCLIMB（秒）の変化量の平均値は、NS-065/NCNP-01 群では順に-0.34 秒、0.00 秒及び-0.17 秒であり、いずれの群においても統計学的に有意な改善は認められなかった。

DNHS では、ベースライン時の TTCLIMB（秒）の平均値は、エクソン 53 スキッピング群、非エクソン 53 スキッピング群及び全体でそれぞれ 4.05 秒、4.34 秒及び 4.30 秒であった。ベースラインから 25 週時までの TTCLIMB（秒）の変化量の平均値は順に-0.85 秒、0.23 秒及び 0.15 秒であった。

NS-065/NCNP-01 群と DNHS 全体を比較した結果、25 週時点の TTCLIMB（秒）において、いずれの群においても統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.1.4.2-11 TTCLIMB（秒）（mITT）

	NS-065/NCNP-01						DNHS					
	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)		エクソン 53 スキッピング (N=9)		非エクソン 53 スキッピング (N=56)		合計 (N=65)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン												
平均値(SD)	3.90 (0.934)	--	3.33 (0.942)	--	3.61 (0.954)	--	4.05 (1.516)	--	4.34 (1.924)	--	4.30 (1.865)	--
中央値	4.05	--	3.05	--	3.60	--	4.48	--	3.83	--	3.85	--
最小、最大	2.20, 5.50	--	2.40, 4.90	--	2.20, 5.50	--	1.53, 6.00	--	1.97, 9.94	--	1.53, 9.94	--
Week25							n=3		n=39		n=42	
平均値(SD)	3.56 (1.582)	-0.34 (1.140)	3.33 (0.850)	0.00 (0.600)	3.44 (1.233)	-0.17 (0.897)	2.26 (1.596)	-0.85 (0.571)	4.37 (1.955)	0.23 (1.293)	4.22 (1.992)	0.15 (1.282)
中央値	3.35	-0.45	3.30	-0.05	3.30	-0.25	1.34	-1.10	3.81	0.13	3.80	0.03
最小、最大	1.70, 6.10	-1.50, 2.10	2.30, 5.00	-1.00, 1.10	1.70, 6.10	-1.50, 2.10	1.33, 4.10	-1.26, -0.20	1.60, 9.13	-2.73, 4.13	1.33, 9.13	-2.73, 4.13
95%CI	--	(-1.29, 0.62)	--	(-0.50, 0.50)	--	(-0.65, 0.31)	--	--	--	--	--	--
P 値 [a]	--	0.4301	--	1.000	--	0.4635	--	--	--	--	--	--
95%CI(80 mg –40 mg)[b]	(-0.64, 1.31)				--	--	--	--	--	--	--	--
P 値 [b]	0.4710				--	--	--	--	--	--	--	--
MMRM：NS-065/NCNP-01 vs DNHS 合計 [c]												
LSM 変化量 (SE)	--	-0.6187 (0.4316)	--	-0.3057 (0.4347)	--	-0.4645 0.3281)	--	--	--	--	--	--
LSM 変化量 95%CI	--	(-1.4834, 0.2459)	--	(-1.1765, 0.5650)	--	-1.1215 (0.1925)	--	--	--	--	--	--
P 値	--	0.1573	--	0.4847	--	0.1623	--	--	--	--	--	--

CI：信頼区間、TTCLIMB：4 段階段昇り時間、LSM：最小二乗平均、MMRM：mixed model for repeated measures、SD：標準偏差、SE：標準誤差
a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。
b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。
c：LMS 推定値及び P 値は、MMRM を用いて算出した。治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、NS-065/NCNP-01 の登録時及び DNHS のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量とし、分散共分散構造には無構造を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて分母の自由度を推定した。

［5.3.5.1-1 Table 33 を引用］

8） NSAA

NS-065/NCNP-01 群及び DNHS 群における、ベースライン及び 25 週時の NSAA 総スコアの記述統計量を表 2.7.6.1.4.2-12 に示す。

ベースライン時の NSAA の平均値は、NS-065/NCNP-01 の 40、80 mg/kg 群及び全体でそれぞれ 24.8、23.8 及び 24.3 であった。ベースラインから 25 週時までの NSAA の変化量の平均値は、NS-065/NCNP-01 群では順に 0.5、1.1 及び 0.8 であり、いずれも統計学的に有意な改善は認められず、用量群間の差もなかった。

DNHS では、ベースライン時の NSAA の平均値は、エクソン 53 スキッピング群、非エクソン 53 スキッピング群及び全体でそれぞれ 28.0、25.2 及び 25.7 であった。ベースラインから 25 週時までの NSAA の変化量の平均値は順に 1.5、-1.6 及び-1.1 であった。

NS-065/NCNP-01 群と DNHS 全体を比較した結果、25 週時点の NSAA において、いずれの群においても統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.1.4.2-12 NSAA 総スコア（mITT）

	NS-065/NCNP-01						DNHS					
	グループ B 40 mg/kg (N=8)		グループ B 80 mg/kg (N=8)		合計 (N=16)		エクソン 53 スキッピング (N=9)		非エクソン 53 スキッピング (N=56)		合計 (N=65)	
	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化	測定値	変化
ベースライン								n=4		n=18		n=22
平均値(SD)	24.8 (5.92)	--	23.8 (5.09)	--	24.3 (5.36)	--	28.0 (6.68)	--	25.2 (5.11)	--	25.7 (5.37)	--
中央値	25.5	--	24.5	--	24.5	--	29.0	--	26.0	--	26.0	--
最小、最大	16, 32	--	18, 32	--	16, 32	--	20, 34	--	13, 33	--	13, 34	--
Week25							n=2	n=2	n=13	n=12	n=15	n=14
平均値(SD)	25.3 (6.16)	0.5 (3.07)	24.9 (4.52)	1.1 (2.80)	25.1 (5.22)	0.8 (2.86)	28.5 (3.54)	1.5 (6.36)	23.5 (7.56)	-1.6 (4.06)	24.2 (7.27)	-1.1 (4.28)
中央値	26.0	0.5	24.5	1.0	24.5	0.5	28.5	1.5	25.0	-2.0	26.0	-2.0
最小、最大	16, 32	-4, 6	17, 31	-3, 5	16, 32	-4, 6	26, 31	-3, 6	9, 33	-8, 5	9, 33	-8, 6
95%CI	--	(-2.07, 3.07)	--	(-1.22, 3.47)	--	(-0.71, 2.33)	--	--	--	--	--	--
P 値 [a]	--	0.6591	--	0.2932	--	0.2732	--	--	--	--	--	--
95%CI(80 mg –40 mg)[b]	(-2.53, 3.78)				--	--	--	--	--	--	--	--
P 値 [b]	0.6770				--	--	--	--	--	--	--	--
MMRM：NS-065/NCNP-01 vs DNHS 合計 [c]												
LSM 変化量 (SE)	--	1.7901 (1.6420)	--	2.2742 (1.6395)	--	2.1216 (1.3457)	--	--	--	--	--	--
LSM 変化量 95%CI	--	(-1.5686, 5.1488)	--	(-1.0806, 5.6290)	--	(-0.6246, 4.8678)	--	--	--	--	--	--
P 値	--	0.2846	--	0.1761	--	0.1252	--	--	--	--	--	--

CI：信頼区間、NSAA：ノース・スター歩行能力評価、LSM：最小二乗平均、MMRM：mixed model for repeated measures、SD：標準偏差、SE：標準誤差

両側スコアの最高値を示した。

a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。

b：80 mg/kg 群と 40 mg/kg 群各々のベースラインからの変化が異なるかどうかを検討するため、対応のない t 検定を用いた。

c：LMS 推定値及び P 値は、MMRM を用いて算出した。治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、NS-065/NCNP-01 の登録時及び DNHS のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量とし、分散共分散構造には無構造を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて分母の自由度を推定した。

［5.3.5.1-1 Table 34 を引用］

9） 被験者ごとのジストロフィン発現と時間機能検査

被験者ごとのジストロフィン発現と時間機能検査の結果を表 2.7.6.1.4.2-13 に示す。

表 2.7.6.1.4.2-13　被験者ごとのジストロフィン発現と時間機能検査

被験者識別番号	用量 (mg/kg)	ウェスタンブロットによるジストロフィン発現(%)						Week25 の時間機能検査のベースラインからの変化							
		投与前		Week25		変化									
		M	AA	M	AA	M	AA	TTRW (m/秒)	TTRW (秒)	TTSTAND (rise/秒)	TTSTAND (秒)	6MWT (m)	TTCLIMB (task/秒)	TTCLIMB (秒)	NSAA
[redacted]	40	0.19	0.62	8.32	4.55	8.13	3.94	0.02	-0.10	0.04	-1.40	27.00	0.01	-0.40	6
	40	0.25	0.20	10.28	10.39	10.03	10.19	0.59	-1.80	0.13	-1.20	-8.00	0.10	-1.00	3
	40	0.32	0.00	5.04	8.81	4.72	8.81	0.40	-0.80	0.04	-0.50	56.00	0.13	-0.50	-1
	40	0.09	0.05	4.31	4.40	4.22	4.35	-0.32	1.50	-0.10	2.90	-7.00	-0.09	2.10	-4
	40	0.19	0.05	5.25	4.63	5.06	4.58	0.42	-2.60	0.02	-0.30	50.00	0.02	-0.40	1
	40	0.27	0.00	4.46	4.19	4.19	4.19	0.34	-0.90	-0.04	0.70	3.00	0.11	-1.30	0
	40	0.28	0.00	4.68	3.87	4.41	3.87	0.23	-0.40	0.17	-0.90	15.00	0.25	-1.50	1
	40	0.41	0.31	3.18	1.98	2.76	1.67	0.03	-0.10	-0.07	1.10	-11.00	-0.02	0.30	-2
[redacted]	80	0.46	0.37	1.14	0.68	0.69	0.32	0.04	-0.10	-0.10	0.80	73.00	0.02	-0.10	-1
	80	0.40	0.19	3.97	3.17	3.57	2.98	0.13	-0.30	0.05	-0.50	24.00	0.03	-0.30	2
	80	0.46	0.37	2.97	2.17	2.51	1.81	0.41	-0.70	-0.01	0.10	85.00	-0.06	0.40	-3
	80	0.09	0.01	10.40	7.99	10.31	7.97	-0.04	0.20	-0.00	0.10	-1.00	-0.00	0.10	-1
	80	0.51	0.19	14.42	5.84	13.91	5.65	0.61	-2.80	0.06	-1.20	—	0.06	-1.00	3
	80	2.61	2.06	7.40	4.40	4.79	2.34	0.42	-0.80	0.08	-1.00	41.00	0.03	-0.20	4
	80	0.43	0.19	3.06	1.69	2.63	1.50	0.25	-0.50	0.03	-0.40	-10.00	-0.11	1.10	0
	80	0.09	0.02	4.07	3.52	3.98	3.51	0.12	-0.30	0.08	-1.40	96.00	0.00	0.00	5

AA：α-アクチニン、M：ミオシン重鎖、TTRW：10 m 歩行/走行時間、TTSTAND：立ち上がり時間、6MWD：6 分間歩行試験、TTCLIMB：4 段階段昇り時間、NSAA：ノース・スター歩行能力評価

ウェスタンブロットに関して、測定値が定量下限である1%未満の場合は参考値とし、集計は参考値を含めて行った。

［5.3.5.1-1 Table 36 を引用］

（3） 定量的筋力検査（QMT）

25 週時におけるベースラインからの QMT 変化の記述統計量を表 2.7.6.1.4.2-14 に示す。

NS-065/NCNP-01 群及び DNHS 群いずれも、ベースラインから 25 週時までの変化量は統計学的に有意ではなかった。また、NS-065/NCNP-01 群と DNHS 群を比較した結果、優位側膝関節屈曲において NS-065/NCNP-01 の全体で統計学的に有意な改善が認められた（P=0.0414、MMRM）。

表 2.7.6.1.4.2-14 25 週時におけるベースラインからの QMT 変化（mITT）

	変化 平均値 (pounds)	95%CI	変化 P 値 [a]	LSM NS-065/NCNP-01 vs DNHS 合計	LSM 変化量 (SE)	LSM 変化量 95%CI	P 値 [b]
握力							
40 mg/kg	-0.2029	(-2.70,2.29)	0.8529	-0.1610 vs 0.2695	-0.4304(1.1286)	(-2.7005,1.8397)	0.7046
80 mg/kg	-0.8513	(-2.80,1.10)	0.3127	-0.7461 vs 0.2695	-1.0156(1.2627)	(-3.5509,1.5198)	0.4250
合計	-0.4808	(-1.92,0.96)	0.4839	-0.4494 vs 0.2660	-0.7154(0.8923)	(-2.5077,1.0769)	0.4265
優位側握力							
40 mg/kg	-0.4173	(-2.48,1.64)	0.6468	-0.3530 vs 0.1783	-0.5312(1.1243)	(-2.7912,1.7288)	0.6387
80 mg/kg	-1.0867	(-2.93,0.76)	0.1907	-1.3713 vs 0.1783	-1.5496(1.2764)	(-4.1132,1.0141)	0.2304
合計	-0.7041	(-1.94,0.53)	0.2402	-0.8197 vs 0.1788	-0.9985(0.8989)	(-2.8040,0.8069)	0.2719
非優位側握力							
40 mg/kg	-0.2280	(-3.06,2.61)	0.8546	-0.2008 vs 0.5936	-0.7944(1.1641)	(-3.1537,1.5650)	0.4993
80 mg/kg	-0.1780	(-2.56,2.21)	0.8555	-0.0454 vs 0.5936	-0.6390(1.2942)	(-3.2542,1.9761)	0.6242
合計	-0.2066	(-1.86,1.45)	0.7913	-0.1235vs 0.5955	-0.7190(0.9374)	(-2.6145,1.1764)	0.4476
肘関節屈曲							
40 mg/kg	0.3190	(-1.35,1.99)	0.6654	0.3329 vs 0.1634	0.1695(0.8064)	(-1.4527,1.7917)	0.8344
80 mg/kg	-0.7110	(-2.41,0.98)	0.3302	-0.9868 vs 0.1634	-1.1501(0.9002)	(-2.9582,0.6580)	0.2073
合計	-0.1224	(-1.19,0.95)	0.8086	-0.2297 vs 0.1645	-0.3942(0.6487)	(-1.6975,0.9092)	0.5462
優位側肘関節屈曲							
40 mg/kg	0.5111	(-1.64,2.67)	0.5925	0.4607 vs 0.2006	0.2601(0.8819)	(-1.5132,2.0333)	0.7693
80 mg/kg	-0.4468	(-2.01,1.12)	0.4960	-0.6062 vs 0.2006	-0.8068(0.9775)	(-2.7693,1.1556)	0.4130
合計	0.1006	(-1.15,1.35)	0.8645	0.0086 vs 0.2019	-0.1933(0.7047)	(-1.6084,1.2219)	0.7850
非優位側肘関節屈曲							
40 mg/kg	0.2067	(-2.06,2.48)	0.8356	0.1877 vs -0.1855	0.3732(0.7458)	(-1.1415,1.8880)	0.6199
80 mg/kg	-0.3732	(-3.48,2.73)	0.7555	-0.9452 vs -0.1855	-0.7598(0.8866)	(-2.5552,1.0357)	0.3969
合計	-0.0163	(-1.55,1.52)	0.9819	-0.2522 vs -0.1847	-0.0674(0.6172)	(-1.3182,1.1834)	0.9136
肘関節伸展							
40 mg/kg	0.6777	(-1.54,2.89)	0.4929	0.5255 vs 0.2424	0.2831(0.8582)	(-1.4428,2.0089)	0.7430
80 mg/kg	0.6895	(-0.37,1.75)	0.1553	0.3286 vs 0.2424	0.0862(0.9597)	(-1.8414,2.0138)	0.9288
合計	0.6828	(-0.50,1.86)	0.2332	0.4499 vs 0.2425	0.2074(0.6833)	(-1.1652,1.5800)	0.7627
優位側肘関節伸展							
40 mg/kg	0.7046	(-1.62,3.03)	0.4971	0.6094vs 0.4526	0.1569(0.9638)	(-1.7820,2.0957)	0.8714
80 mg/kg	0.6502	(-0.20,1.50)	0.1074	0.2040 vs 0.4526	-0.2486(1.0834)	(-2.4253,1.9281)	0.8195
合計	0.6813	(-0.53,1.90)	0.2471	0.4477 vs 0.4525	-0.0048(0.7691)	(-1.5501,1.5405)	0.9951
非優位側肘関節伸展							
40 mg/kg	0.0001	(-1.96,1.96)	0.9999	-0.1433 vs-0.2961	0.1528(0.6607)	(-1.1852,1.4907)	0.8184
80 mg/kg	0.5168	(-1.00,2.03)	0.4211	0.2173 vs-0.2961	0.5133(0.7453)	(-0.9922,2.0188)	0.4949
合計	0.2216	(-0.91,1.35)	0.6791	0.0067 vs -0.2948	0.3015(0.5400)	(-0.7895,1.3926)	0.5797
膝関節屈曲							
40 mg/kg	-1.2209	(-4.04,1.60)	0.3402	-1.7266 vs -0.0389	-1.6877(1.2846)	(-4.2688,0.8934)	0.1950
80 mg/kg	-0.0283	(-3.63,3.57)	0.9847	-1.3343 vs -0.0389	-1.2954(1.4008)	(-4.1050,1.5142)	0.3593
合計	-0.7098	(-2.63,1.21)	0.4384	-1.5111 vs-0.0430	-1.4681(1.0120)	(-3.4981,0.5620)	0.1528

表 2.7.6.1.4.2-14 25 週時におけるベースラインからの QMT 変化（mITT）（続き）

	変化 平均値 (pounds)	95%CI	変化 P 値 [a]	LSM NS-065/NCNP-01 vs DNHS 合計	LSM 変化量 (SE)	LSM 変化量 95%CI	P 値 [b]
優位側膝関節屈曲							
40 mg/kg	-1.8985	(-5.26,1.46)	0.2232	-2.5212 vs -0.1378	-2.3834(1.3670)	(-5.1312,0.3643)	0.0876
80 mg/kg	-0.7175	(-4.54,3.11)	0.6501	-2.4799 vs-0.1378	-2.3421(1.5204)	(-5.3917,0.7076)	0.1294
合計	-1.3924	(-3.57,0.78)	0.1897	-2.4149 vs-0.1358	-2.2791(1.0901)	(-4.4660,-0.0923)	0.0414
非優位側膝屈曲							
40 mg/kg	-1.7373	(-4.33,0.86)	0.1577	-2.2180 vs 0.0363	-2.2543(1.2411)	(-4.7666,0.2580)	0.0772
80 mg/kg	0.6377	(-1.50,2.77)	0.4776	-0.8059 vs 0.0363	-0.8422(1.3770)	(-3.6211,1.9367)	0.5441
合計	-0.7194	(-2.38,0.94)	0.3665	-1.5734 vs 0.0380	-1.6115(1.0172)	(-3.6649,0.4419)	0.1207
膝関節伸筋							
40 mg/kg	-2.2261	(-6.26,1.80)	0.2329	-1.8268 vs 0.4722	-2.2990(1.9061)	(-6.1399,1.5418)	0.2342
80 mg/kg	1.5798	(-1.92,5.08)	0.2981	1.4340 vs 0.4722	0.9618(2.0179)	(-3.0919,5.0155)	0.6357
合計	-0.5950	(-3.22,2.03)	0.6320	-0.3426 vs 0.4652	-0.8077(1.4936)	(-3.8120,2.1965)	0.5912
優位側膝関節伸筋							
40 mg/kg	-2.1524	(-5.99,1.68)	0.2260	-1.8925 vs 0.7813	-2.6738(1.7155)	(-6.1287,0.7811)	0.1261
80 mg/kg	2.0867	(-1.03,5.20)	0.1457	1.9819 vs 0.7813	1.2007(1.8442)	(-2.5021,4.9034)	0.5180
合計	-0.3356	(-2.88,2.21)	0.7803	-0.2039 vs 0.7705	-0.9743(1.3667)	(-3.7216,1.7729)	0.4793
非優位側膝関節伸筋							
40 mg/kg	-0.5994	(-4.26,3.06)	0.7103	-0.4749 vs-0.5213	0.0464(1.9640)	(-3.9317,4.0244)	0.9813
80 mg/kg	1.3308	(-3.33,6.00)	0.4962	0.3562 vs -0.5213	0.8775(2.2014)	(-3.5731,5.3281)	0.6923
合計	0.2279	(-2.28,2.74)	0.8476	-0.1159 vs -0.5218	0.4059(1.5860)	(-2.8010,3.6128)	0.7994

LSM：最小二乗平均、SE：標準誤差、CI：信頼区間、QMT：定量的筋力検査
グループ B の 40 mg/kg 群（8 例）、80 mg/kg（6 例）を対象とした。
a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。
b：LMS 推定値及び P 値は、MMRM を用いて算出した。治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、NS-065/NCNP-01 の登録時及び DNHS のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量とし、分散共分散構造には無構造を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて分母の自由度を推定した。

［5.3.5.1-1 Table 38 を引用］

2.7.6.1.4.3 サブグループ解析

ジストロフィン測定（ウェスタンブロット、免疫蛍光染色、RT-PCR 及び MS）及び時間機能検査（TTRW、TTCLIMB、TTSTAND 及び NSAA）について、施設、年齢（中央値）、エクソン欠失部位（エクソン 45-52、47-52、48-52、49-52 及び 50-52 欠失）及び $AUC_{0\text{-last}}$（3 分割）別のサブグループ解析を実施した（表 2.7.6.1.4.3-1）。

エクソン欠失部位別の解析において、エクソン 45-52 が欠失した被験者（N=7）でジストロフィンタンパクの増加が少なかった。それ以外のサブグループ解析では臨床的に顕著な差はみられなかった。

表 2.7.6.1.4.3-1 5.3.5.1-1 における有効性サブグループ解析結果の添付先

評価項目	施設別	年齢（中央値）別	エクソン欠失部位別	$AUC_{0\text{-}last}$ 別
ウェスタンブロット	14.2.2.1	14.2.2.2	14.2.2.3	14.2.2.4
免疫蛍光染色	14.2.5.1	14.2.5.2	14.2.5.3	14.2.5.4
MS	14.2.3.1	14.2.3.2	14.2.3.3	14.2.3.4
RT-PCR	14.2.4.1	14.2.4.2	14.2.4.3	14.2.4.4
TTRW	14.2.8.1.1	14.2.8.1.2	14.2.8.1.3	14.2.8.1.4
TTRW 速度	14.2.8.2.1	14.2.8.2.2	14.2.8.2.3	14.2.8.2.4
TTSTAND	14.2.6.1.1	14.2.6.1.2	14.2.6.1.3	14.2.6.1.4
TTSTAND 速度	14.2.6.2.1	14.2.6.2.2	14.2.6.2.3	14.2.6.2.4
TTCLIMB	14.2.7.1.1	14.2.7.1.2	14.2.7.1.3	14.2.7.1.4
TTCLIMB 速度	14.2.7.2.1	14.2.7.2.2	14.2.7.2.3	14.2.7.2.4
NSAA	14.2.11.1.1	14.2.11.1.2	14.2.11.1.3	14.2.11.1.4

［5.3.5.1-1 Table 39 を引用］

2.7.6.1.5 薬物動態

（1） 血漿中濃度及び薬物動態

初回投与時（Day 1）及び最終投与時（Week 24）の血漿中 NS-065/NCNP-01 濃度の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.5-1、用量別推移を図 2.7.6.1.5-1 に示す。

NS-065/NCNP-01 の C_{max} 及び AUC は、用量依存的に増加した。投与 24 週時における NS-065/NCNP-01 40 mg/kg 及び 80 mg/kg の t_{max}（中央値）は 1.00 時間及び 0.73 時間、$t_{1/2}$（平均値）は各々2.153 時間及び 2.528 時間であり、用量間で大きな差は認められなかった。$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の平均変動係数は 30%未満であった。

表 2.7.6.1.5-1 NS-065/NCNP-01 を反復静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	初回投与時（Day 1）		最終投与時（24 週）	
パラメータ	40 mg/kg (N=8) 平均値(SD)	80 mg/kg (N=8) 平均値(SD)	40 mg/kg (N=8) 平均値(SD)	80 mg/kg (N=8) 平均値(SD)
n	6	5	8	8
C_{max} (ng/mL)	105183 (9608.4)	238800 (36995.9)	121750 (7005.1)	227500 (35785.1)
t_{max} (hr)[a]	0.75 (0.50, 1.00)	1.00 (0.42, 1.08)	1.00 (0.50, 1.25)	0.73 (0.50, 1.00)
C_{last} (ng/mL)	228.25 (226.180)	214.28 (355.005)	241.65 (307.507)	46.45 (24.453)
t_{last} (hr)	16.533 (8.252)	20.920 (6.664)	18.288 (7.692)	24.038 (0.250)
$t_{1/2}$ (hr)	1.888 (0.728)	2.210 (0.496)	2.153 (0.729)	2.528 (0.202)
λ_z (/hr)	0.418 (0.157)	0.332 (0.105)	0.365 (0.145)	0.276 (0.022)
CL_{tot} (mL/hr/kg)	234.333 (41.438)	195.400 (50.133)	204.500 (22.564)	217.250 (48.008)
Vd_{ss} (mL/kg)	296.500 (17.908)	283.400 (41.872)	257.500 (33.389)	301.375 (43.454)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (hr·ng/mL)	176000 (29913.2)	437200 (134287.8)	198250 (20617.3)	387375 (105807.0)
$AUC_{0\text{-}last}$(hr·ng/mL)-	174500 (31418.1)	435800 (135700.8)	197125 (20427.1)	387375 (105807.0)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr·ng/mL)	175333 (31181.2)	436400 (135252.7)	197625 (20521.3)	387375 (105807.0)

グループ B を対象とした。

a：t_{max} は、中央値（最小値、最大値）を記載した。

［5.3.5.1-1 Table40 を引用］

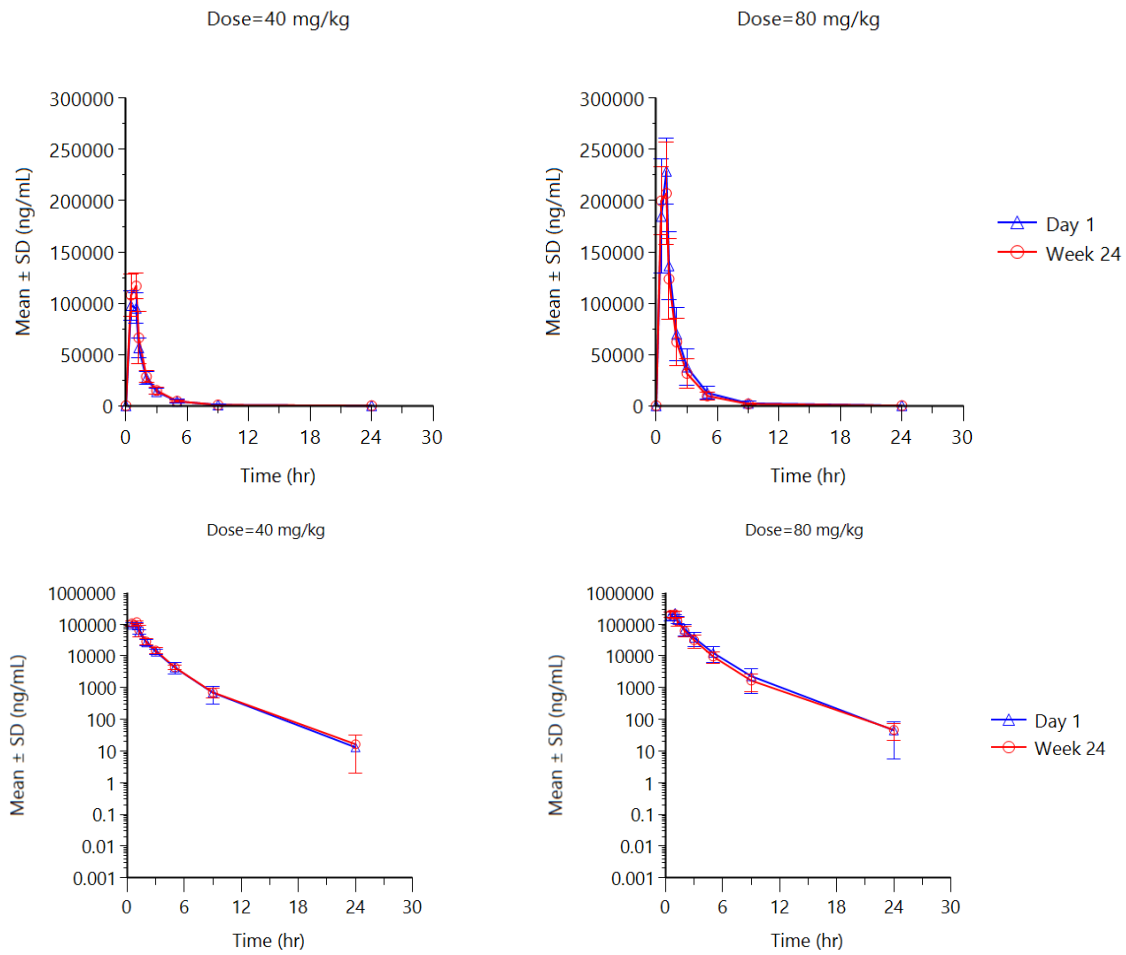


図 2.7.6.1.5-1 NS-065/NCNP-01 40 及び 80 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与した際の血漿中濃度の推移（初回投与時：Day1、最終投与時：Week 24）

上図：線形目盛、下図：片対数目盛
Mean± SD

［5.3.5.1-1 Figure 7 を引用］

（2） PK/PD 解析

25 週時のウェスタンブロット（ミオシン重鎖及び α-アクチニンによる標準化）、免疫蛍光染色（ジストロフィン、ラミニン α2 及び α-サルコグリカンを染色）、LC-MS/MS によるジストロフィン及びエクソン 53 スキッピング効率（モル濃度比及び質量濃度比）のベースラインからの変化量と 24 週投与時の血漿中濃度（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）の関係を検討した。その結果、免疫蛍光染色（ジストロフィンを染色）及び LC-MS/MS によるジストロフィン、エクソン 53 スキッピング効率（モル濃度比及び質量濃度比）のベースラインからの変化量と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は高い相関を示したが、ウェスタンブロット（ミオシン重鎖及び α-アクチニンによる標準化）及び免疫蛍光染色（ラミニン α2 及び α-サルコグリカンを染色）によるジストロフィンのベースラインからの変化量と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の相関は低かった（2.7.2.3.4 参照）。

（3） 尿中 NS-065/NCNP-01 濃度と PK

NS-065/NCNP-01 を静脈内投与した後 24 時間までの尿中排泄率（平均値±標準偏差）は、初回投与後で 40 mg/kg 群 72.5±28.2%、80 mg/kg 群 75.4±36.6%、最終投与後（Week 24）で 40 mg/kg 群 65.7±28.3%、80 mg/kg 群 71.1±24.3%であった（5.3.5.1-1 Table14.5.3a）。また、腎クリアランス（平均値±標準偏差）は、初回投与後で 40 mg/kg 群 3953±1730 mL/hr、80 mg/kg 群 3044±1575 mL/hr であった。最終投与後（Week 24）で 40 mg/kg 群 3283±1605 mL/hr、80 mg/kg 群 3385±1495 mL/hr であり、両用量で類似していた（5.3.5.1-1 Table14.5.3a）。

2.7.6.1.6 安全性

2.7.6.1.6.1 曝露

全ての被験者は治験薬を 24 回投与された（表 2.7.6.1.6.1-1）。総曝露量の平均値は 31413.75 mg であった。有害事象のために、用量を変更した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.1.6.1-1 曝露（安全性解析対象集団）

	グループ A			グループ B		合計 (N=16)
	プラセボ (N=5)	40 mg/kg (N=6)	80 mg/kg (N=5)	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	
総投与回数						
平均値 (SD)	4.0 (0.00)	4.0 (0.00)	4.0 (0.00)	20.0 (0.00)	20.0 (0.00)	24.0 (0.00)
中央値	4.0	4.0	4.0	20.0	20.0	24.0
最小、最大	4, 4	4, 4	4, 4	20, 20	20, 20	24, 24
未投与回数	0	0	0	0	0	0
総曝露量 (mg)						
平均値 (SD)	0	3749.17 (854.451)	7138.00 (2553.520)	19412.19 (3633.272)	36142.19 (10363.075)	31413.75 (13184.370)
中央値	--	3790.00	6687.50	19695.00	34207.50	29127.50
最小、最大	--	2390.0,4780.0	4975.0,11330.0	12107.5,23655.0	24845.0,58447.5	14497.5,69777.5

SD：標準偏差

［5.3.5.1-1 Table 41 を引用］

2.7.6.1.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.6.1.6.2-1 に示す。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、全体で 93.8%（15/16 例）認められた。グループ A では 40 mg/kg 群で 66.7%（4/6 例）、80 mg/kg 群で 80.0%（4/5 例）、プラセボ群で 60.0%（3/5 例）、グループ B では 40 mg/kg 群で 62.5%（5/8 例）、80 mg/kg 群で 87.5%（7/8 例）であった。

治験薬との因果関係のある TEAE、Grade3 以上、死亡、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.1.6.2-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	グループ A[a]			グループ B[a]		合計[a] (N=16)
	プラセボ (N=5)	40 mg/kg (N=6)	80 mg/kg (N=5)	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	
TEAE 発現例数（%）	3 (60.0)	4 (66.7)	4 (80.0)	5 (62.5)	7 (87.5)	15 (93.8)
治験薬と関連のある TEAE 発現例数（%）	0	0	0	0	0	0
Grade3 以上[b] の TEAE 発現例数（%）	0	0	0	0	0	0
中止に至った TEAE 発現例数（%）	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE 発現例数（%）	0	0	0	0	0	0
死亡例数（%）	0	0	0	0	0	0

n (%)、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
注：試験期間中に同一被験者に複数の事象が報告された場合は、1 例としてカウントした。
因果関係は、Not Related（関連なし）、Unlikely（関連ないらしい）、Possible（関連あるかもしれない）、Probable（おそらく関連あり）、Definite（関連あり）の 5 段階で評価し、Not Related 及び Unlikely 以外を治験薬との因果関係のある TEAE とした。
a：グループ A は Period 1、グループ B は Period 2、合計は試験全体（プラセボ群を含む）の被験者数及び割合を要約した。Week 5 来院の投与より前に発現した事象をグループ A 解析の対象とし、Week 5 来院の投与以降に発現した事象をグループ B 解析の対象とした。
b：CTCAE（有害事象共通用語基準）ver.4.03 による Grade

［5.3.5.1-1 Table 42 を改変］

（2）　有害事象の表示及び分析

有害事象の一覧を表 2.7.6.1.6.2-2 に示す。

全体で TEAE は 93.8%（15/16 例）認められ、治験薬との因果関係のある TEAE は認められなかった。

グループ A の TEAE 発現率は、40 mg/kg 群で 66.7%（4/6 例）、80 mg/kg 群で 80.0%（4/5 例）、プラセボ群で 60.0%（3/5 例）であり、各群共に 2 例以上発現した事象（PT）は認められなかった。グループ B の TEAE 発現率は、40 mg/kg 群で 62.5%（5/8 例）、80 mg/kg 群で 87.5%（7/8 例）であり、各群共にグループ A の発現率と同様であった。

全体で 2 例以上認められた TEAE は、咳嗽 31.3%（グループ A の 80 mg/kg 群：1 例、グループ B の 40 及び 80 mg/kg 群：各 2 例）、上咽頭炎 25.0%（グループ A のプラセボ及び 80 mg/kg 群：各 1 例、グループ B の 80 mg/kg 群：4 例）、鼻閉 12.5%（グループ A の 40 mg/kg 群：1 例、グループ B の 40 mg/kg 群：1 例）、挫傷 12.5%（グループ A の 80 mg/kg 群：1 例、グループ B の 80 mg/kg 群：1 例）、下痢 12.5%（グループ B の 40 及び 80 mg/kg 群：各 1 例）、嘔吐 12.5%（グループ B の 80 mg/kg 群：2 例）、関節痛 12.5%（グループ A のプラセボ及び 80 mg/kg 群：各 1 例）であった。

程度別では、CTCAE（ver.4.03）の Grade3 以上の事象は認められず、Grade1 が 75.0%（12/16 例）、Grade2 が 18.8%（3/16 例）と大半が Grade1 の事象であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5）。Grade2 の事象はいずれもグループ B の 80 mg/kg 群で発現し、嘔吐、レンサ球菌性咽頭炎、血中クレアチニン増加・血中カリウム増加・血中尿素増加が各 1 例であった。

ほとんどの事象は回復したが［81.3%（13/16 例）］、2 例のみ転帰が未回復であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.8）。未回復の事象は、転倒（グループ A のプラセボ群）及び咳嗽（グループ A の 80 mg/kg 群）であり、いずれも Grade1 であった。

表 2.7.6.1.6.2-2 TEAE の要約（安全性解析対象集団）

SOC/PT	グループ A[a] プラセボ (N=5)	グループ A[a] 40 mg/kg (N=6)	グループ A[a] 80 mg/kg (N=5)	グループ B[a] 40 mg/kg (N=8)	グループ B[a] 80 mg/kg (N=8)	合計[a] (N=16)
TEAE 発現例数（%）	3 (60.0)	4 (66.7)	4 (80.0)	5 (62.5)	7 (87.5)	15 (93.8)
感染症および寄生虫症	1 (20.0)	0	1 (20.0)	1 (12.5)	5 (62.5)	6 (37.5)
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
上咽頭炎	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	4 (50.0)	4 (25.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
上気道感染	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7)	2 (40.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	7 (43.8)
咳嗽	0	0	1 (20.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (31.3)
鼻閉	0	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	2 (12.5)
気道うっ血	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)	0	1 (12.5)	3 (37.5)	5 (31.3)
顔面痛	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
注入部位不快感	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
注射部位疼痛	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (6.3)
注射部位反応	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
発熱	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
口渇	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (25.0)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
節足動物刺傷	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
挫傷	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	2 (12.5)
関節損傷	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
転倒	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (6.3)
胃腸障害	0	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (18.8)
下痢	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
嘔吐	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (12.5)
悪心	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (25.0)
関節痛	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	2 (12.5)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
筋肉痛	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
四肢痛	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
神経系障害	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (6.3)
頭痛	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (6.3)
血管障害	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
末梢動脈閉塞	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
精神障害	1 (20.0)	2 (33.3)	0	0	0	3 (18.8)
異常行動	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (6.3)
不安	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (6.3)
注意欠陥多動性障害	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0	0	2 (12.5)
接触皮膚炎	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (6.3)
発疹	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (6.3)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
耳漏	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
免疫系障害	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (6.3)
薬物過敏症	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (6.3)
臨床検査	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)

事象名 MedDRA/J ver 20.1、n (%)、TEAE：試験治療下で発現した有害事象、SOC：器官別大分類、PT：基本語
注：各カテゴリーにおいて、試験期間中に同一被験者に繰り返し発現した事象については、1 例として取扱った。
a：グループ A は Period 1、グループ B は Period 2、合計は試験全体（プラセボ群を含む）の被験者数及び割合を要約した。Week 5 来院の投与より前に発現した事象をグループ A 解析の対象とし、Week 5 来院の投与以降に発現した事象をグループ B 解析の対象とした。

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2、5.3.5.3-2 表 2-5 を改変］

2.7.6.1.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

試験期間中に死亡した被験者、重篤な有害事象、治験薬の投与中止、減量及び中断に至った TEAE は認められなかった。

2.7.6.1.6.4 臨床検査値

血液学的検査値の 25 週時点におけるベースラインからの変化量の平均値は比較的小さく、いずれも臨床上問題となる異常とは考えられなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.1、Table 14.3.3.3）。

被験者（[redacted]、80 mg/kg 群）1 例において、85 日目に TEAE として血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、血中尿素増加が認められた。これらの事象は中等度であり、処置なしで 9 日目に回復し、治験薬とは関連ないと判断された（5.3.5.1-1 16.2.7.1）。それ以外に血液学的検査に関連する TEAE は認められなかった。

13 週目に 40 mg/kg 群の 1 例で潜血が認められたのを除き、ベースライン後のいずれの時点においても尿糖、潜血及びウロビリノゲンで陽性を示した被験者はいなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.5.2）。24 週時点で、尿 Na、尿 Cl、尿蛋白に若干減少が見られたが、その他のパラメータにおいて顕著な変化は認められず、また、尿検査に関連する TEAE は認められなかった。

2.7.6.1.6.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

バイタルサインは、24 週時点までの全来院時に、投与前、投与 1 時間後及び 2 時間後に測定した（投与 2 時間後の結果が投与前から有意な変化を示した場合は 6 時間後も測定）。

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温の 1 日目及び 24 週時点におけるベースラインからの変化量の平均値は、いずれの群においても比較的小さく、臨床上問題のある異常とは考えられなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.4.1-Table 14.3.4.5）。

被験者 1 例（[redacted]、80 mg/kg 群）において、97 日目に TEAE として発熱が認められ 4 日間継続した。本事象は軽度であり、治験薬又は治験とは関連ないと判断された（5.3.5.1-1 16.2.7.1）。この被験者は下痢及び嘔吐が併発の TEAE として報告されている。それ以外にバイタルサインに関連する TEAE は認められなかった。

（2） サイトカイン

インターロイキン 6、単球走化性タンパク質-1 及び腫瘍壊死因子 α において、臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.7）。また、サイトカインに関連する TEAE は認められなかった。

（3） 免疫学的検査（抗ジストロフィン抗体、抗ビルトラルセン抗体）

抗ジストロフィン抗体は、16 例中 1 例（被験者 [redacted] ：80 mg/kg 群）で 13 週目及び 24 週目に検出された（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.8）。

また、抗ビルトラルセン抗体が検出された被験者はいなかった。

（4） 標準 12 誘導心電図

スクリーニング時、1 日目、13 週時及び 25 週時に 12 誘導心電図を実施した。

PR、QRS、QT、QTcB、QTcF 及び RR のいずれにおいても、13 週時及び 25 週時のベースラインからの変化は比較的小さかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.4.7）。QTcF 値が 432 msec を超える被験者及びベースラインからの変化量が 33 msec を超える被験者はいなかった（5.3.5.1-1 16.2.9.4）。いずれの群においても臨床上問題となる異常は認められず、心電図所見と関連する TEAE は報告されなかった。

2.7.6.1.7 結論

NS-065/NCNP-01 の 40 mg/kg 及び 80 mg/kg 投与した結果、盲検下でプラセボと比較した最初の 4 週間を含め、安全性に問題はなく、忍容性も良好であった。両用量群で、ウェスタンブロット、免疫蛍光染色及び MS により、ジストロフィンタンパクの増加が認められた。RT-PCR では、全被験者でエクソン 53 スキッピングが確認された。また、NS-065/NCNP-01 と自然歴とで時間機能検査を比較した結果、本剤投与 20-24 週間後において、時間機能検査の改善が認められた。

以上より、NS-065/NCNP-01 治療によりジストロフィンタンパクが発現し、その結果、運動機能が改善する可能性が示唆された。

2.7.6.2　国内第 I/II 相：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした用量設定試験（NS065/NCNP01-P1/2）

資料番号：5.3.5.1-2（評価資料）

2.7.6.2.1　試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1　試験方法

試験の標題:デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした NS-065/NCNP-01 の臨床第 I/II 相試験 －用量設定試験－
試験番号：NS065/NCNP01-P1/2
試験実施施設（実施国）：5 施設（日本）
試験期間： 2016 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験薬投与に至った最初の被験者の同意取得日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 I/II 相
目的： ＜主要目的＞ デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者を対象に、NS-065/NCNP-01 40 又は 80 mg/kg を週 1 回、24 週間投与した際の有効性をジストロフィン発現及びエクソン 53 スキッピング効率を指標として検討する。 ＜副次目的＞ NS-065/NCNP-01 の安全性、薬物動態を確認する。また、運動機能及び血清 CK 値に対する効果を検討する。
試験デザイン：多施設共同、並行群間比較、オープンラベル
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　16 例（40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例） 投与例数　16 例（40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例） 有効性解析対象例数　FAS　16 例（40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例） PPS　16 例（40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例） 安全性解析対象例数　16 例（40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例） 薬物動態解析対象例数　16 例（40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例） 被験者数の設定根拠：国内の DMD 患者数調査でのエクソン 53 スキッピングにより治療可能な遺伝子欠失を有する DMD 患者数から実施可能性を考慮し、ジストロフィン発現を指標として有効性を評価する症例数を 16 例と設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】DMD 【選択基準】 (1) 年齢：5 歳以上 18 歳未満（代諾者の同意取得時） (2) 性別：男性 (3) 歩行：歩行の可否は問わない (4) エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されている患者（エクソン 43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52、52 欠失等）［変異の確認はジストロフィン遺伝子の全エクソンコピー数の変化を検出できる検査（MLPA 法）による］

(5) ジストロフィン遺伝子エクソン 53 に、NS-065/NCNP-01 との二重鎖形成を損なう可能性がある DNA 多型が存在しない患者
(6) 左右の前脛骨筋又は上腕二頭筋から、本剤の効果を適切に評価できる筋組織を採取可能な患者（同じ筋肉から 2 回採取可能である。左右は採取ごとに異なってもよい）
(7) 同意取得時から 1 年以上の生存が見込まれる患者
(8) 標準 12 誘導心電図において QTc が 450 msec 未満（Fridericia の補正に基づく）の患者（なお、脚ブロックが認められる場合は QTc が 480 msec 未満の患者）
(9) 少なくとも初回投与から 2 回目投与の翌日まで、及び 3、4 回目投与日に入院が可能な患者
(10) 本治験の参加にあたり、十分な説明を受け十分に理解した同意能力を有する代諾者から、文書による同意が得られた患者。なお、被験者本人にも理解力に応じた説明を行い、本人の自由意思によるアセントを得る
(11) 日本人（アジア人種）

【除外基準】
(1) 過去にリードスルー、エクソンスキッピング療法、ユートロフィン過剰発現療法、遺伝子治療等のジストロフィン又は類縁物質の発現回復を目的とした治験への参加歴のある患者
(2) 努力性肺活量（FVC）が予想値の 50%未満の患者
(3) 心エコー検査による左室駆出率（EF）が 40%未満あるいは左室内径短縮率（FS）が 25%未満の患者
(4) 重度の心筋症を有し、治験責任医師が本治験の対象として適切でないと判断した患者
(5) 重度の肝又は腎疾患を有し、治験責任医師が本治験の対象として適切でないと判断した患者
(6) HBs 抗原、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陽性である患者
(7) 免疫不全又は自己免疫疾患を有する患者
(8) 重度の認知障害等で、治験計画を理解できない患者
(9) 全身性コルチコステロイドを併用している患者においては、治療期開始前 90 日以内にステロイドの用法・用量を変更した患者
(10) 本剤の評価に影響を及ぼす理学療法、運動療法等の治療法を行っている患者においては、治療期開始前 90 日以内に内容・頻度を変更した患者
(11) 治療期開始前 90 日以内に本剤の評価に影響を及ぼすと考えられる手術を受けた患者又は治験期間中に手術を受ける予定の患者
(12) 治験薬の投与開始前 90 日以内に他の治験薬又は試験薬の投与を受けた患者
(13) 初回投与日から後観察終了まで適切に避妊できない患者
(14) 重篤な薬剤過敏症の既往歴のある患者
(15) 過去に NS-065/NCNP-01 の治験に参加したことがある患者
(16) 同意取得時に他の治験に参加している患者
(17) その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

治験薬：NS-065/NCNP-01 注 250 mg
NS-065/NCNP-01 25 mg/mL の主薬溶液が 10 mL 充填されたバイアル製剤

用法・用量：
割り付けられた治験薬（NS-065/NCNP-01 40 又は 80 mg/kg）を週 1 回、24 週間投与した。
治験薬は生理食塩液と混和し総量 100～300 mL とし、混和した溶液を 1 時間（許容範囲±10 分）かけて静脈内に投与した。
投与量は被験者の体重に基づき算出し、体重は規定された直近の測定結果を用いた。
有害事象等の発現により安全性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、適宜減量又は休薬することとした。

なお、本試験では 40 mg/kg 群から投与を開始し、最初の 3 例分の少なくとも Day28 までの安全性データが得られた時点で、安全性評価委員の意見を参考に治験依頼者が 80 mg/kg 群開始の可否を決定した。

治療期間：24 週間

前治療及び併用療法：
＜併用禁止薬＞
治験薬の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤は同意取得時から後観察期終了時まで併用禁止とした。
・PDE5阻害剤
・イデベノン
・コエンザイムQ10製剤
・レスベラトロール製剤
・筋肉増強ステロイド（オキセンドロン）
・アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物製剤
治験薬の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の治験薬は、治療期開始90日前から後観察期終了時まで併用禁止とした。

＜併用制限薬＞
全身性コルチコステロイド剤は、治療期開始 90 日前から後観察期終了時までは用法・用量を変更せずに使用した。ただし、体重の変動による増減、全身性コルチコステロイド剤による副作用の発現等、臨床上必要な場合には用法・用量の変更を可能とした。変更した場合は、その内容及び理由を治験依頼者に連絡した。治験期間中に全身性コルチコステロイド剤による新たな治療は開始しないこととした。また、局所使用を目的とした外用剤、及び検査目的の場合は併用可とした。

＜併用禁止療法＞
本試験の評価に影響を及ぼす手術等の治療法は、治療期開始90日前から後観察期終了時までは併用禁止とした。これらの治療が必要な場合には、治療を優先させるために原則として治験を中止することとした。

＜併用制限療法＞
本試験の評価に影響を及ぼす理学療法、運動療法等の治療法は、治療期開始 90 日前から後観察期終了時までは内容・頻度を変更せずに実施した。やむを得ず治療内容・頻度を変更した場合は、その内容及び理由を治験依頼者に連絡した。治験期間中に新たに理学療法、運動療法は開始しないこととした。

評価項目：
(1) 有効性
1) 主要評価項目
ジストロフィンの発現及びエクソン 53 スキッピング効率
a)免疫蛍光染色
・ジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比（撮像領域ごと及び筋線維ごと）
・ジストロフィン陽性筋線維数の割合
b)ウェスタンブロット
・ジストロフィン定量値
c)RT-PCR
・エクソン 53 スキッピング効率
2) 副次評価項目
・6 分間歩行距離
・Timed Up & Go test
・床上起き上がり時間

・10 m 歩行/走行時間
・筋力検査（マイクロ FET 筋力計）
・血清 CK 値

(2) 安全性
・有害事象、副作用
・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）
・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（随時尿）、24 時間蓄尿検査、サイトカイン）
・免疫学的検査（抗ジストロフィン抗体、抗ビルトラルセン抗体）
・標準 12 誘導心電図検査（集中心電図測定、一般心電図測定）
・心エコー検査
・肺機能検査［努力性肺活量（FVC）、努力呼気量（FEV_1）、最大呼気流速（PF）、咳嗽時最大呼気流速（PCF）］

(3) 薬物動態
・NS-065/NCNP-01 の血漿中濃度
・NS-065/NCNP-01 の血漿中薬物動態パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、測定可能な最終測定時間点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-last}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、定常状態における分布容積（Vd_{ss}）、全身クリアランス（CL_{tot}）］及び尿中排泄率
・検量線作成時に使用した標品の水分補正済み、及び純度補正済みの濃度値を用いて、薬物動態パラメータを評価

統計手法：

(1) 解析対象集団
有効性評価のための主要な解析対象集団は full analysis set（FAS）とした。主要評価項目については、参考までに per protocol set（PPS）についても同様の解析を実施した。

(2) 有効性

1) 主要評価項目
以下のジストロフィンの発現及びエクソン 53 スキッピング効率の各項目について、投与前と投与後（V12-13、V24-26）の変化量を評価した。

① 免疫蛍光染色
・ジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比（撮像領域ごと及び筋線維ごと）
・ジストロフィン陽性筋線維数の割合

② ウェスタンブロット
・ジストロフィン/スペクトリン定量値の比（旧法）
・ジストロフィン定量値（新法）
・ジストロフィン定量値（新法：追加解析）

③RT-PCR
・エクソン 53 スキッピング効率（質量濃度比）
・エクソン 53 スキッピング効率（モル濃度比）

2) 副次評価項目
以下について、投与前から投与終了後までの推移を評価した。
・6 分間歩行距離
・Timed Up & Go test
・床上起き上がり時間
・10 m 歩行/走行時間
・筋力検査（代償なし/代償あり含む）
膝関節伸展・屈曲、股関節屈曲・伸展、足関節背屈・底屈
・血清 CK 値

3) 欠測値及び外れ値の取扱い
・欠測による値の補填は行わなかった。ただし、投与開始以降に疾患進行のために被験者が

有効性評価を行うことができなかった場合（副次評価項目　筋力検査において、該当する対象筋のデータが全て除外された場合も含む）、当該評価における最初の Visit の値を 0 として取り扱い（副次評価項目　Timed Up & Go test、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間は、速度の値を 0 として取り扱った）、その後の Visit における欠測は補填しないこととした。

・定量下限値未満を示した測定値については、定量下限値の 1/2 として取り扱う。定量上限値以上を示した測定値については、定量上限値として取り扱った。ただし、ウェスタンブロット（新法）による測定値が定量下限値未満であった場合については、外挿値を用いた参考値を用いて集計を行った。

(3) 安全性

以下の有害事象について、投与群別、MedDRA/J（ver.20.1）の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）別に要約表を作成した。また、発現率（発現例数/解析対象例数）を投与群別に求めた。

・有害事象、副作用
・有害事象（程度別）
・副作用（程度別）
・有害事象（初発時期別：初回投与開始日から 4 週毎）
・副作用（初発時期別：初回投与開始日から 4 週毎）
・死亡に至った有害事象、副作用
・重篤な有害事象、副作用
・中止に至った有害事象、副作用
・休薬に至った有害事象、副作用

臨床検査、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体温、身長及び体重）、標準 12 誘導心電図、心エコー検査、肺機能検査について、投与群別に時点毎の記述統計量を求め、各個体値並びに投与群別の平均値±標準偏差を図示した。投与前後の差について投与群別に時点毎の記述統計量を求めた。また、データの種類に応じてシフトテーブルの作成、異常の有無の集計等を行った。

免疫学的検査の各項目について、時点毎に陰性、陽性を集計した。

(4) 有意水準及び信頼係数

有意水準は両側 5%とし、信頼係数は両側 95%とした。

(5) 薬物動態

1)薬物動態パラメータの算出

初回投与時及び最終投与時の NS-065/NCNP-01 の血漿中濃度に対して、以下の薬物動態パラメータを求めた。

C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-last}、無限大時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）、無限大時間までの平均滞留時間（$MRT_{0-\infty}$）、消失速度定数（λ_z）、CL_{tot}、Vd_{ss}

2) 要約統計量

各時間点の血漿中濃度は平均値、標準偏差、変動係数（標準偏差／平均値×100）、幾何平均値、幾何標準偏差の自然対数、幾何変動係数、最大値及び最小値を求めた。

薬物動態パラメータ値は t_{max} を除き、平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、幾何標準偏差の自然対数、幾何変動係数、最大値及び最小値を求めた。t_{max} は中央値、最大値及び最小値を求めた。

投与後 24 時間までの尿中排泄率は、平均値、標準偏差、変動係数、最大値及び最小値を求めた。

3) 解析方法

投与量に対する検討として、初回投与時における C_{max} 及び AUC_{0-last} と投与量を国内第 I 相試験（NCNP/DMT01 試験）時に得られた結果と合わせて Power model により解析（対数変換した各値の直線回帰分析）し、回帰直線の傾きの 95%信頼区間が 1 を含む場合、線形であると判断した。また、各投与量の初回投与時における $t_{1/2}$、CL_{tot} 及び Vd_{ss} については対

数変換した値を Tukey 多重比較検定（パラメトリック、有意水準：5%）により有意差検定を行った。
反復投与が薬物動態に及ぼす影響の検討として、血漿中薬物動態パラメータ及び尿中排泄率について、初回投与時と最終投与時の間で、対応のある t 検定を実施した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$t_{1/2}$、CL_{tot}、Vd_{ss} については、対数変換後、t_{max} については、対数変換せずに解析した。尿中排泄率については、対数変換せずに解析した。

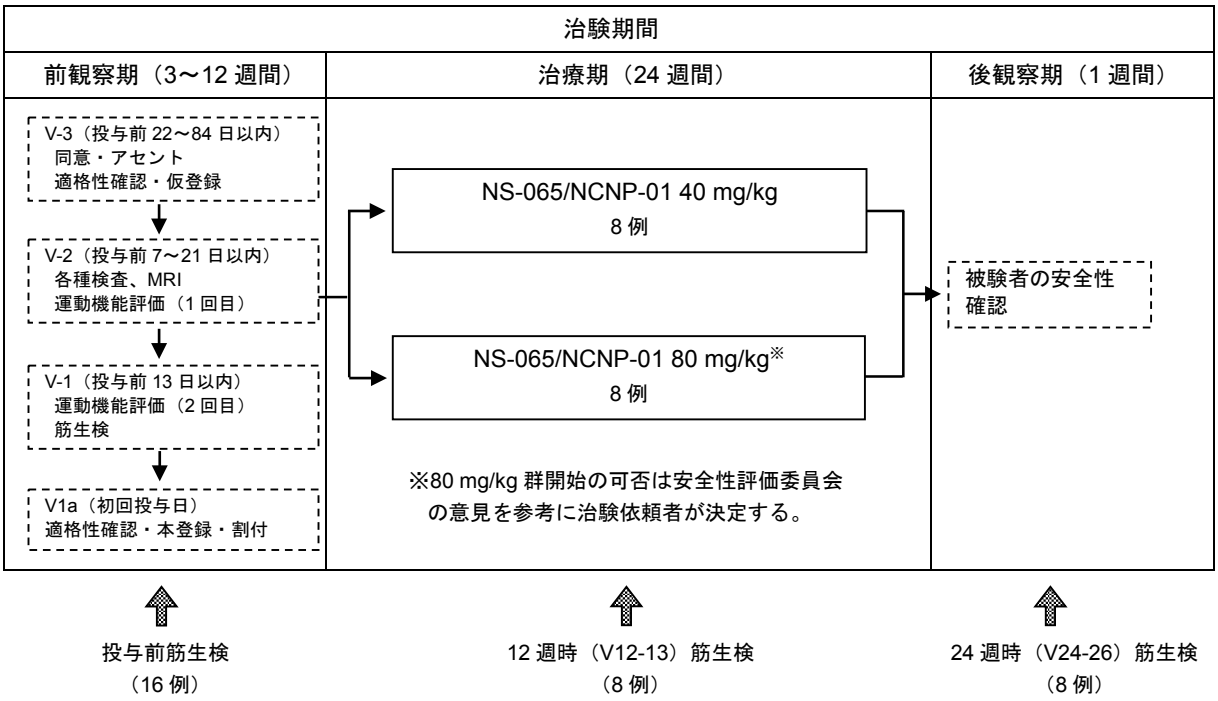


図 2.7.6.2.1-1　試験デザイン図

［5.3.5.1-2 図 9.1.1-1 を引用］

2.7.6.2.2　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示す。

治験に組み入れられた 16 例全例が 40 及び 80 mg/kg 群に各々8 例ずつ割り付けられ、治療期に移行して治験薬が投与された。両群共に中止例はなく、16 例全ての被験者が治験を完了した。

歩行機能の状態（歩行可能、歩行不能）を層別因子とし、投与群（40 mg/kg 群、80 mg/kg 群）並びに筋生検の実施時期［12 週時（V12-13）、24 週時（V24-26）］の組み合わせで構成される 4 水準に対して、可能な限り歩行可能・歩行不能の被験者数が均等になるように割り付けられた。

治験薬が投与された 16 例（40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例）全例が FAS、PPS、安全性及び薬物動態解析対象集団であり、除外された被験者はいなかった。

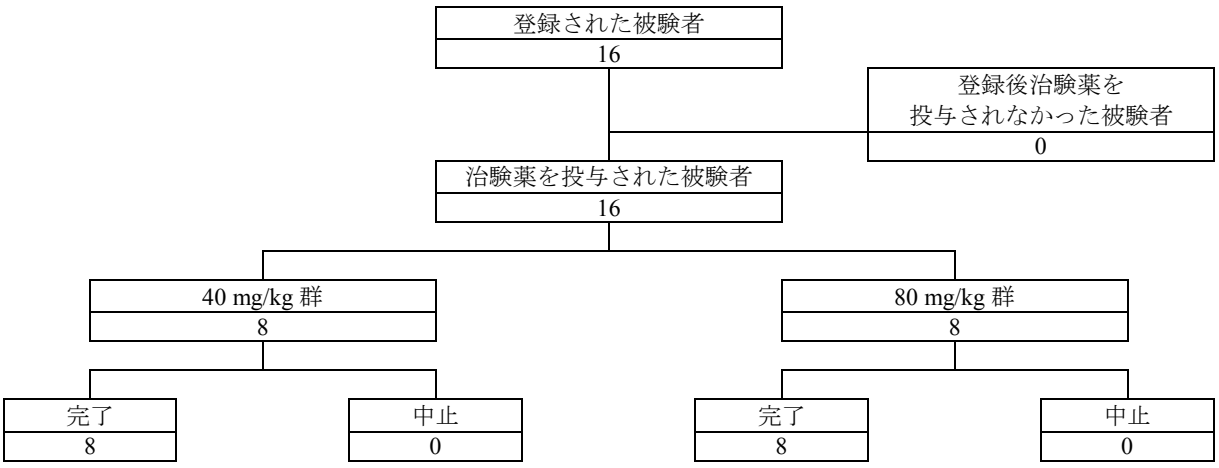


図 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳

［5.3.5.1-2 図 10.1-1 を引用］

2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-1 に示す。

年齢の中央値は 40 mg/kg 群が 9 歳、80 mg/kg 群が 8 歳、罹病期間の中央値は 60 ヵ月及び 81 ヵ月であった。

エクソン欠失部位は、45-52 が 16 例中 6 例（40 mg/kg 群：3 例、80 mg/kg 群：3 例）と一番多く、次いで 48-52 が 3 例（2 例、1 例）、52 が 3 例（0 例、3 例）、49-52 が 2 例（2 例、0 例）、50-52 が 2 例（1 例、1 例）であった。

歩行機能の状態及び自立歩行の可否は、いずれも「可能」が 13 例（40 mg/kg 群：6 例、80 mg/kg 群：7 例）、「不能」が 3 例（2 例、1 例）であり、両群共に「可能」の被験者の方が多かった。

全身性コルチコステロイド剤の使用状況は、「使用中」が 14 例（40 mg/kg 群：7 例、80 mg/kg 群：7 例）、「未使用」が 2 例（1 例、1 例）、「使用歴あり（使用中の患者を除く）」の人は 0 例であった。両群共にほとんどの被験者が使用中であり、使用していた全被験者がプレドニゾロンを使用していた。

エクソンの欠失部位は群間で若干異なっていたが、それ以外の特性は類似していた。

表 2.7.6.2.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

投与群		全例	40 mg/kg 群	80 mg/kg 群
N		16	8	8
年齢（歳）[a]	Mean (SD)	8.4 (2.0)	8.4 (1.9)	8.4 (2.3)
	Median	9	9	8
	Min, Max	5,12	5,11	5,12
身長（cm）	Mean (SD)	120.3 (12.4)	119.7 (14.5)	120.8 (10.9)
	Median	119.6	120.0	119.6
	Min, Max	98 ,140.7	98 ,140.7	100.3,134
体重（kg）	Mean (SD)	28.3 (10.5)	26.8 (10.1)	29.8 (11.3)
	Median	25	23	25.7
	Min, Max	16,52.1	16,41.7	16,52.1
BMI	Mean (SD)	19.0 (4.0)	18.0 (2.8)	19.9 (5.0)
	Median	17.5	17.1	18.8
	Min, Max	15.3,30.2	15.6,23.6	15.3,30.2
罹病期間（月）	Mean (SD)	71.6 (28.7)	68.9 (25.0)	74.3 (33.4)
	Median	63.5	60	81
	Min, Max	23,110	38,107	23,110
エクソンの欠失部位 n（%）	43-52	0	0	0
	45-52	6 (37.5)	3 (37.5)	3 (37.5)
	47-52	0	0	0
	48-52	3 (18.8)	2 (25.0)	1 (12.5)
	49-52	2 (12.5)	2 (25.0)	0
	50-52	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
	52	3 (18.8)	0	3 (37.5)
歩行機能の状態 n（%）	可能	13 (81.3)	6 (75.0)	7 (87.5)
	不能	3 (18.8)	2 (25.0)	1 (12.5)
自立歩行の可否 n（%）	可能	13 (81.3)	6 (75.0)	7 (87.5)
	不能	3 (18.8)	2 (25.0)	1 (12.5)
全身性コルチコステロイド剤の使用状況 n（%）	使用中	14 (87.5)	7 (87.5)	7 (87.5)
	使用歴あり [b]	0	0	0
	未使用	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)

a：初回投与開始日の年齢
b：使用中の患者を除く

［5.3.5.1-2 表 10.4-1 を引用］

2.7.6.2.4 有効性

2.7.6.2.4.1 主要評価項目

被験者ごと及び投与群ごとのジストロフィンの発現及びエクソン 53 スキッピング効率の要約をそれぞれ表 2.7.6.2.4.1-1 及び表 2.7.6.2.4.1-2 に示す。

被験者ごとでみると、免疫蛍光染色によるジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比は、撮像領域ごとでみると 40 mg/kg 群では 8 例中 2 例（V12-13：2 例、V24-26：0 例）、80 mg/kg 群では 8 例中 5 例（2 例、3 例）、筋線維ごとでは 40 mg/kg 群で 3 例（2 例、1 例）、80 mg/kg 群で 7 例（3 例、4 例）がベースライン（V-1）と比較して有意に増加していた（対応のない t 検定）。ジストロフィン陽性筋線維数の割合は、40 mg/kg 群では 8 例中 3 例（V12-13：2 例、V24-26：1 例）、80 mg/kg 群では 8 例中 6 例（3 例、3 例）がベースラインと比較して増加していた。80 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）では、他の症例と比較して、ジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比及びジストロフィン陽性筋線維数の増加量が大きかった（撮像領域ごとの変化量：12.1%、筋線維ごとの変化量：14.6%、ジストロフィン陽性筋線維数の割合の変化量：6.5%）。

投与群ごとでみると、ジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比（撮像領域ごと、筋線維ごと）及びジストロフィン陽性筋線維数の割合は、全例、40 mg/kg 群及び 80 mg/kg 群のいずれにおいても投与前後で統計学的に有意な変化は認められなかった。しかしながら、80 mg/kg 群では、撮像領域ごとの変化量の平均値（SD）は 1.5%（4.6%）、筋線維ごとでは 2.7%（5.1%）、陽性筋線維数の割合は 1.3%（2.2%）であり、投与前と比較してジストロフィンが増加する傾向が認められた。

ジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比（撮像領域ごと、筋線維ごと）及びジストロフィン陽性筋線維数の割合の投与前後の変化量における群間比較、投与群又は筋生検実施時期を因子とした分散分析の結果では、統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1-2 表 14.2.1-6、表 14.2.1-9）。

ウェスタンブロット（旧法）による測定の結果、16 例全例の投与前検体及び 13 例の投与後検体ではジストロフィンが検出されず、80 mg/kg 群 3 例の V24-26 時点のみで発現が認められた（被験者識別コード：[redacted]、[redacted]、[redacted]）。これら被験者の正常対照に対するジストロフィン/スペクトリン比は、22.0%、7.5%及び 3.8%であった。なお、被験者識別コード：[redacted] の値は、初回測定時には予想分子量位置に目視でバンドが認められたが自動検出はされず、手動でバンドのシグナル強度を再測定した結果であり、参考値とした。旧法の定量下限は、正常対照を 100%とした場合[redacted]%程度であったが、類薬である Eteplirsen のジストロフィン発現量が正常対照に対して 0.93%との報告 [1)]があることを踏まえ、より低い定量下限の測定法でジストロフィンを測定する必要があると考え、感度及び定量性を向上させた新たなウェスタンブロット法（新法）（定量下限：1%）を構築し、再測定を行った。

ウェスタンブロット（新法）による測定の結果、ジストロフィン発現量の増加は 40 mg/kg 群では 8 例中 7 例、80 mg/kg 群では 8 例中 7 例で認められた。ジストロフィン定量値の投与前後の変化量の平均値（SD）は、全例で 1.456%（3.132%）、40 mg/kg 群で 0.126%（2.769%）、80 mg/kg 群で 2.785%（3.051%）であり、80 mg/kg 群においてベースラインと比較して投与後で有意に増加した（P=0.0364、対応のある t 検定）。

40 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）において、ベースラインのジストロフィン定量値は 6.390%と他の被験者（0.211%～0.682%）と比較して高かった。そこで、初回測定と異なる筋ブロックで再測定を行ったところベースラインのジストロフィン定量値は 0.508%であり、初回測定とは異なる結果となった。さらに、初回測定で検出されたバンドは[redacted]のジストロフィン遺伝子の欠失部位から想定される分子量よりも小さく、非特異的バンドを検出した可能性が考えられた。想定される分子量の領域で確認されたバンドを検出する追加解析を行った結果、ジストロフィン定量値の投与前後の変化量の平均値（SD）は、全例で 1.815%（2.469%）、40 mg/kg 群で 0.845%（1.265%）、80 mg/kg 群で 2.785%（3.051%）となり、80 mg/kg 群のみでなく全例においてもベースラインと比較して投与後で有意に増加した（P=0.0101、対応のある t 検定）。

ジストロフィン定量値の投与前後の変化量における群間比較を行った結果、新法、新法（追加解析）共に群間で統計学的に有意な差は認められなかった。投与群及び筋生検実施時期を因子とした分散分析では、新法で投与群、筋生検実施時期共に統計学的に有意な差が認められ（投与群：P=0.0437、筋生検実施時期：P=0.0144、二元配置分散分析）（5.3.5.1-2 表 14.2.1-17）、新法（追加

解析）では筋生検実施時期に統計学的に有意な差が認められた（投与群：P=0.0656、筋生検実施時期：P=0.0169、二元配置分散分析）（5.3.5.1-2 表 14.2.1-21）。

RT-PCR による測定の結果、ベースライン（V-1）と比較した投与後（V12-13 又は V24-26）のエクソン 53 スキッピング効率は、質量濃度比及びモル濃度比いずれにおいても、16 例全ての被験者で有意に増加していた。エクソン 53 スキッピング効率の投与前後の変化量の平均値（SD）は、質量濃度比では全例で 23.41%（13.83%）、40 mg/kg 群で 13.90%（7.85%）、80 mg/kg 群で 32.93%（11.89%）であり、ベースラインと比較して投与後で有意に増加していた（P<0.0001、P=0.0016、P=0.0001、対応のある t 検定）。モル濃度比では全例で 32.08%（15.09%）、40 mg/kg 群で 21.77%（10.86%）、80 mg/kg 群で 42.40%（11.26%）であり、ベースラインと比較して投与後で有意に増加していた（P<0.0001、P=0.0008、P<0.0001、対応のある t 検定）。

また、群間で比較すると、エクソン 53 スキッピング効率（質量濃度比、モル濃度比）は、40 mg/kg 群と比較して 80 mg/kg 群で有意に増加していた（P=0.0026、P=0.0022、対応のない t 検定）。

さらに、投与群及び筋生検実施時期を因子とした分散分析を行った結果、統計学的に有意な差が認められた［投与群：P=0.0002（質量濃度比）、P=0.0004（モル濃度比）、筋生検実施時期：P=0.0036（質量濃度比）、P=0.0084（モル濃度比）、二元配置分散分析］（5.3.5.1-2 表 14.2.1-25）。エクソン 53 スキッピング効率（質量濃度比、モル濃度比）の投与前後の変化量は、40 mg/kg 群と比較して 80 mg/kg 群で、V12-13 と比較して V24-26 に筋生検を実施した被験者群で、それぞれ大きかった。

表 2.7.6.2.4.1-1　ジストロフィンの発現及びエクソン 53 スキッピング効率の要約（被験者ごと）

投与群	筋生検実施時期	被験者	免疫蛍光染色						ウェスタンブロット[a]				RT-PCR			
			ジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比(%)				ジストロフィン陽性筋線維数の割合(%)		ジストロフィン/スペクトリン比(%)［旧法］		ジストロフィン定量値(%)［新法］		エクソン 53 スキッピング効率(%)			
			撮像領域ごと		筋線維ごと								質量濃度比		モル濃度比	
			変化量	P 値[b]	変化量	P 値[b]	変化量	P 値	後値	P 値	変化量	P 値[b]	変化量	P 値[b]	変化量	P 値[b]
40 mg/kg 群	V12-13	[redacted]	-0.5	P=0.0013	-0.1	P=0.2471	0.2	—	NC	—	0.759	P=0.0177	4.02	P=0.0046	7.69	P=0.0041
			6.4	P<0.0001	3.5	P<0.0001	1.1	—	NC	—	0.136	P=0.2201	18.04	P=0.0123	25.42	P=0.0098
			-3.9	P<0.0001	-4.0	P<0.0001	-0.0	—	NC	—	0.368	P=0.0005	8.24	P=0.0256	14.50	P=0.0213
			3.5	P=0.0085	5.5	P<0.0001	-0.6	—	NC	—	-6.083【-0.337】[d]	P=0.0220【P=0.0072】[d]	7.95	P=0.0180	14.63	P=0.0153
	V24-26	[redacted]	-0.4	P=0.2238	0.9	P<0.0001	0.6	—	NC	—	3.231	P=0.0163	14.86	P<0.0001	23.66	P<0.0001
			-2.8	P<0.0001	-3.7	P<0.0001	-0.4	—	NC	—	0.225	P=0.0258	16.35	P=0.0004	26.76	P=0.0002
			-1.2	P<0.0001	-1.4	P<0.0001	-0.2	—	NC	—	0.014	P=0.8607	29.38	P<0.0001	43.41	P<0.0001
			-1.1	P<0.0001	-0.3	P<0.0001	-0.0	—	NC	—	2.364	P=0.0017	12.32	P=0.0002	18.04	P=0.0001
80 mg/kg 群	V12-13	[redacted]	-3.6	P=0.0007	-2.6	P<0.0001	0.6	—	NC	—	-0.201	P=0.2656	19.40	P=0.0017	30.81	P=0.0007
			0.6	P=0.0034	0.8	P<0.0001	0.3	—	NC	—	2.195	P=0.1774	37.50	P<0.0001	47.05	P=0.0003
			0.2	P=0.0007	0.2	P=0.0419	-0.0	—	NC	—	0.634	P=0.0022	16.98	P=0.0030	27.56	P=0.0021
			-0.1	P=0.9025	2.3	P<0.0001	0.5	—	NC	—	0.385	P=0.0003	22.26	P=0.0003	34.94	P<0.0001
	V24-26	[redacted]	12.1	P<0.0001	14.6	P<0.0001	6.5	—	22.0	—	7.851	P=0.0026	47.51	P=0.0002	61.36	P<0.0001
			2.2	P<0.0001	2.6	P<0.0001	-0.0	—	7.5	—	6.421	P=0.0300	43.19	P=0.0009	49.05	P=0.0005
			1.1	P=0.0379	3.3	P<0.0001	2.1	—	3.8[c]	—	0.687	P=0.0011	42.91	P<0.0001	48.96	P<0.0001
			-0.4	P=0.1652	0.5	P=0.0003	0.3	—	NC	—	4.297	P=0.0029	33.69	P=0.0007	39.41	P=0.0005

NC：not calculated
ウェスタンブロット（新法）に関して、測定値が定量下限である1%未満の場合は参考値とし、集計は参考値を含めて行った。
a：正常対照に対する割合
b：対応のない t 検定
c：初回測定時（自動検出）で検出されなかったが、予想分子量位置に目視で認められたバンドのシグナル強度を手動で再測定した値であるため参考値とした。
d：想定される分子量領域のバンドを検出する追加解析結果であり参考値とした。

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.1-1 を引用］

表 2.7.6.2.4.1-2　ジストロフィンの発現及びエクソン 53 スキッピング効率の要約（投与群ごと）

投与群	免疫蛍光染色						ウェスタンブロット[a]						RT-PCR			
	ジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比(%)				ジストロフィン陽性筋線維数の割合(%)		ジストロフィン/スペクトリン比(%)［旧法］[b]		ジストロフィン定量値(%)［新法］		ジストロフィン定量値(%)［新法：追加解析］[e]		エクソン 53 スキッピング効率(%)			
	撮像領域ごと		筋線維ごと										質量濃度比		モル濃度比	
	変化量 (SD)	P 値[c]	変化量 (SD)	P 値[c]	変化量 (SD)	P 値[c]	変化量 (SD)	P 値	変化量 (SD)	P 値[c]	変化量 (SD)	P 値[c]	変化量 (SD)	P 値[c]	変化量 (SD)	P 値[c]
全例	0.8 (4.0)	P=0.4510	1.4 (4.4)	P=0.2271	0.7 (1.7)	P=0.1221	—	—	1.456 (3.132)	P=0.0827	1.815 (2.469)	P=0.0101	23.41 (13.83)	P<0.0001	32.08 (15.09)	P<0.0001
40 mg/kg 群	0.0 (3.4)	P=0.9949	0.0 (3.3)	P=0.9691	0.1 (0.6)	P=0.6668	—	—	0.126 (2.769)	P=0.9009	0.845 (1.265)	P=0.1009	13.90 (7.85)	P=0.0016	21.77 (10.86)	P=0.0008
80 mg/kg 群	1.5 (4.6)	P=0.3770	2.7 (5.1)	P=0.1793	1.3 (2.2)	P=0.1445	—	—	2.785 (3.051)	P=0.0364	2.785 (3.051)	P=0.0364	32.93 (11.89)	P=0.0001	42.40 (11.26)	P<0.0001
群間比較																
変化量	-1.5		-2.7		-1.2				-2.658		-1.940		-19.04		-20.63	
95%CI	-5.9,2.8		-7.4,2.0		-3.1,0.8		—		-5.785,0.469		-4.567,0.687		-30.00,-8.07		-32.50,-8.76	
P 値[d]	P=0.4639		P=0.2395		P=0.2051				P=0.0896		P=0.1298		P=0.0026		P=0.0022	

全例：N=16、40 mg/kg 群：N=8、80 mg/kg 群：N=8、SD：standard deviation

ウェスタンブロット（新法）に関して、測定値が定量下限である1%未満の場合は参考値とし、集計は参考値を含めて行った。

a：正常対照に対する割合

b：ジストロフィンバンドが検出された被験者が少なかったため、投与群ごとの集計は実施しなかった。

c：対応のある t 検定

d：対応のない t 検定

e：想定される分子量領域のバンドを検出する追加解析結果であり参考値とした。

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.1-2 を引用］

2.7.6.2.4.2 副次評価項目

（1） 運動機能評価

1） 時間機能検査（6 分間歩行距離、Timed Up & Go test、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間）

ベースライン値（V-1）から各時点の時間機能検査の記述統計量の推移を表 2.7.6.2.4.2-1 に示す。時間機能検査については歩行可能な被験者のみで実施した。いずれの評価項目においても運動機能が経時的に低下していく傾向であったが、V24-26 時点では、40 mg/kg 群と比べて 80 mg/kg 群で低下の程度が小さい傾向が認められた。

6 分間歩行距離の変化量の平均値（SD）は、V12-13 時点で-12.8 m（23.3 m）、V24-26 時点で-26.9 m（37.8 m）であった。群間では、V12-13 時点の 40 mg/kg 群で-13.3 m、80 mg/kg 群で-12.4 m、V24-26 時点では-29.2 m 及び-25.0 m であった。

Timed Up & Go の変化量の平均値（SD）は、V12-13 時点で-0.0113 tasks/秒（0.0082 tasks/秒）、V24-26 時点で-0.0136 tasks/秒（0.0080 tasks/秒）であった。群間では、V12-13 時点では-0.0076 tasks/秒及び-0.0143 tasks/秒、V24-26 時点では-0.0154 tasks/秒及び-0.0120 tasks/秒であった。

床上起き上がり時間の変化量の平均値（SD）は、V12-13 時点で-0.0166 rise/秒（0.0439 rise/秒）、V24-26 時点で-0.0362 rise/秒（0.0521 rise/秒）であった。群間では、V12-13 時点では-0.0173 rise/秒及び-0.0161 rise/秒、V24-26 時点では-0.0496 rise/秒及び-0.0251 rise/秒であった。

10 m 歩行/走行時間の変化量の平均値（SD）は、V12-13 時点で-0.017 m/秒（0.134 m/秒）、V24-26 時点で-0.131 m/秒（0.136 m/秒）であった。群間では、V12-13 時点では-0.033 m/秒及び-0.004 m/秒、V24-26 時点では-0.192 m/秒及び-0.080 m/秒であった。

表 2.7.6.2.4.2-1 時間機能検査の記述統計量の推移－FAS－

項目	群	時点	N	Mean(SD)	Median	Min, Max	前後差		
							Mean (SD)	Median	Min, Max
6 分間歩行距離（m）	全例	V-2	13	343.3 (100.0)	357	134 ,475	－	－	－
		V-1	13	330.5 (93.4)	331	163 ,450	－	－	－
		V12-13	13	317.6 (100.3)	331	119 ,432	-12.8 (23.3)	-13	-45 ,16
		V24-26	13	303.5 (99.6)	333	94 ,448	-26.9 (37.8)	-37	-80 ,33
	40 mg/kg	V-2	6	352.5 (98.4)	376.5	170 ,445	－	－	－
		V-1	6	346.5 (102.7)	376.5	163 ,450	－	－	－
		V12-13	6	333.2 (113.8)	358.5	122 ,432	-13.3 (24.9)	-15.5	-41 ,16
		V24-26	6	317.3 (118.1)	341	94 ,448	-29.2 (37.3)	-36.5	-69 ,30
	80 mg/kg	V-2	7	335.4 (108.4)	353	134 ,475	－	－	－
		V-1	7	316.7 (90.5)	325	164 ,430	－	－	－
		V12-13	7	304.3 (94.3)	331	119 ,402	-12.4 (23.8)	-1	-45 ,10
		V24-26	7	291.7 (88.7)	327	171 ,385	-25.0 (41.1)	-37	-80 ,33
Timed Up & Go [a]（tasks/秒）	全例	V-2	11	0.1191 (0.0235)	0.1200	0.062 ,0.1504	－	－	－
		V-1	11	0.1240 (0.0282)	0.1115	0.0778 ,0.1675	－	－	－
		V12-13	11	0.1128 (0.0310)	0.1062	0.0635 ,0.1639	-0.0113 (0.0082)	-0.0143	-0.0218 , 0.0026
		V24-26	11	0.1105 (0.0305)	0.0966	0.0698 ,0.165	-0.0136 (0.0080)	-0.0130	-0.0308 ,-0.0025

表 2.7.6.2.4.2-1　時間機能検査の記述統計量の推移－FAS－（続き）

項目	群	時点	N	Mean(SD)	Median	Min, Max	前後差		
							Mean (SD)	Median	Min, Max
床上起き上がり時間 [a]（rise/秒）	40 mg/kg	V-2	5	0.1318 (0.0154)	0.1335	0.1129 ,0.1504	－	－	－
		V-1	5	0.1360 (0.0286)	0.1304	0.1066 ,0.1675	－	－	－
		V12-13	5	0.1283 (0.0341)	0.133	0.0902 ,0.1639	-0.0076 (0.0080)	-0.0057	-0.0164 , 0.0026
		V24-26	5	0.1206 (0.0356)	0.1253	0.0758 ,0.165	-0.0154 (0.0119)	-0.0161	-0.0308 ,-0.0025
	80 mg/kg	V-2	6	0.1086 (0.0249)	0.1126	0.062 ,0.1302	－	－	－
		V-1	6	0.1141 (0.0261)	0.1075	0.0778 ,0.1517	－	－	－
		V12-13	6	0.0998 (0.0233)	0.1015	0.0635 ,0.1312	-0.0143 (0.0076)	-0.0166	-0.0218 ,-0.003
		V24-26	6	0.1021 (0.0258)	0.0946	0.0698 ,0.1387	-0.0120 (0.0030)	-0.0128	-0.0161 ,-0.008
	全例	V-2	11	0.1781 (0.0763)	0.1553	0.0873 ,0.3413	－	－	－
		V-1	11	0.1841 (0.0954)	0.1669	0.0842 ,0.3731	－	－	－
		V12-13	11	0.1674 (0.1004)	0.1312	0.0551 ,0.4149	-0.0166 (0.0439)	-0.0011	-0.095 ,0.0418
		V24-26	11	0.1478 (0.0950)	0.1534	0 ,0.3817	-0.0362 (0.0521)	-0.0150	-0.148 ,0.021
	40 mg/kg	V-2	5	0.2165 (0.0859)	0.211	0.1222 ,0.3413	－	－	－
		V-1	5	0.2219 (0.0981)	0.2066	0.0992 ,0.3731	－	－	－
		V12-13	5	0.2046 (0.1351)	0.1887	0.0551 ,0.4149	-0.0173 (0.0552)	-0.0158	-0.095 ,0.0418
		V24-26	5	0.1724 (0.1362)	0.1555	0 ,0.3817	-0.0496 (0.0408)	-0.0511	-0.0992 ,0.0085
	80 mg/kg	V-2	6	0.1462 (0.0552)	0.1391	0.0873 ,0.2457	－	－	－
		V-1	6	0.1525 (0.0888)	0.1193	0.0842 ,0.3247	－	－	－
		V12-13	6	0.1364 (0.0547)	0.1164	0.0862 ,0.2331	-0.0161 (0.0378)	-0.0006	-0.0916 ,0.009
		V24-26	6	0.1274 (0.0461)	0.1184	0.0775 ,0.188	-0.0251 (0.0615)	-0.0061	-0.148 ,0.021
10 m 歩行/走行時間（m/秒）	全例	V-2	13	1.563 (0.526)	1.582	0.716 ,2.451	－	－	－
		V-1	13	1.555 (0.529)	1.451	0.818 ,2.564	－	－	－
		V12-13	13	1.538 (0.603)	1.397	0.649 ,2.71	-0.017 (0.134)	-0.014	-0.227 , 0.206
		V24-26	13	1.423 (0.530)	1.34	0.545 ,2.392	-0.131 (0.136)	-0.111	-0.327 , 0.117
	40 mg/kg	V-2	6	1.672 (0.592)	1.695	0.716 ,2.451	－	－	－
		V-1	6	1.659 (0.541)	1.675	0.818 ,2.439	－	－	－
		V12-13	6	1.626 (0.645)	1.66	0.649 ,2.646	-0.033 (0.143)	-0.021	-0.19 , 0.206
		V24-26	6	1.467 (0.625)	1.411	0.545 ,2.392	-0.192 (0.101)	-0.223	-0.294 ,-0.047
	80 mg/kg	V-2	7	1.469 (0.490)	1.475	0.88 ,2.364	－	－	－
		V-1	7	1.466 (0.544)	1.391	0.928 ,2.564	－	－	－
		V12-13	7	1.461 (0.604)	1.372	0.912 ,2.71	-0.004 (0.137)	-0.014	-0.227 , 0.167
		V24-26	7	1.386 (0.482)	1.340	0.753 ,2.237	-0.080 (0.148)	-0.106	-0.327 , 0.117

a：被験者識別コード [redacted] 及び [redacted] は、立ち上がることができなかったため評価することができなかった。

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.1-1 を引用］

2)　定量的筋力検査（マイクロ FET 筋力計による筋力検査）

ベースライン値（V-1）から各時点の定量的筋力検査（代償なし）の記述統計量の推移を表 2.7.6.2.4.2-2 に示す。

いずれの評価項目においても、40 mg/kg 群では投与前後で改善は認められなかったが、80 mg/kg 群では改善が認められた。

表 2.7.6.2.4.2-2　定量的筋力検査（代償なし）の記述統計量の推移－FAS－

項目	群	時点	N	Mean (SD)	Median	Min , Max	前後差		
							Mean (SD)	Median	Min , Max
膝関節伸展（N）	全例	V-2	16	34.68 (18.12)	33.3	12.4 ,81.8	－	－	－
		V-1	16	36.27 (18.26)	37.3	12 ,73.4	－	－	－
		V12-13	16	33.96 (16.10)	33.75	11.5 ,65.4	-2.31 (9.23)	-2.2	-23.6 ,12.9
		V24-26	16	35.03 (19.34)	28.65	11.5 ,84.9	-1.24 (10.41)	0.9	-13.8 ,24.9
	40 mg/kg	V-2	8	33.31 (12.61)	33.5	18.6 ,47.6	－	－	－
		V-1	8	38.55 (18.93)	38.65	16 ,73.4	－	－	－
		V12-13	8	32.31 (15.59)	31.3	11.5 ,56	-6.24 (8.85)	-3.35	-23.6 , 3.5
		V24-26	8	30.26 (15.06)	25.95	11.5 ,59.6	-8.29 (6.80)	-10.7	-13.8 , 4
	80 mg/kg	V-2	8	36.04 (23.24)	32	12.4 ,81.8	－	－	－
		V-1	8	33.99 (18.55)	30.65	12 ,60	－	－	－
		V12-13	8	35.60 (17.51)	34.45	13.3 ,65.4	1.61 (8.31)	3.35	-12.9 ,12.9
		V24-26	8	39.79 (22.86)	35.35	13.3 ,84.9	5.80 (8.51)	3.6	-3.1 ,24.9
膝関節屈曲（N）	全例	V-2	15	36.81 (13.23)	35.8	14.2 ,64.9	－	－	－
		V-1	16	39.37 (13.48)	38.15	12.4 ,57.3	－	－	－
		V12-13	16	41.68 (16.54)	32.65	19.5 ,69.4	2.31 (9.66)	1.75	-13.4 ,23.1
		V24-26	16	48.14 (21.16)	41.1	20.4 ,93.4	8.78 (16.13)	5.2	-18.6 ,42.7
	40 mg/kg	V-2	8	36.76 (12.72)	39.25	14.2 ,50.7	－	－	－
		V-1	8	39.96 (15.28)	41.25	12.4 ,57.3	－	－	－
		V12-13	8	37.31 (14.69)	31.5	19.5 ,56.9	-2.65 (6.70)	-3.45	-13.4 , 7.1
		V24-26	8	40.23 (14.38)	38.9	20.4 ,62.7	0.26 (9.60)	2.9	-18.6 ,10.7
	80 mg/kg	V-2	7	36.87 (14.83)	34.2	20 ,64.9	－	－	－
		V-1	8	38.78 (12.44)	36.45	23.5 ,54.7	－	－	－
		V12-13	8	46.05 (18.07)	44.45	26.6 ,69.4	7.28 (9.93)	6	-5.8 ,23.1
		V24-26	8	56.06 (24.69)	50.2	24.9 ,93.4	17.29 (17.31)	12.45	1.3 ,42.7
股関節屈曲（N）	全例	V-2	15	43.62 (15.70)	46.7	8 ,71.1	－	－	－
		V-1	16	46.25 (15.37)	46.2	13.7 ,82.7	－	－	－
		V12-13	16	49.59 (23.52)	45.3	12 ,95.2	3.34 (15.37)	0.25	-20 ,32.9
		V24-26	16	49.16 (18.20)	48.45	12 ,82.4	2.91 (11.62)	0.7	-11.1 ,29
	40 mg/kg	V-2	8	43.66 (18.64)	43.8	8 ,71.1	－	－	－
		V-1	8	47.55 (20.37)	44	13.7 ,82.7	－	－	－
		V12-13	8	44.00 (26.44)	35.95	12 ,95.2	-3.55 (9.26)	-5.55	-15.6 ,12.5
		V24-26	8	43.85 (19.14)	40.9	12 ,71.6	-3.70 (5.46)	-3.3	-11.1 , 3.6
	80 mg/kg	V-2	7	43.57 (13.02)	50.7	24 ,55.6	－	－	－
		V-1	8	44.95 (9.35)	46.65	29.3 ,54.7	－	－	－
		V12-13	8	55.18 (20.36)	50.45	29.8 ,85.8	10.23 (17.66)	9.1	-20 ,32.9
		V24-26	8	54.46 (16.71)	52	27.1 ,82.4	9.51 (12.63)	8.7	-7.5 ,29
股関節伸展（N）	全例	V-2	16	56.77 (22.55)	50.25	23.5 , 97.4	－	－	－
		V-1	16	57.48 (22.38)	59.1	24.4 , 93.8	－	－	－
		V12-13	16	58.28 (25.21)	57.6	16.2 ,109	0.80 (18.29)	3.6	-37.8 ,29
		V24-26	16	55.46 (21.96)	49	20 , 90.3	-2.02 (18.02)	-2.75	-36.5 ,31.6
	40 mg/kg	V-2	8	56.96 (24.50)	52	23.5 , 97.4	－	－	－
		V-1	8	62.30 (22.35)	62.45	24.4 , 89.9	－	－	－
		V12-13	8	51.78 (20.59)	52.7	16.2 , 86.3	-10.53 (15.51)	-5.9	-37.8 , 8
		V24-26	8	49.38 (20.25)	43.3	20 , 84.9	-12.93 (15.45)	-12.1	-36.5 , 7.6
	80 mg/kg	V-2	8	56.58 (22.13)	49.35	33.8 , 92	－	－	－
		V-1	8	52.66 (22.82)	49.8	26.6 , 93.8	－	－	－
		V12-13	8	64.79 (29.00)	57.7	31.1 ,109	12.13 (13.55)	14.95	-16.9 ,29
		V24-26	8	61.55 (23.21)	60.65	24.9 , 90.3	8.89 (13.60)	8.65	-8.9 ,31.6

表 2.7.6.2.4.2-2 定量的筋力検査（代償なし）の記述統計量の推移－FAS－（続き）

項目	群	時点	N	Mean (SD)	Median	Min , Max	前後差		
							Mean (SD)	Median	Min , Max
足関節背屈（N）	全例	V-2	16	28.95 (11.99)	27.5	12 ,47.6	－	－	－
		V-1	16	30.46 (12.01)	29.8	12.4 ,51.1	－	－	－
		V12-13	16	30.06 (11.48)	31.3	14.2 ,50.7	-0.40 (9.40)	1.1	-28 ,12.4
		V24-26	16	28.31 (11.40)	27.1	9.7 ,48.9	-2.16 (10.55)	-0.5	-28 ,11.6
	40 mg/kg	V-2	8	30.00 (12.84)	30.2	12 ,47.6	－	－	－
		V-1	8	33.10 (13.98)	34	12.4 ,51.1	－	－	－
		V12-13	8	30.71 (12.06)	27.1	16.9 ,50.7	-2.39 (11.44)	1.1	-28 , 5.8
		V24-26	8	26.69 (11.09)	26.2	9.7 ,40.4	-6.41 (12.91)	-4.45	-28 , 9.7
	80 mg/kg	V-2	8	27.90 (11.86)	27.5	13.7 ,45.3	－	－	－
		V-1	8	27.83 (9.89)	28	12.4 ,39.1	－	－	－
		V12-13	8	29.41 (11.67)	32.4	14.2 ,48.9	1.59 (7.02)	0.85	-6.7 ,12.4
		V24-26	8	29.93 (12.22)	27.55	13.3 ,48.9	2.10 (5.53)	0.45	-5.8 ,11.6
足関節底屈（N）	全例	V-2	16	78.53 (30.20)	76.6	36 ,137	－	－	－
		V-1	16	86.23 (24.07)	82.35	54.2 ,133	－	－	－
		V12-13	16	88.27 (30.09)	86.7	41.3 ,139.2	2.04 (19.90)	-1.55	-34.7 ,40.9
		V24-26	16	83.30 (27.51)	88.95	39.1 ,141.9	-2.93 (17.94)	-1.35	-31.2 ,29
	40 mg/kg	V-2	8	79.18 (25.70)	75.7	44.4 ,109.8	－	－	－
		V-1	8	87.19 (23.83)	87.5	54.2 ,117.9	－	－	－
		V12-13	8	77.59 (29.04)	73.35	41.3 ,117.9	-9.60 (13.38)	-10	-34.7 , 9.4
		V24-26	8	79.81 (23.67)	83.35	39.1 ,112.1	-7.38 (16.29)	-7.25	-31.2 ,20.9
	80 mg/kg	V-2	8	77.89 (35.96)	80.3	36 ,137	－	－	－
		V-1	8	85.26 (25.91)	78	56.5 ,133	－	－	－
		V12-13	8	98.95 (28.92)	96.3	56 ,139.2	13.69 (18.97)	13.15	-12.9 ,40.9
		V24-26	8	86.79 (32.15)	94.75	45.3 ,141.9	1.53 (19.47)	4.45	-29.8 ,29

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.1-2 を引用］

（2） 血清 CK 値

ベースライン値（V1a）から各時点の血清 CK 値記述統計量の推移を表 2.7.6.2.4.2-3 に示す。

V25 時点での血清 CK 値の変化量の平均値（SD）は、40 mg/kg 群では 916.8 U/L（2573.4 U/L）であったのに対し、80 mg/kg 群では-417.5 U/L（4006.4 U/L）と減少した。血清 CK 値は V1a を除いた投与期間を通して、投与に伴い低下する傾向が認められた。V1a では前日からの入院に伴い安静が必要とされたため、血清 CK 値が低値を示したと考えられた。

表 2.7.6.2.4.2-3 血清 CK 値の記述統計量の推移－FAS－

項目	群	時点	N	Mean (SD)	Median	Min , Max	前後差		
							Mean (SD)	Median	Min , Max
CK (U/L)	全例	V-2	16	9409.4 (3032.3)	8905	4635 ,14850	－	－	－
		V1a	16	7066.3 (2371.6)	6395	3970 ,11570	－	－	－
		V5	16	9907.5 (3687.2)	10877.5	4305 ,14790	2841.3 (3322.4)	2527.5	-2100 , 9170
		V9	16	8677.5 (4901.8)	6790	2660 ,20340	1611.3 (4383.9)	927.5	-4825 ,11540
		V13	16	8480.3 (3253.3)	7572.5	3955 ,13690	1414.1 (3162.7)	1042.5	-4485 , 7530
		V17	16	8407.1 (5423.4)	6525	2805 ,24684	1340.9 (5131.3)	507.5	-7140 ,17129
		V21	16	7907.2 (3754.9)	6990	3375 ,14570	840.9 (3794.9)	867.5	-6120 , 7015
		V25	16	7315.9 (3924.5)	6917.5	2212 ,14450	249.6 (3325.0)	950	-6180 , 6895
	40 mg/kg	V-2	8	8829.4 (2753.2)	8582.5	5130 ,13540	－	－	－
		V1a	8	6578.1 (2348.1)	5732.5	3970 ,10400	－	－	－
		V5	8	10689.4 (4296.2)	12427.5	4730 ,14790	4111.3 (3322.8)	4650	-950 , 9170
		V9	8	9979.4 (5942.9)	7277.5	4445 ,20340	3401.3 (4618.1)	1287.5	-1715 ,11540
		V13	8	9145.0 (3673.3)	9652.5	4590 ,13690	2566.9 (2541.1)	1530	355 , 7530
		V17	8	7906.3 (3935.9)	7032.5	2805 ,13660	1328.1 (2012.8)	1180	-1915 , 3560
		V21	8	8044.4 (4062.4)	7530	3375 ,14500	1466.3 (3138.5)	867.5	-1985 , 6735
		V25	8	7494.9 (4374.7)	7640	2212 ,13580	916.8 (2573.4)	1230	-2418 , 3855
	80 mg/kg	V-2	8	9989.4 (3369.7)	9717.5	4635 ,14850	－	－	－
		V1a	8	7554.4 (2448.4)	6985	4635 ,11570	－	－	－
		V5	8	9125.6 (3046.1)	9660	4305 ,13080	1571.3 (2987.7)	970	-2100 , 6665
		V9	8	7375.6 (3506.6)	6665	2660 ,13450	-178.8 (3540.1)	-297.5	-4825 , 5895
		V13	8	7815.6 (2859.5)	7205	3955 ,11970	261.3 (3455.3)	52.5	-4485 , 5555
		V17	8	8908.0 (6853.0)	6080	4430 ,24684	1353.6 (7236.7)	415	-7140 ,17129
		V21	8	7770.0 (3696.8)	6530	3685 ,14570	215.6 (4485.0)	607.5	-6120 , 7015
		V25	8	7136.9 (3713.9)	6745	3205 ,14450	-417.5 (4006.4)	-300	-6180 , 6895

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.2-1 を引用］

2.7.6.2.4.3 ジストロフィン発現及びエクソン 53 スキッピング効率と月齢及びエクソン欠失部位との関連

各被験者のウェスタンブロット（新法、新法：追加解析）によるジストロフィン定量値の変化量及びエクソン 53 スキッピング効率の変化量（質量濃度比）と初回投与開始時の月齢及びジストロフィン遺伝子のエクソンの欠失部位との関連性を検討した（5.3.5.1-2 図 14.2.4-8、図 14.2.4-9、図 14.2.4-12、図 14.2.4-13、図 14.2.4-15、図 14.2.4-16）。

ジストロフィン定量値及びエクソン 53 スキッピング効率の変化量と月齢には明らかな相関は認められなかった。

エクソンの欠失部位については、エクソン 48-52、50-52、52 欠失の被験者では比較的高いジストロフィン発現を示す被験者が存在したが、エクソン 45-52 欠失の 6 例及び 49-52 欠失の 2 例ではいずれもジストロフィン定量値の変化量は 1%未満であった。

2.7.6.2.4.4 ジストロフィン発現と時間機能検査との関連

ウェスタンブロット（新法）によるジストロフィン定量値と時間機能検査（6 分間歩行距離、Timed Up & Go test、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間）の変化量との関連性を検討した（5.3.5.1-2 図 14.2.4-10）。

V24-26 にジストロフィン測定を行った被験者の解析において、床上起き上がり時間及び 10 m 歩行/走行時間の相関係数(r)はそれぞれ 0.64 及び 0.92 となり、ジストロフィン発現量が多い被験者ほど投与前後で運動機能の減少が小さい傾向が認められた。

2.7.6.2.4.5 ジストロフィン発現及びエクソン 53 スキッピング効率と血漿中薬物濃度との関連

ウェスタンブロット（新法、新法：追加解析）によるジストロフィン定量値の変化量及びエクソン 53 スキッピング効率の変化量と最終投与における血漿中薬物濃度（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$）の関連性を検討した。

ジストロフィン定量値の変化量と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の相関係数(r)は、新法では 0.03 及び 0.205、新法（追加解析）では 0.158 及び 0.318 となり、新法及び新法（追加解析）のいずれにおいても相関は低かった（5.3.5.1-2 図 14.2.4-7、図 14.2.4-11）。

一方、エクソン 53 スキッピング効率の変化量と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の相関係数(r)はそれぞれ 0.494 及び 0.675 であり、血漿中薬物濃度（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$）が高いほど、エクソン 53 スキッピング効率が高くなる傾向が認められた（5.3.5.1-2 図 14.2.4-14）。

2.7.6.2.4.6 サブグループ解析

主要評価項目について、筋生検実施時期（V12-13、V24-26）毎に値を算出し、投与前後の比較として対応のある t 検定を行った（5.3.5.1-2 表 11.1.2.8-1）。

免疫蛍光染色によるジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比（撮像領域ごと、筋線維ごと）及びジストロフィン陽性筋線維数の割合では、投与前後で統計学的に有意な差が認められた群はなかったが、いずれも V24-26 の 80 mg/kg 群で投与前後の増加が大きい傾向が認められた。

ウェスタンブロット（新法）によるジストロフィン定量値は、V24-26 の全例群において投与前後で統計学的に有意な増加が認められた。40 及び 80 mg/kg 群共に V12-13 と比較して V24-26 で投与前後の増加が大きい傾向が認められた。

RT-PCR によるエクソン 53 スキッピング効率（質量濃度比、モル濃度比）は、いずれの筋生検実施時期においても投与前後で統計学的に有意な増加が認められた。40 及び 80 mg/kg 群共に V12-13 と比較して V24-26 で投与前後の増加が大きい傾向が認められた。

2.7.6.2.5 薬物動態

（1） 血漿中濃度及び尿中排泄率

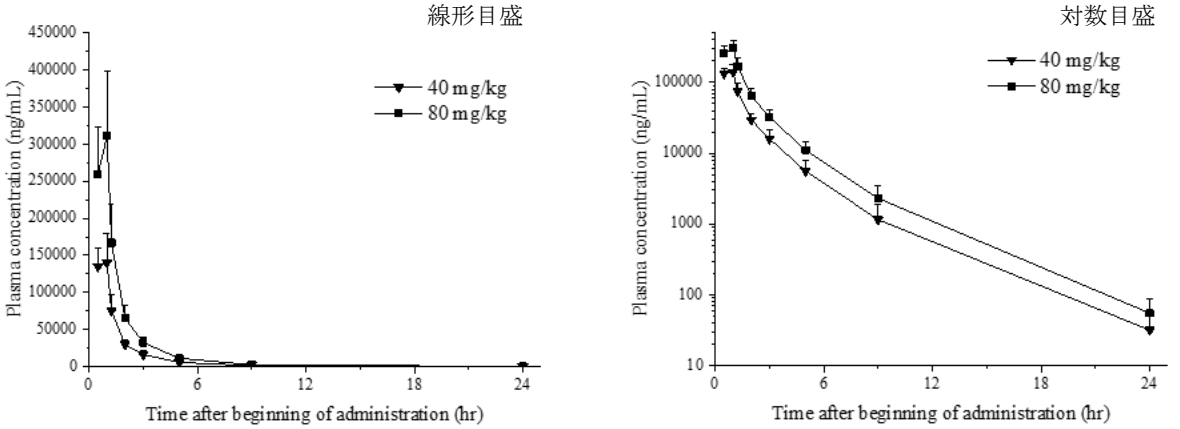
NS-065/NCNP-01 を DMD 患者に静脈内投与（40 及び 80 mg/kg）した後の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.2.5-1 に、初回投与時（V1a）及び最終投与時（V24）の血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.5-1 に示す。

NS-065/NCNP-01 の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 0.75～1 時間（投与量毎の中央値）、$t_{1/2}$ は 2.00～2.49 時間（投与量毎の平均値）であり、投与量間で大きな違いは認められなかった。

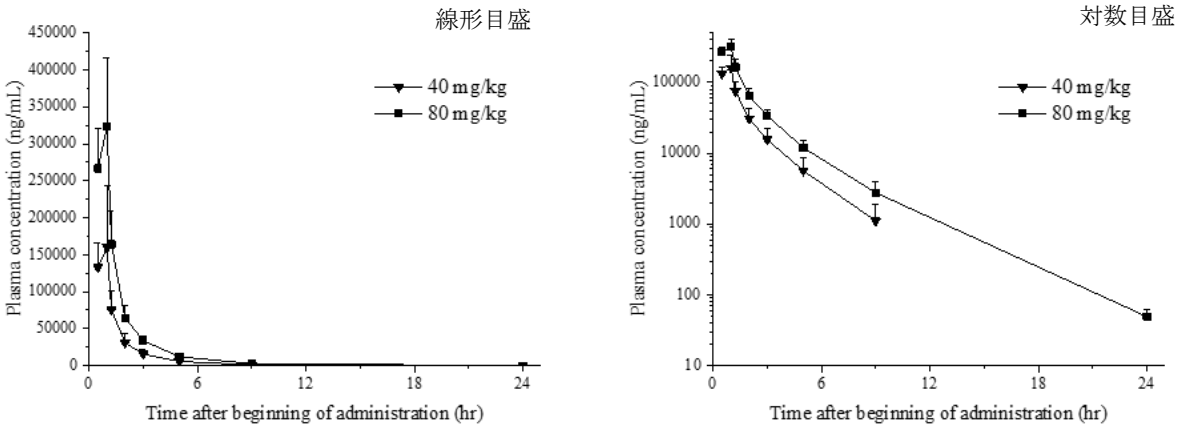
40 mg/kg 群の C_{max}、$AUC_{0\text{–}last}$、$AUC_{0\text{–}\infty}$、CL_{tot} 及び Vd_{ss} は初回投与時でそれぞれ 147000 ng/mL、235000 ng·hr/mL、235000 ng·hr/mL、179 mL/hr/kg 及び 238 mL/kg、最終投与時でそれぞれ 165000 ng/mL、240000 ng·hr/mL、241000 ng·hr/mL、185 mL/hr/kg 及び 224 mL/kg であった。

また、80 mg/kg 群の C_{max}、AUC_{0-last}、$AUC_{0-\infty}$、CL_{tot} 及び Vd_{ss} は初回投与時でそれぞれ 321000 ng/mL、490000 ng·hr/mL、491000 ng·hr/mL、164 mL/hr/kg 及び 223 mL/kg、最終投与時でそれぞれ 329000 ng/mL、508000 ng·hr/mL、508000 ng·hr/mL、165 mL/hr/kg 及び 234 mL/kg であった。血漿中 NS-065/NCNP-01 濃度は投与量の増加と共に上昇した。

【初回投与時：V1a】



【最終投与時：V24】



各ポイントは平均値+標準偏差（N=8）を示す。

図 2.7.6.2.5-1　NS-065/NCNP-01 を DMD 患者に 1 時間かけて静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度（初回投与時：V1a、最終投与時：V24）

［5.3.5.1-2 図 11.2-1 を引用］

表 2.7.6.2.5-1　NS-065/NCNP-01 を DMD 患者に 1 時間かけて静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータ値（初回投与時：V1a、最終投与時：V24）

採血時間(hr)		初回投与時（V1a）		最終投与時（V24）	
		40 mg/kg	80 mg/kg	40 mg/kg	80 mg/kg
血漿中未変化体濃度(ng/mL)	Pre	NC	NC	NC	NC
	0.5	135000±24100	259000±64800	133000±33200	267000±54300
	1	140000±39200	311000±87300	160000±82900	323000±93400
	1.25	75000±21400	167000±52200	75300±26000	164000±45200
	2	29600±6610	65200±16800	30900±12000	64500±16700
	3	16100±5200	32300±8000	15600±6380	33800±6920
	5	5590±2250	11100±3630	5680±3010	12000±3000
	9	1160±713	2310±1100	1110±755	2780±1240
	24	31.8±25.9	55.1±33.3	NC	49.1±13.6
C_{max} (ng/mL)		147000±34500	321000±74800	165000±79000	329000±91000
t_{max} (hr)		0.75 [1.00, 0.50]	1.00 [1.00, 0.50]	1.00 [1.00, 0.50]	1.00 [1.00, 0.50]
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)		235000±60000	490000±125000	240000±93500	508000±111000
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)		235000±60100	491000±125000	241000±93200	508000±111000
λ_Z (1/hr)		0.306±0.112	0.280±0.0181	0.391±0.147	0.283±0.00925
$t_{1/2}$ (hr)		2.43±0.527	2.49±0.163	2.00±0.700	2.45±0.0799
$MRT_{0-\infty}$ (hr)		1.36±0.249	1.37±0.185	1.27±0.319	1.43±0.147
CL_{tot} (mL/hr/kg)		179±37.7	164±51.5	185±58.0	165±38.1
Vd_{ss} (mL/kg)		238±39.2	223±69.4	224±55.4	234±50.4

平均値±標準偏差（N=8）、t_{max} のみ中央値［最大値，最小値］で表示
NC：算出不能（Not Calculated）

［5.3.5.1-2 表 11.2-1 を引用］

NS-065/NCNP-01 の投与後 24 時間までの投与量に対する尿中排泄率を表 2.7.6.2.5-2 に示す。

初回投与時における尿中排泄率は 40 mg/kg 群で 92.8%、80 mg/kg 群で 92.0%であった。また、最終投与時では 40 mg/kg 群で 95.6%、80 mg/kg 群で 93.1%であり、投与された NS-065/NCNP-01 の大部分が投与後 24 時間以内に尿中へ未変化体として排泄された。

表 2.7.6.2.5-2　NS-065/NCNP-01 を DMD 患者に 1 時間かけて静脈内投与した後の未変化体の尿中排泄率（%）

採尿時間 (hr)	初回投与時（V 1a）		最終投与時（V 24）	
	40 mg/kg	80 mg/kg	40 mg/kg	80 mg/kg
0–24	92.8±9.8	92.0±12.5	95.6±8.7	93.1±8.0

平均値±標準偏差（N=8、40 mg/kg の最終投与時のみ N=7）

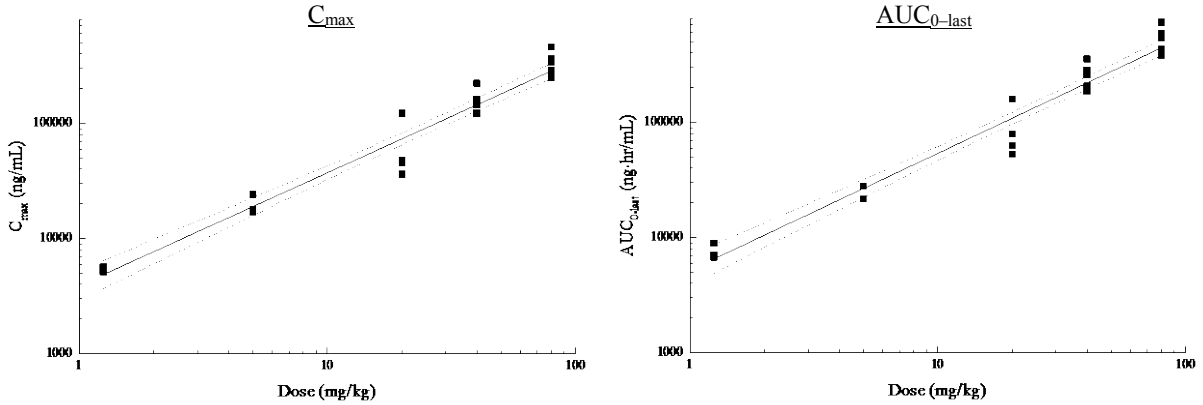
［5.3.5.1-2 表 11.2-2 を引用］

（2）　各投与量における薬物動態パラメータの比較

初回投与時における C_{max} 及び AUC_{0-last} を、NCNP/DMT01 試験で得られた結果と合わせて投与量に対して両対数変換してプロットしたグラフを図 2.7.6.2.5-2 に、Power model 解析及び Tukey 多重比較検定による統計解析の結果を表 2.7.6.2.5-3 及び表 2.7.6.2.5-4 に示す。なお、NCNP/DMT01 試験の結果は、2.7.6.3.5 項では検量線作成時に使用した標品の水分補正済みの濃度値を用いて評価したが、本解析では、さらに純度補正を行った後の濃度値を用いて評価した。

C_{max} 及び AUC_{0-last} と投与量を Power model により解析した結果、回帰直線の傾きはそれぞれ 0.9791 及び 1.0153 であり、傾きの 95%信頼区間に 1 を含むことから、1.25 mg/kg から 80 mg/kg の

投与量範囲において本薬の薬物動態は線形であることが確認された。また、$t_{1/2}$、CL_{tot} 及び Vd_{ss} について投与量間で差が認められなかった。



直線は対数変換した各値の回帰直線、点線は回帰直線の 95%信頼区間
1.25 mg/kg 群：N=3、5 mg/kg 群：N =3、20 mg/kg 群：N =4、40 mg/kg 群：N =8、80 mg/kg 群：N =8

図 2.7.6.2.5-2　NS-065/NCNP-01 を DMD 患者に 1 時間かけて静脈内投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ と投与量の関係（両対数変換、初回投与時）

［5.3.5.1-2 図 11.2-2 を引用］

表 2.7.6.2.5-3　初回投与時における NS-065/NCNP-01 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ と投与量の関係を Power model 解析した場合の回帰直線の傾き及びその 95%信頼区間

	回帰直線の傾き	95%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}	0.9791	0.8918	1.0665
$AUC_{0\text{–}last}$	1.0153	0.9280	1.1027

［5.3.5.1-2 表 11.2-3 を引用］

表 2.7.6.2.5-4　初回投与時における NS-065/NCNP-01 の $t_{1/2}$、CL_{tot} 及び Vd_{ss} に対する投与量間の比較

	投与量	1.25 mg/kg	5 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg
$t_{1/2}$ (hr)	5 mg/kg	1.0000	-	-	-
	20 mg/kg	0.9979	0.9960	-	-
	40 mg/kg	0.1591	0.1421	0.1997	-
	80 mg/kg	0.0859	0.0759	0.1035	0.9913
CL_{tot} (mL/hr/kg)	5 mg/kg	0.9799	-	-	-
	20 mg/kg	0.5670	0.8874	-	-
	40 mg/kg	0.9990	0.9932	0.5114	-
	80 mg/kg	0.9982	0.8665	0.2137	0.9430
Vd_{ss} (mL/kg)	5 mg/kg	0.9972	-	-	-
	20 mg/kg	0.5852	0.7909	-	-
	40 mg/kg	0.9550	0.9982	0.8161	-
	80 mg/kg	1.0000	0.9984	0.4434	0.9312

各値は Tukey 多重比較検定における P 値
1.25 mg/kg 群：N=3、5 mg/kg 群：N=3、20 mg/kg 群：N=4、40 mg/kg 群：N=8、80 mg/kg 群：N=8

［5.3.5.1-2 表 11.2-4 を引用］

（3） 投与初日と投与最終日との薬物動態パラメータ及び尿中排泄率の比較

初回投与時及び最終投与時における C_{max}、AUC_{0-last}、$t_{1/2}$、CL_{tot}、Vd_{ss}、t_{max} 及び尿中排泄率について、対応のある t 検定による統計解析の結果を表 2.7.6.2.5-5 に示す。なお、尿中排泄率の解析においては、尿回収装置の不具合による尿の回収漏れのため、最終投与時の尿中排泄率が著しく低値を示した被験者（被験者識別コード：[redacted]）を除外した。

投与量によらず、いずれのパラメータについても初回投与時及び最終投与時の間で有意な差は認められなかったことから、反復投与による影響はないと考えられた。

表 2.7.6.2.5-5　初回投与時及び最終投与時における薬物動態パラメータ及び尿中排泄率について対応のある t 検定による統計解析の結果

	投与量	P 値
C_{max}(ng/mL)	40 mg/kg	0.5288
	80 mg/kg	0.9209
AUC_{0-last}(ng·hr/mL)	40 mg/kg	0.8654
	80 mg/kg	0.5539
$t_{1/2}$(hr)	40 mg/kg	0.0823
	80 mg/kg	0.6328
CL_{tot}(mL/hr/kg)	40 mg/kg	0.9061
	80 mg/kg	0.7147
Vd_{ss}(mL/kg)	40 mg/kg	0.2382
	80 mg/kg	0.5629
t_{max}(hr)	40 mg/kg	0.4512
	80 mg/kg	0.3506
尿中排泄率（%）	40 mg/kg	0.5279
	80 mg/kg	0.8021

各値は対応のある t 検定における P 値（有意水準：5%）
C_{max}、AUC_{0-last}、$t_{1/2}$、CL_{tot} 及び Vd_{ss} は対数変換した値を、t_{max} 及び尿中排泄率は対数変換しない値を用いて検定した。

［5.3.5.1-2 表 11.2-5 を引用］

2.7.6.2.6 安全性

2.7.6.2.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

本試験では、割り付けられた治験薬（NS-065/NCNP-01 40 又は 80 mg/kg）を週 1 回 24 週間投与することとしていた。投与群別に投与期間の記述統計量を表 2.7.6.2.6.1-1 に示す。

投与期間の平均値（標準偏差）は、40 mg/kg 群 161.8 日（1.2 日）、80 mg/kg 群 161.8 日（0.5 日）であった。

表 2.7.6.2.6.1-1　投与期間（日）

投与群	全例	40 mg/kg 群	80 mg/kg 群
N	16	8	8
Mean (SD)	161.8 (0.9)	161.8 (1.2)	161.8 (0.5)
Median	162	162	162
Min～Max	160～164	160～164	161～162

［5.3.5.1-2 表 12.1-1 を引用］

2.7.6.2.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.6.2.6.2-1 に示す。

有害事象発現率は両群共に 87.5%（7/8 例）、副作用発現率は 40 mg/kg 群 37.5%（3/8 例）、80 mg/kg 群 75.0%（6/8 例）であった。

程度別の有害事象の集計の結果、40 及び 80 mg/kg 群共に Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。程度別の有害事象発現率は、40 mg/kg 群では Grade 1 が 12.5%（1/8 例）及び Grade 2 が 75.0%（6/8 例）、80 mg/kg 群では Grade 2 が 87.5%（7/8 例）であった。

死亡に至った有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、80 mg/kg 群で上気道感染が 1 例認められた。

休薬に至った有害事象は、40 mg/kg 群でインフルエンザ及び湿疹が各 1 例認められ、湿疹は副作用であった。

表 2.7.6.2.6.2-1 有害事象の要約

群			全例		40 mg/kg 群		80 mg/kg 群	
安全性解析対象例数			16		8		8	
有害事象発現例数（%）		有害事象	14	(87.5)	7	(87.5)	7	(87.5)
		副作用	9	(56.3)	3	(37.5)	6	(75.0)
程度別 [a]	有害事象発現例数（%）	Grade 1	1	(6.3)	1	(12.5)	0	
		Grade 2	13	(81.3)	6	(75.0)	7	(87.5)
		Grade 3	0		0		0	
		Grade 4	0		0		0	
		Grade 5	0		0		0	
	副作用発現例数（%）	Grade 1	5	(31.3)	2	(25.0)	3	(37.5)
		Grade 2	4	(25.0)	1	(12.5)	3	(37.5)
		Grade 3	0		0		0	
		Grade 4	0		0		0	
		Grade 5	0		0		0	
死亡に至った有害事象発現例数（%）		全発現例数	0		0		0	
		副作用	0		0		0	
重篤な有害事象発現例数（%）		全発現例数	1	(6.3)	0		1	(12.5)
		副作用	0		0		0	
中止に至った有害事象発現例数（%）		全発現例数	0		0		0	
		副作用	0		0		0	
休薬に至った有害事象発現例数（%）		全発現例数	2	(12.5)	2	(25.0)	0	
		副作用	1	(6.3)	1	(12.5)	0	

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の 4 段階で評価され、「関連なし」以外に判定された場合を副作用として集計した。
a：CTCAE（ver.4.0）に従い評価した。同一被験者に複数の事象が発現した場合は、一番重い程度に 1 例とカウントした。

［5.3.5.1-2 表 12.2.1-1 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.2.8-1 に示す。

有害事象発現率は全体で 87.5%（14/16 例）、副作用発現率は 56.3%（9/16 例）であった。

投与群ごとの有害事象発現率は両群共に 87.5%（7/8 例）、副作用発現率は 40 mg/kg 群 37.5%（3/8 例）、80 mg/kg 群 75.0%（6/8 例）であった。

全体で 2 例以上発現した有害事象は、上咽頭炎及び上気道感染が各 4 例（40 mg/kg 群：各 1 例、

80 mg/kg 群：各 3 例）、挫傷 3 例（3 例、0 例）、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 3 例（1 例、2 例）、インフルエンザ 2 例（2 例、0 例）、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、インターロイキン濃度増加、四肢痛、発疹及び湿疹が各 2 例（各 1 例、各 1 例）、発熱、駆出率減少及び蕁麻疹が各 2 例（各 0 例、各 2 例）であった。

また、全体で 2 例以上発現した副作用は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加及びインターロイキン濃度増加が各 2 例（各 1 例、各 1 例）、発熱、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、駆出率減少及び蕁麻疹が各 2 例（各 0 例、各 2 例）であった。

程度別の有害事象発現率を表 2.7.6.2.8-2 に、副作用発現率を 5.3.5.1-2 表 14.3.1-4 に示す。

40 及び 80 mg/kg 群共に Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

Grade 2 の有害事象は、40 mg/kg 群で 75.0%（6 例 16 件）及び 80 mg/kg 群で 87.5%（7 例 24 件）認められ、副作用は 40 mg/kg 群で 12.5%（1 例 1 件）及び 80 mg/kg 群で 37.5%（3 例 10 件）認められた。Grade 1 の有害事象は、40 mg/kg 群で 12.5%（1 例 25 件）及び 80 mg/kg 群で 0.0%（0 例 23 件）認められ、副作用は 40 mg/kg 群で 25.0%（2 例 3 件）及び 80 mg/kg 群で 37.5%（3 例 13 件）認められた。

全体で 2 例以上発現した Grade 2 の有害事象は、上咽頭炎 4 例（40 mg/kg 群：1 例、80 mg/kg 群：3 例）、上気道感染 3 例（0 例、3 例）、インフルエンザ及び挫傷が各 2 例（各 2 例、各 0 例）、湿疹 2 例（1 例、1 例）、駆出率減少 2 例（0 例、2 例）であった。

全体で 2 例以上発現した Grade 2 の副作用は、駆出率減少 2 例（0 例、2 例）であった。

なお、程度別の有害事象及び副作用の集計では、同一カテゴリーで複数の事象が発現した場合、例数は一番重い程度の事象で集計した。

初発時期別（≦4 w、≦8 w、≦12 w、≦16 w、≦20 w、20 w<）の有害事象発現率を群別に表 2.7.6.2.8-3～表 2.7.6.2.8-5 に、副作用発現率は 5.3.5.1-2 表 14.3.1-6 に示す。

初発時期別の有害事象は、両群共にほとんどは 4 週以内に発現していた。

全体で 4 週以降に初発の有害事象（2 例以上発現）は、上咽頭炎（≦8 w：3 例、≦12 w：1 例）、インフルエンザ（≦12 w：2 例）、挫傷（≦8 w：1 例、≦16 w：1 例、20 w <：1 例）、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（≦16 w：2 例、≦ 20：1 例）、駆出率減少（≦20 w：1 例、20 w<：1 例）、四肢痛（≦16 w：1 例、20 w<：1 例）であった。

また、全体で 4 週以降に初発の副作用（2 例以上発現）は、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（≦16 w：2 例）、駆出率減少（≦20 w：1 例、20 w<：1 例）であった。

腎機能に関する有害事象として、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が 3 例（40 mg/kg 群：1 例、80 mg/kg 群：2 例）に認められたが、いずれも Grade 1 であった。また、その他の腎機能に関連する臨床検査値の有害事象として、40 mg/kg 群で尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中アルブミン陽性、α1 ミクログロブリン増加、80 mg/kg 群で尿中 β2 ミクログロブリン増加が各 1 例発現したが、尿中蛋白陽性は Grade 2、それ以外は Grade 1 で、いずれも因果関係は否定されていることから、腎機能への明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.2.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

（2）　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 80 mg/kg 群で 1 例 1 件に入院の延長を必要とした上気道感染が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.3-1 に示す。

表 2.7.6.2.6.3-1　重篤な有害事象一覧

投与群	被験者コード[a]	性別	年齢	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
80 mg/kg	[redacted]	男	[redacted]	上気道感染	16	23	関連なし	2	重篤	継続	回復

a：被験者識別コードの「NS065/NCNP01-P1/2-」は省略
b：MedDRA/J ver. 20.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-2 表 12. 3.2-1 を引用］

重篤な有害事象の詳細を以下に記載する。

【80 mg/kg 群　NS065/NCNP01-P1/2-[redacted]　上気道感染】

投与群	被験者コード[a]	性別	年齢	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
80 mg/kg	[redacted]	男	[redacted]	上気道感染	16	23	関連なし	2	重篤	継続	回復
				鼻漏	112	4	関連なし	1	非重篤	継続	回復
				蕁麻疹	126	1	おそらく関連あり	1	非重篤	継続	回復

既往歴	なし
合併症	なし
併用薬[e]	プレドニゾロン
重篤理由	治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	-44 日目：治験参加に同意、スクリーニング検査開始 1 日目：治験薬の初回投与 6 日目：治験薬の 2 回目投与、有害事象なく予定通りに退院 15 日目：治験薬の 3 回目投与 16 日目：早朝の 5 時 20 分に 39.0 度の発熱、鼻汁、湿性咳嗽が出現 インフルエンザ検査、採血、採尿、血培検査実施 内服加療で経過観察 16 日目の午後より自然解熱 17 日目：湿性咳嗽は続いているが増悪ないため、本日退院（治験のための入院は、本来、16 日目までの予定であった。）
治験担当医師の見解	被験者は、治験薬投与の翌日に発熱、鼻汁・湿性咳嗽が出現するが、1 週間前より家族に同じような症状が出現していることから、接触感染による症状出現と考え、治験薬との合理的な因果関係はないと判断する。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	担当医師は治験薬の 3 回目投与開始翌日に発熱、鼻汁、湿性咳嗽の症状が発現したが、1 週間前より被験者家族に同様の症状が発現していることから、接触感染による症状発現であると評価し、治験薬との因果関係を否定している。企業としても、担当医師の評価に異論なく、上気道感染と治験薬との因果関係は「なし」と判断する。

a：被験者識別コードの「NS065/NCNP01-P1/2-」は省略
b：MedDRA/J ver. 20.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数（日）
e：有害事象発現までに使用されていた薬剤

（3） 中止に至った有害事象

本試験では、中止に至った有害事象は認められなかった。

（4） 休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象は、40 mg/kg 群で 2 例 2 件（インフルエンザ及び湿疹が各 1 例）認められた。湿疹は V3 受診時に確認され、投与の翌日に悪化したため近医（皮膚科）を受診し治療を受けた。V4 の投与は休薬とし、その後、改善傾向であったため V5 より治験薬投与を再開したが、悪化することなく回復した。湿疹は副作用であった。休薬に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.2.6.3-2 休薬に至った有害事象一覧

投与群	被験者コード[a]	性別	年齢	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
40 mg/kg	[redacted]	男	[redacted]	湿疹	17	70	関連あるかもしれない	2	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	男	[redacted]	インフルエンザ	77	8	関連なし	2	非重篤	休薬	回復

a：被験者識別コードの「NS065/NCNP01-P1/2-」は省略
b：MedDRA/J ver. 20.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-2 表 12.3.3-1 を引用］

2.7.6.2.6.4 臨床検査値

重要な異常を示した臨床検査値（血液学的・血液生化学的検査）の集計の結果、投与後最悪値の Grade が 2 以上かつベースラインの Grade より悪化した被験者数が全体で 2 例以上認められたのは、好中球（<1500/mm^3）2 例（40 mg/kg 群 : 1 例、80 mg/kg 群 : 1 例）、リンパ球（>4000/mm^3）7 例（3 例、4 例）、リンパ球（<800/mm^3）2 例（2 例、0 例）、トリグリセライド（>300 mg/dL）4 例（3 例、1 例）、血糖（>160 mg/dL）2 例（1 例、1 例）、AST（>3.0×ULN）13 例（7 例、6 例）、ALT（>3.0×ULN）6 例（3 例、3 例）、クレアチニン（>1.5×BL 又は>1.5×ULN）4 例（3 例、1 例）、K（>5.5 mmol/L）3 例（2 例、1 例）であった（表 2.7.6.2.6.4-1）。いずれの臨床検査値においても、用量に依存して重要な異常が増加するような傾向は認められなかった。

NCNP/DMT01 試験では貧血が 10 例中 7 例で発現していたが、本試験では認められず、また、ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット及び鉄に関する血液生化学的検査（Fe、フェリチン及び TIBC）に用量依存的な低下は認められなかった。

表 2.7.6.2.6.4-1 臨床検査値（血液学的・血液生化学的検査）の重要な異常の集計

項目	基準値	全例			40 mg/kg 群			80 mg/kg 群		
		N	n*	%	N	n*	%	N	n*	%
ヘモグロビン	>ULN+2 g/dL BL>ULN の場合>BL+2 g/dL	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
	<10 g/dL	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
白血球数	>100000/mm^3	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
	<3000/mm^3	16	1	6.3	8	0	0.0	8	1	12.5
好中球	<1500/mm^3	16	2	12.5	8	1	12.5	8	1	12.5
リンパ球	>4000/mm^3	16	7	43.8	8	3	37.5	8	4	50.0
	<800/mm^3	16	2	12.5	8	2	25.0	8	0	0.0
血小板	<75000/mm^3	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
アルブミン	<3 g/dL	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
総コレステロール	>300 mg/dL	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
トリグリセライド	>300mg/dL	16	4	25.0	8	3	37.5	8	1	12.5
血糖	>160 mg/dL	16	2	12.5	8	1	12.5	8	1	12.5
	<55 mg/dL	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
総ビリルビン	>1.5×ULN	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
AST	>3.0×ULN	16	13	81.3	8	7	87.5	8	6	75.0
ALT	>3.0×ULN	16	6	37.5	8	3	37.5	8	3	37.5
γ-GTP	>2.5×ULN	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
ALP	>2.5×ULN	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
クレアチニン	>1.5×BL 又は>1.5×ULN	16	4	25.0	8	3	37.5	8	1	12.5
Na	>150 mmol/L	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
	<130 mmol/L	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
K	>5.5 mmol/L	16	3	18.8	8	2	25.0	8	1	12.5
Ca	補正血清 Ca として>11.5 mg/dL	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
	補正血清 Ca として<8.0 mg/dL	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
P	<2.5 mg/dL	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
CK	>2.5×ULN	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
PT-INR	>1.5×ULN	16	0	0.0	8	0	0.0	8	0	0.0
APTT	>1.5×ULN	16	1	6.3	8	1	12.5	8	0	0.0

*：投与後最悪値の Grade が 2 以上でかつベースラインの Grade より悪化した被験者数
BL：ベースライン値、ULN：基準値上限

［5.3.5.1-2 表 12.4.2.1-1 を引用］

2.7.6.2.6.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

重要な異常を示したバイタルサイン（血圧、脈拍数）の集計では、収縮期血圧が高値（≧140 mmHg かつ≧BL+20 mmHg）を示した被験者が 40 及び 80 mg/kg 群で各 1 例、収縮期血圧が低値（<100 mmHg かつ≦BL-20 mmHg）を示した被験者が 4 例及び 6 例、拡張期血圧が高値（≧90 mmHg かつ≧BL+20 mmHg）を示した被験者が 4 例及び 3 例、脈拍数が高値（≧100 拍/分かつ≧BL+15 拍/分）を示した被験者が 6 例及び 5 例、脈拍数が低値（<60 拍/分かつ≦BL-15 拍/分）を示した被験者が 40 mg/kg 群で 2 例認められたが（表 2.7.6.2.6.5-1）、担当医は臨床上問題となる異常とは判断しなかった。

表 2.7.6.2.6.5-1　バイタルサイン（血圧、脈拍数）の重要な異常の集計

項目	基準値	全例			40 mg/kg			80 mg/kg		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
収縮期血圧	≧140 mmHg かつ ≧BL+20 mmHg	16	2	12.5	8	1	12.5	8	1	12.5
	<100 mmHg かつ ≦BL-20 mmHg	16	10	62.5	8	4	50.0	8	6	75.0
拡張期血圧	≧90 mmHg かつ ≧BL+20 mmHg	16	7	43.8	8	4	50.0	8	3	37.5
脈拍数	≧100 拍/分 かつ ≧BL+15 拍/分	16	11	68.8	8	6	75.0	8	5	62.5
	<60 拍/分 かつ ≦BL-15 拍/分	16	2	12.5	8	2	25.0	8	0	0.0

BL：ベースライン値

［5.3.5.1-2 表 12.5.1-1 を引用］

（2）　免疫学的検査

抗ジストロフィン抗体及び抗ビルトラルセン抗体が検出された被験者は認められなかった（5.3.5.1-2 表 14.3.6-12）。

（3）　標準 12 誘導心電図

安静時標準 12 誘導心電図では、いずれの群においても臨床上問題となる異常は認められなかった（5.3.5.1-2 12.5.3）。

投与後最悪値の QTc 間隔は、全ての被験者で Fridericia 補正では 450 msec 以下、Bazett 補正では 480 msec 以下であった（表 2.7.6.2.6.5-2）。また、ベースラインから投与後最悪値までの変化量は、いずれの補正においても全ての被験者で 30 msec 以下であった。

血漿中薬物濃度と QTc 間隔の変化との関係にヒステリシス効果は認められなかった。また、血漿中薬物濃度と QTc 間隔の変化量の相関係数は小さく（Bazett 補正：r=0.124、Fridericia 補正：r=0.22）、回帰直線の傾きも小さかった。

表 2.7.6.2.6.5-2　安静時標準 12 誘導心電図の重要な異常の集計（投与後値）

項目	投与群	投与後最悪値							
		N	≦450 msec		450< ≦480 msec		480< ≦500 msec		500 msec<	
			n	%	n	%	n	%	n	%
QTc 間隔（Fridericia 補正）	全例	16	16	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	40 mg/kg 群	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	80 mg/kg 群	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
QTc 間隔（Bazett 補正）	全例	16	9	56.3	7	43.8	0	0.0	0	0.0
	40 mg/kg 群	8	5	62.5	3	37.5	0	0.0	0	0.0
	80 mg/kg 群	8	4	50.0	4	50.0	0	0.0	0	0.0

［5.3.5.1-2 表 12.5.3-1 を引用］

（4）　心エコー検査

心エコー検査の結果、40 mg/kg 群では臨床上問題となる異常は認められなかったが、80 mg/kg 群では 1 例の被験者に V17、V21 及び V25 時点で、1 例の被験者に V21 及び V25 時点で、臨床上問題となる異常、有害事象として駆出率減少が認められたが、DMD の病態の進行によるものと考えられた（5.3.5.1-2 12.5.4）。

（5） 肺機能検査

肺機能検査では、いずれの群においても臨床上問題となる異常は認められなかった（5.3.5.1-2 12.5.5）。

2.7.6.2.7 結論

有効性について、ベースラインと比較して投与後で有意なジストロフィン発現が認められ、NS-065/NCNP-01 の有効性が示唆された。また、ジストロフィン発現量が用量依存的及び投与期間依存的に増加する傾向が認められたことから、高い用量を長期間投与することでより高いジストロフィン発現を誘導できる可能性が示唆された。NS-065/NCNP-01 投与によるジストロフィン発現と運動機能が正に相関する可能性が示唆されたが、今後の試験でさらなる検討が必要と考えられた。

安全性について、いずれの有害事象も用量に依存して増加する傾向はなく、Grade 2 以下であった。

以上より、NS-065/NCNP-01 の 40 及び 80 mg/kg の 24 週間投与によりジストロフィン発現が認められ、いずれの用量においても安全性に問題はなかった。

2.7.6.2.8 付録

表 2.7.6.2.8-1 因果関係別の有害事象発現率

	有害事象						副作用					
	全例			40 mg/kg			80 mg/kg			全例			40 mg/kg			80 mg/kg		
評価例数	16			8			8			16			8			8		
発現例数	14			7			7			9			3			6		
発現率（%）	87.5			87.5			87.5			56.3			37.5			75.0		
発現件数	88			41			47			27			4			23		
SOC 及び PT	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%
眼障害	2	2	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5									
アレルギー性結膜炎	1	1	6.3				1	1	12.5									
角膜炎	1	1	6.3	1	1	12.5												
胃腸障害	4	5	25.0	2	2	25.0	2	3	25.0	1	2	6.3				1	2	12.5
腹痛	1	1	6.3				1	1	12.5	1	1	6.3				1	1	12.5
下痢	1	1	6.3				1	1	12.5	1	1	6.3				1	1	12.5
上腹部痛	1	1	6.3				1	1	12.5									
齲歯	1	1	6.3	1	1	12.5												
嘔吐	1	1	6.3	1	1	12.5												
一般・全身障害および投与部位の状態	4	5	25.0				4	5	50.0	3	3	18.8				3	3	37.5
発熱	2	2	12.5				2	2	25.0	2	2	12.5				2	2	25.0
注射部位紅斑	1	1	6.3				1	1	12.5	1	1	6.3				1	1	12.5
注射部位疼痛	1	1	6.3				1	1	12.5									
注射部位腫脹	1	1	6.3				1	1	12.5									
感染症および寄生虫症	10	18	62.5	4	7	50.0	6	11	75.0									
上咽頭炎	4	8	25.0	1	2	12.5	3	6	37.5									
上気道感染	4	6	25.0	1	1	12.5	3	5	37.5									
インフルエンザ	2	2	12.5	2	2	25.0												
鼻炎	1	1	6.3	1	1	12.5												
縫合糸膿瘍	1	1	6.3	1	1	12.5												
傷害、中毒および処置合併症	5	11	31.3	4	10	50.0	1	1	12.5									
挫傷	3	4	18.8	3	4	37.5												
節足動物刺傷	1	1	6.3				1	1	12.5									
靭帯捻挫	1	1	6.3	1	1	12.5												
創離開	1	1	6.3	1	1	12.5												
擦過傷	1	1	6.3	1	1	12.5												
口唇損傷	1	1	6.3	1	1	12.5												
歯牙破折	1	1	6.3	1	1	12.5												
切開部位腫脹	1	1	6.3	1	1	12.5												
臨床検査	7	20	43.8	3	11	37.5	4	9	50.0	6	12	37.5	2	3	25.0	4	9	50.0
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	3	5	18.8	1	1	12.5	2	4	25.0	2	4	12.5				2	4	25.0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	3	12.5	1	2	12.5	1	1	12.5	2	3	12.5	1	2	12.5	1	1	12.5
駆出率減少	2	2	12.5				2	2	25.0	2	2	12.5				2	2	25.0
インターロイキン濃度増加	2	2	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5	2	2	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5
尿中 β2 ミクログロブリン増加	1	1	6.3				1	1	12.5	1	1	6.3				1	1	12.5
尿中アルブミン陽性	1	1	6.3	1	1	12.5												
ヘマトクリット減少	1	1	6.3	1	1	12.5												
尿中血陽性	1	1	6.3	1	1	12.5												
ヘモグロビン減少	1	1	6.3	1	1	12.5												
血清フェリチン減少	1	1	6.3	1	1	12.5												
尿中蛋白陽性	1	1	6.3	1	1	12.5												
α1 ミクログロブリン増加	1	1	6.3	1	1	12.5												
筋骨格系および結合組織障害	4	5	25.0	1	1	12.5	3	4	37.5									
四肢痛	2	2	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5									
関節痛	1	1	6.3				1	1	12.5									
関節炎	1	1	6.3				1	1	12.5									
背部痛	1	1	6.3				1	1	12.5									

表 2.7.6.2.8-1 因果関係別の有害事象発現率（続き）

	有害事象									副作用								
	全例			40 mg/kg			80 mg/kg			全例			40 mg/kg			80 mg/kg		
SOC 及び PT	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%
神経系障害	3	3	18.8	2	2	25.0	1	1	12.5									
浮動性めまい	1	1	6.3				1	1	12.5									
頭痛	1	1	6.3	1	1	12.5												
感覚鈍麻	1	1	6.3	1	1	12.5												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5									
鼻閉	1	1	6.3	1	1	12.5												
鼻漏	1	1	6.3				1	1	12.5									
皮膚および皮下組織障害	7	17	43.8	3	6	37.5	4	11	50.0	4	10	25.0	1	1	12.5	3	9	37.5
蕁麻疹	2	7	12.5				2	7	25.0	2	7	12.5				2	7	25.0
発疹	2	3	12.5	1	1	12.5	1	2	12.5	1	1	6.3				1	1	12.5
湿疹	2	2	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5	1	1	6.3	1	1	12.5			
毛髪変色	1	1	6.3				1	1	12.5	1	1	6.3				1	1	12.5
接触皮膚炎	1	2	6.3	1	2	12.5												
皮膚乾燥	1	1	6.3	1	1	12.5												
肥厚性瘢痕	1	1	6.3	1	1	12.5												

事象名 MedDRA/J ver 20.1

*：因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の 4 段階で評価され、「関連なし」以外に判定された場合を副作用として集計した。

**：同一症例で繰り返して発現した事象については、因果関係が同じもの（「有害事象」,「副作用」）を 1 例として取扱った。

［5.3.5.1-2 表 12.2.2.1-1 を引用］

表 2.7.6.2.8-2 程度別の有害事象発現率

	全例						40 mg/kg						80 mg/kg					
	計		Grade 1		Grade 2		計		Grade 1		Grade 2		計		Grade 1		Grade 2	
評価例数	16						8						8					
発現例数 [a]	14		1		13		7		1		6		7		0		7	
発現率（%）	87.5		6.3		81.3		87.5		12.5		75.0		87.5		0.0		87.5	
発現件数	88		48		40		41		25		16		47		23		24	
SOC 及び PT	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
眼障害	2	12.5	1	6.3	1	6.3	1	12.5	1	12.5			1	12.5			1	12.5
アレルギー性結膜炎	1	6.3			1	6.3							1	12.5			1	12.5
角膜炎	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
胃腸障害	4	25.0	3	18.8	1	6.3	2	25.0	2	25.0			2	25.0	1	12.5	1	12.5
腹痛	1	6.3			1	6.3							1	12.5			1	12.5
上腹部痛	1	6.3	1	6.3									1	12.5	1	12.5		
齲歯	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
下痢	1	6.3			1	6.3							1	12.5			1	12.5
嘔吐	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
一般・全身障害および投与部位の状態	4	25.0	4	25.0									4	50.0	4	50.0		
発熱	2	12.5	2	12.5									2	25.0	2	25.0		
注射部位紅斑	1	6.3	1	6.3									1	12.5	1	12.5		
注射部位疼痛	1	6.3	1	6.3									1	12.5	1	12.5		
注射部位腫脹	1	6.3	1	6.3									1	12.5	1	12.5		
感染症および寄生虫症	10	62.5			10	62.5	4	50.0			4	50.0	6	75.0			6	75.0
上咽頭炎	4	25.0			4	25.0	1	12.5			1	12.5	3	37.5			3	37.5
上気道感染	4	25.0	1	6.3	3	18.8	1	12.5	1	12.5			3	37.5			3	37.5
インフルエンザ	2	12.5			2	12.5	2	25.0			2	25.0						
鼻炎	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
縫合糸膿瘍	1	6.3			1	6.3	1	12.5			1	12.5						

表 2.7.6.2.8-2 程度別の有害事象発現率（続き）

	全例						40 mg/kg						80 mg/kg					
	計		Grade 1		Grade 2		計		Grade 1		Grade 2		計		Grade 1		Grade 2	
SOC 及び PT	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
傷害、中毒および処置合併症	5	31.3	1	6.3	4	25.0	4	50.0	1	12.5	3	37.5	1	12.5			1	12.5
挫傷	3	18.8	1	6.3	2	12.5	3	37.5	1	12.5	2	25.0						
節足動物刺傷	1	6.3			1	6.3							1	12.5			1	12.5
靱帯捻挫	1	6.3			1	6.3	1	12.5			1	12.5						
創離開	1	6.3			1	6.3	1	12.5			1	12.5						
擦過傷	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
口唇損傷	1	6.3			1	6.3	1	12.5			1	12.5						
歯牙破折	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
切開部位腫脹	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
臨床検査	7	43.8	4	25.0	3	18.8	3	37.5	2	25.0	1	12.5	4	50.0	2	25.0	2	25.0
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	3	18.8	3	18.8			1	12.5	1	12.5			2	25.0	2	25.0		
駆出率減少	2	12.5			2	12.5							2	25.0			2	25.0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	12.5	2	12.5			1	12.5	1	12.5			1	12.5	1	12.5		
インターロイキン濃度増加	2	12.5	2	12.5			1	12.5	1	12.5			1	12.5	1	12.5		
尿中アルブミン陽性	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
尿中 β2 ミクログロブリン増加	1	6.3	1	6.3									1	12.5	1	12.5		
ヘマトクリット減少	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
尿中血陽性	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
ヘモグロビン減少	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
血清フェリチン減少	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
尿中蛋白陽性	1	6.3			1	6.3	1	12.5			1	12.5						
α1 ミクログロブリン増加	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
筋骨格系および結合組織障害	4	25.0	2	12.5	2	12.5	1	12.5	1	12.5			3	37.5	1	12.5	2	25.0
四肢痛	2	12.5	2	12.5			1	12.5	1	12.5			1	12.5	1	12.5		
関節痛	1	6.3			1	6.3							1	12.5			1	12.5
関節炎	1	6.3			1	6.3							1	12.5			1	12.5
背部痛	1	6.3			1	6.3							1	12.5			1	12.5
神経系障害	3	18.8	2	12.5	1	6.3	2	25.0	2	25.0			1	12.5			1	12.5
浮動性めまい	1	6.3			1	6.3							1	12.5			1	12.5
頭痛	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
感覚鈍麻	1	6.3	1	6.3			1	12.5	1	12.5								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	12.5	1	6.3	1	6.3	1	12.5			1	12.5	1	12.5	1	12.5		
鼻閉	1	6.3			1	6.3	1	12.5			1	12.5						
鼻漏	1	6.3	1	6.3									1	12.5	1	12.5		
皮膚および皮下組織障害	7	43.8	2	12.5	5	31.3	3	37.5			3	37.5	4	50.0	2	25.0	2	25.0
湿疹	2	12.5			2	12.5	1	12.5			1	12.5	1	12.5			1	12.5
発疹	2	12.5	2	12.5			1	12.5	1	12.5			1	12.5	1	12.5		
蕁麻疹	2	12.5	1	6.3	1	6.3							2	25.0	1	12.5	1	12.5
接触皮膚炎	1	6.3			1	6.3	1	12.5			1	12.5						
皮膚乾燥	1	6.3			1	6.3	1	12.5			1	12.5						
毛髪変色	1	6.3	1	6.3									1	12.5	1	12.5		
肥厚性瘢痕	1	6.3			1	6.3	1	12.5			1	12.5						

事象名 MedDRA/J ver 20.1

CTCAE に従い評価した。同一カテゴリーで同一の被験者に同じ事象が複数回発現した場合、例数は一番重い程度の事象で集計した。

Grade 3、4、5 の有害事象は、発現しなかった。
a：同一被験者に複数の事象が発現した場合は、一番重い程度に 1 例とカウントした。

［5.3.5.1-2 表 12.2.2.2-1 を引用］

表 2.7.6.2.8-3 初発時期別の有害事象発現率（全例）

	全例													
	ALL		≦4 w		≦8 w		≦12 w		≦16 w		≦20 w		20w<	
評価例数	16		16		16		16		16		16		16	
発現例数 [a]	14		12		1		1		0		0		0	
発現率（%）	87.5		75.0		6.3		6.3		0.0		0.0		0.0	
SOC 及び PT	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
眼障害	2	12.5	1	6.3			1	6.3						
アレルギー性結膜炎	1	6.3					1	6.3						
角膜炎	1	6.3	1	6.3										
胃腸障害	4	25.0			1	6.3			2	12.5			1	6.3
腹痛	1	6.3			1	6.3								
上腹部痛	1	6.3											1	6.3
齲歯	1	6.3							1	6.3				
下痢	1	6.3							1	6.3				
嘔吐	1	6.3							1	6.3				
一般・全身障害および投与部位の状態	4	25.0	2	12.5	1	6.3	1	6.3						
発熱	2	12.5	1	6.3	1	6.3								
注射部位紅斑	1	6.3	1	6.3										
注射部位疼痛	1	6.3			1	6.3								
注射部位腫脹	1	6.3					1	6.3						
感染症および寄生虫症	10	62.5	4	25.0	4	25.0	2	12.5						
上咽頭炎	4	25			3	18.8	1	6.3						
上気道感染	4	25	3	18.8	1	6.3								
インフルエンザ	2	12.5					2	12.5						
鼻炎	1	6.3			1	6.3								
縫合糸膿瘍	1	6.3	1	6.3										
傷害、中毒および処置合併症	5	31.3	1	6.3	1	6.3			1	6.3	1	6.3	1	6.3
挫傷	3	18.8			1	6.3			1	6.3			1	6.3
節足動物刺傷	1	6.3									1	6.3		
靭帯捻挫	1	6.3			1	6.3								
創離開	1	6.3	1	6.3										
擦過傷	1	6.3							1	6.3				
口唇損傷	1	6.3											1	6.3
歯牙破折	1	6.3									1	6.3		
切開部位腫脹	1	6.3	1	6.3										
臨床検査	7	43.8	5	31.3					1	6.3			1	6.3
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	3	18.8							2	12.5	1	6.3		
駆出率減少	2	12.5									1	6.3	1	6.3
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	12.5	2	12.5										
インターロイキン濃度増加	2	12.5	2	12.5										
尿中アルブミン陽性	1	6.3									1	6.3		
尿中 β2 ミクログロブリン増加	1	6.3					1	6.3						
ヘマトクリット減少	1	6.3	1	6.3										
尿中血陽性	1	6.3									1	6.3		
ヘモグロビン減少	1	6.3	1	6.3										
血清フェリチン減少	1	6.3	1	6.3										
尿中蛋白陽性	1	6.3									1	6.3		
α1 ミクログロブリン増加	1	6.3									1	6.3		
筋骨格系および結合組織障害	4	25.0					1	6.3	2	12.5			1	6.3
四肢痛	2	12.5							1	6.3			1	6.3
関節痛	1	6.3									1	6.3		

表 2.7.6.2.8-3 初発時期別の有害事象発現率（全例）（続き）

	全例													
	ALL		≦4 w		≦8 w		≦12 w		≦16 w		≦20 w		20w<	
SOC 及び PT	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
関節炎	1	6.3					1	6.3						
背部痛	1	6.3							1	6.3				
神経系障害	3	18.8					2	12.5	1	6.3				
浮動性めまい	1	6.3					1	6.3						
頭痛	1	6.3							1	6.3				
感覚鈍麻	1	6.3					1	6.3						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	12.5	1	6.3					1	6.3				
鼻閉	1	6.3	1	6.3										
鼻漏	1	6.3							1	6.3				
皮膚および皮下組織障害	7	43.8	3	18.8	1	6.3	2	12.5			1	6.3		
湿疹	2	12.5	1	6.3			1	6.3						
発疹	2	12.5	1	6.3			1	6.3						
蕁麻疹	2	12.5	1	6.3							1	6.3		
接触皮膚炎	1	6.3					1	6.3						
皮膚乾燥	1	6.3			1	6.3								
毛髪変色	1	6.3							1	6.3				
肥厚性瘢痕	1	6.3					1	6.3						

事象名 MedDRA/J ver 20.1

a：各被験者において、初発に発現した事象の時期にカウントした。

［5.3.5.1-2 表 12.2.2.3-1 を引用］

表 2.7.6.2.8-4 初発時期別の有害事象発現率（40 mg/kg 群）

	40 mg/kg 群													
	ALL		≦4 w		≦8 w		≦12 w		≦16 w		≦20 w		20 w<	
評価例数	8		8		8		8		8		8		8	
発現例数 [a]	7		7		0		0		0		0		0	
発現率（%）	87.5		87.5		0.0		0.0		0.0		0.0		0.0	
SOC 及び PT	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
眼障害	1	12.5	1	12.5										
アレルギー性結膜炎														
角膜炎	1	12.5	1	12.5										
胃腸障害	2	25.0							2	25.0				
腹痛														
上腹部痛														
齲歯	1	12.5							1	12.5				
下痢														
嘔吐	1	12.5							1	12.5				
一般・全身障害および投与部位の状態														
発熱														
注射部位紅斑														
注射部位疼痛														
注射部位腫脹														
感染症および寄生虫症	4	50.0	1	12.5	1	12.5	2	25.0						
上咽頭炎	1	12.5					1	12.5						
上気道感染	1	12.5			1	12.5								
インフルエンザ	2	25.0					2	25.0						
鼻炎	1	12.5			1	12.5								
縫合糸膿瘍	1	12.5	1	12.5										
傷害、中毒および処置合併症	4	50.0	1	12.5	1	12.5			1	12.5			1	12.5
挫傷	3	37.5			1	12.5			1	12.5			1	12.5
節足動物刺傷														

表 2.7.6.2.8-4 初発時期別の有害事象発現率（40 mg/kg 群）（続き）

	全例													
	ALL		≦4 w		≦8 w		≦12 w		≦16 w		≦20 w		20w<	
SOC 及び PT	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
靭帯捻挫	1	12.5			1	12.5								
創離開	1	12.5	1	12.5										
擦過傷	1	12.5							1	12.5				
口唇損傷	1	12.5											1	12.5
歯牙破折	1	12.5									1	12.5		
切開部位腫脹	1	12.5	1	12.5										
臨床検査	3	37.5	3	37.5										
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	1	12.5									1	12.5		
駆出率減少														
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	12.5	1	12.5										
インターロイキン濃度増加	1	12.5	1	12.5										
尿中アルブミン陽性	1	12.5									1	12.5		
尿中 β2 ミクログロブリン増加														
ヘマトクリット減少	1	12.5	1	12.5										
尿中血陽性	1	12.5									1	12.5		
ヘモグロビン減少	1	12.5	1	12.5										
血清フェリチン減少	1	12.5	1	12.5										
尿中蛋白陽性	1	12.5									1	12.5		
α1 ミクログロブリン増加	1	12.5									1	12.5		
筋骨格系および結合組織障害	1	12.5											1	12.5
四肢痛	1	12.5											1	12.5
関節痛														
関節炎														
背部痛														
神経系障害	2	25.0					1	12.5	1	12.5				
浮動性めまい														
頭痛	1	12.5							1	12.5				
感覚鈍麻	1	12.5					1	12.5						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	12.5	1	12.5										
鼻閉	1	12.5	1	12.5										
鼻漏														
皮膚および皮下組織障害	3	37.5	2	25	1	12.5								
湿疹	1	12.5	1	12.5										
発疹	1	12.5	1	12.5										
蕁麻疹														
接触皮膚炎	1	12.5					1	12.5						
皮膚乾燥	1	12.5			1	12.5								
毛髪変色														
肥厚性瘢痕	1	12.5					1	12.5						

事象名 MedDRA/J ver 20.1

a：各被験者において、初発に発現した事象の時期にカウントした。

［5.3.5.1-2 表 12.2.2.3-2 を引用］

表 2.7.6.2.8-5 初発時期別の有害事象発現率（80 mg/kg 群）

	80 mg/kg 群													
	ALL		≦4 w		≦8 w		≦12 w		≦16 w		≦20 w		20 w<	
評価例数	8		8		8		8		8		8		8	
発現例数 [a]	7		5		1		1		0		0		0	
発現率（%）	87.5		62.5		12.5		12.5		0.0		0.0		0.0	
SOC 及び PT	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
眼障害	1	12.5					1	12.5						
アレルギー性結膜炎	1	12.5					1	12.5						
角膜炎														
胃腸障害	2	25.0			1	12.5							1	12.5
腹痛	1	12.5			1	12.5								
上腹部痛	1	12.5											1	12.5
齲歯														
下痢	1	12.5							1	12.5				
嘔吐														
一般・全身障害および投与部位の状態	4	50.0	2	25	1	12.5	1	12.5						
発熱	2	25.0	1	12.5	1	12.5								
注射部位紅斑	1	12.5	1	12.5										
注射部位疼痛	1	12.5			1	12.5								
注射部位腫脹	1	12.5					1	12.5						
感染症および寄生虫症	6	75.0	3	37.5	3	37.5								
上咽頭炎	3	37.5			3	37.5								
上気道感染	3	37.5	3	37.5										
インフルエンザ														
鼻炎														
縫合糸膿瘍														
傷害、中毒および処置合併症	1	12.5									1	12.5		
挫傷														
節足動物刺傷	1	12.5									1	12.5		
靭帯捻挫														
創離開														
擦過傷														
口唇損傷														
歯牙破折														
切開部位腫脹														
臨床検査	4	50.0	2	25.0					1	12.5			1	12.5
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	2	25.0							2	25				
駆出率減少	2	25.0									1	12.5	1	12.5
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	12.5	1	12.5										
インターロイキン濃度増加	1	12.5	1	12.5										
尿中アルブミン陽性														
尿中 β2 ミクログロブリン増加	1	12.5					1	12.5						
ヘマトクリット減少														
尿中血陽性														
ヘモグロビン減少														
血清フェリチン減少														
尿中蛋白陽性														
α1 ミクログロブリン増加														
筋骨格系および結合組織障害	3	37.5					1	12.5	2	25.0				
四肢痛	1	12.5							1	12.5				
関節痛	1	12.5									1	12.5		
関節炎	1	12.5					1	12.5						
背部痛	1	12.5							1	12.5				

表 2.7.6.2.8-5 初発時期別の有害事象発現率（80 mg/kg 群）（続き）

	全例													
	ALL		≦4 w		≦8 w		≦12 w		≦16 w		≦20 w		20w＜	
SOC 及び PT	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
神経系障害	1	12.5					1	12.5						
浮動性めまい	1	12.5					1	12.5						
頭痛														
感覚鈍麻														
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	12.5							1	12.5				
鼻閉														
鼻漏	1	12.5							1	12.5				
皮膚および皮下組織障害	4	50	1	12.5			2	25			1	12.5		
湿疹	1	12.5					1	12.5						
発疹	1	12.5					1	12.5						
蕁麻疹	2	25	1	12.5							1	12.5		
接触皮膚炎														
皮膚乾燥														
毛髪変色	1	12.5							1	12.5				
肥厚性瘢痕														

事象名 MedDRA/J ver 20.1

a：各被験者において、初発に発現した事象の時期にカウントした。

［5.3.5.1-2 表 12.2.2.3-3 を引用］

2.7.6.3 国内第 I 相：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした早期探索的試験（NCNP/DMT01）

資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1-1 試験方法

試験の標題：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験
試験番号：NCNP/DMT01
試験実施施設（実施国）：1 施設（日本）
試験期間： 2013 年 6 月 20 日（治験薬投与に至った最初の被験者の同意取得日） 2014 年 9 月 12 日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 I 相
公表論文：Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Sasaki M, et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. Sci Transl Med. 2018; 10(437) [2)]
目的：デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者に対する NS-065/NCNP-01 の安全性の検討、治療効果を予測するマーカーの探索及び薬物動態学的検討を通して、DMD に対する治療薬としての NS-065/NCNP-01 の有用性を検討する。
試験デザイン：単一施設、オープンラベル、医師主導治験
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数：9～10 例（1.25 mg/kg 群：3 例、5 mg/kg 群：3 例、20 mg/kg 群：3～4 例） 解析対象例数（安全性、有効性、薬物動態）：10 例（1.25 mg/kg 群：3 例、5 mg/kg 群：3 例、20 mg/kg 群：4 例） 被験者数の設定根拠： 本治験は探索的試験のため、主要評価項目である安全性に関しては、検定すべき統計学的な仮説は設定しなかった。そこで被験者数は統計学的な観点ではなく実施可能性に基づき設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】DMD 【選択基準】 (1) ジストロフィン遺伝子のエクソン 53 スキップによって、イン・フレーム欠失に修正可能なアウト・オブ・フレーム欠失が確認されている患者（仮登録時）。ただし当該変異の確認が、ジストロフィン遺伝子の全エクソンコピー数変化を検出できる検査［Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification（MLPA）、Comparative Genomic Hybridization（CGH）など］に基づかない場合、本登録時までにこれらの検査で再確認されていること (2) ジストロフィン遺伝子エクソン 53 の DNA シーケンスにより、NS-065/NCNP-01 との二重鎖形成を損なう可能性がある DNA 多型性が存在しない患者 (3) 被験者由来細胞における NS-065/NCNP-01 の *in vitro* アッセイの結果、ジストロフィン mRNA でのエクソン 53 スキップ及びジストロフィンタンパク質の発現が確認されている患者 (4) 同意取得時において年齢が 5 歳以上 18 歳未満の男性の患者 (5) 本治験の参加について同意能力を有する代諾者から、本治験の内容について十分な理解の上で、文書による同意が得られた患者。なお、被験者本人に対しても、理解力に応じた説明を行い、本人の自由意思によるアセントを可能な限り得るよう努力する

(6) 1 年以上の生存が見込まれる患者
(7) 原則、自力歩行が不可能な患者（被験者の組入れ状況により、自力歩行が可能な患者の組入れも可）
(8) NS-065/NCNP-01 の効果を適切に評価できる筋生検が可能な患者（前脛骨筋が欠如あるいは著しく萎縮していない患者）
(9) 12 誘導心電図において QTc が 450 msec 未満の患者（なお、脚ブロックが認められる場合は QTc が 480 msec 未満の患者）
(10) ステロイドを併用している患者においては、仮登録以降、ステロイドの用法･用量に著しい変更がないと予想される患者

【除外基準】
(1) 過去にリードスルー、エクソンスキッピング療法、ユートロフィン過剰発現療法等のジストロフィンタンパク又は類縁物質の発現回復を目的とした治験への参加歴のある患者
(2) 努力性肺活量（FVC）が予測値の 50%未満の患者
(3) 心エコー検査による左室駆出率（LVEF）が 40%未満あるいは左室内径短縮率（FS）が 25%未満の患者
(4) 治験薬の投与開始前 3 ヵ月以内に手術を受けた患者及び仮登録後から最終観察（投与後筋生検の 1 週間後）までに手術を受ける予定の患者
(5) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体で陽性である患者
(6) 免疫不全又は自己免疫疾患を有する患者
(7) 活動性又はコントロール不能な感染症、心筋症、肝疾患及び腎疾患を有する患者
(8) 治験薬の投与開始前 3 ヵ月以内に他の治験薬又は試験薬の投与を受けた患者
(9) 重篤な薬剤過敏症の既往歴のある患者
(10) 初回投与日から最終投与日の 6 ヵ月後まで、適切な避妊をすることに代諾者の同意が得られない患者
(11) その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

治験薬：NS-065/NCNP-01 125 mg の 5 mL アンプル製剤（水性注射剤）

用法・用量：
本試験は 3 つのコホートにより構成されており、コホート 1 から開始し、前コホートでの安全性を確認した後、次コホートを開始した。安全性の確認は、Grade 3 以上の副作用発現例数をもとに、安全性評価委員会が移行の可否、次コホートの用量検討を責任医師に提言することとした。
各コホートで規定された投与量（コホート 1：1.25 mg/kg、コホート 2：5 mg/kg、コホート 3：20 mg/kg）を 1 時間かけて、週 1 回、12 週間静脈内に投与した。なお原則、同一被験者内での投与量の増減は行わないこととした。

治療期間：12 週間（投与期間）、3～5 週間［投与後観察期間（最終観察まで）］

前治療及び併用療法：
仮登録後から最終観察（投与後筋生検の 1 週間後）まで、下記の薬剤及び治療を禁止した。
・他の治験薬
・イデベノン
・その他のコエンザイム Q10 製剤
・テオフィリン等の CYP1A2 で代謝される薬剤
・手術等の有効性、安全性の評価に影響を与える治療
これらの治療が必要な場合には、治療を優先させるために原則として治験を中止した。

評価項目：
主要評価項目
安全性：有害事象及び副作用

副次評価項目：

(1) 有効性
1) ジストロフィンタンパク質の発現
2) エクソン 53 をスキップしたジストロフィン mRNA 検出
3) 血清クレアチンキナーゼ（CK）値の推移
(2) 薬物動態
1) 血漿中 NS-065/NCNP-01 濃度
2) 尿中 NS-065/NCNP-01 濃度

統計手法：
(1) 主解析
有害事象及び副作用について、コホートごと及び全症例の発現症例数及び発現件数を集計、算出した。また、重篤度、程度別に分類を行い、コホートごと及び全症例の発現症例数、発現件数及び発現頻度を集計、算出した。
有害事象及び副作用は、MedDRA/J（ver.17.1）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。
臨床検査値について、コホートごと及び臨床検査項目別に、各被験者及びその平均値について検査時点ごとに推移図を作成した。バイタルサイン、心エコー検査、肺機能検査について、コホートごと及び検査項目別に、各被験者の検査時点ごとに推移図を作成した。
(2) 副次解析
1) 有効性
免疫蛍光染色におけるジストロフィン陽性線維数（%）及びジストロフィン／スペクトリン蛍光輝度の比、ウェスタンブロットにおけるジストロフィン／スペクトリン定量値の比、RT-PCR におけるジストロフィン mRNA のスキッピング効率について、被験者ごと及び用量ごとに、投与前及び投与後の筋生検時の要約統計量を算出し、（1）被験者ごとの投与前後のウェルチの t 検定、（2）各被験者で得られた算術平均について用量ごとの投与前後の対応のある t 検定を行った（ジストロフィン陽性線維数については（2）のみ実施した）。また、投与前及び投与後筋生検の変化量については、用量間における傾向検定を Jonckheere-Terpstra 検定により行った。
血清 CK 値について、用量ごとに各被験者の検査時点ごとに推移図を作成した。本登録時、Day42 及び Day84 の血液生化学検査で得られた血清 CK 値について、本登録時と Day42、本登録時と Day84 及び Day42 と Day84 のそれぞれの時点間で対応のある t 検定を用量ごとに行った。
なお、有効性解析に用いた各検定の有意水準は 0.05 とした。
2) 薬物動態
血漿中及び尿中 NS-065/NCNP-01 濃度から薬物動態パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与開始から血漿中濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、全身クリアランス（CL_{tot}）、定常状態における分布容積（Vd_{ss}）、尿中排泄率（Ae）］を算出し、投与量ごとに要約統計量を算出した。また、初回投与時と最終投与時の間で対応のある t 検定を行い、有意水準は 0.05 とした。検量線作成時に使用した標品の水分補正済み（純度補正なし）の濃度値を用いて、薬物動態パラメータを評価した。

2.7.6.3.2 被験者の内訳

同意を取得した 10 例すべての被験者が仮登録後に本登録された（1.25 mg/kg 群：3 例、5 mg/kg 群：3 例、20 mg/kg 群：4 例）。中止例はなく、すべての被験者は治験を完了した。

登録された 10 例全例が、安全性、有効性及び薬物動態解析対象集団であり、除外された被験者はいなかった。

2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

コホートごとの被験者背景を表 2.7.6.3.3-1、病歴を表 2.7.6.3.3-2、本登録時に一週間以上使用していた併用薬を表 2.7.6.3.3-3 に示す。

被験者はすべて男性であった。1.25 mg/kg 群、5 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群の被験者背景は、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）がそれぞれ 14±2 歳、10±2 歳及び 10±4 歳、体重がそれぞれ 40.7±6.4 kg、39.0±13.3 kg 及び 43.4±27.6 kg、BMI がそれぞれ 18.3±3.4 kg/m^2、24.0±7.7 kg/m^2 及び 23.2±9.2 kg/m^2、DMD の発症年齢が 2±0 歳、3±1 歳及び 2±1 歳であった。スクリーニング時にステロイド（全身性コルチコステロイド）を投与されている被験者はそれぞれ 2 例、3 例及び 2 例、自立歩行可能な被験者はそれぞれ 0 例、1 例及び 2 例であった。臨床所見はいずれのコホートにおいてもすべての被験者で認められた。遺伝子診断におけるエクソン欠失部位及びその被験者数は、45-52 欠失がそれぞれ 1 例、2 例及び 2 例、48-52 欠失がそれぞれ 2 例、1 例及び 1 例、49-52 欠失がそれぞれ 0 例、0 例及び 1 例であった。

本登録時に一週間以上使用していた併用薬及びその被験者数は、1.25 mg/kg 群がプレドニゾロン 1 例及びファモチジン 1 例、5 mg/kg 群がプレドニゾロン 3 例及びファモチジン 1 例、並びに 20 mg/kg 群がプレドニゾロン 2 例及び L-アスパラギン酸カルシウム水和物 1 例であった。

表 2.7.6.3.3-1 コホートごとの被験者背景

		1.25 mg/kg 群 (N=3)	5 mg/kg 群 (N=3)	20 mg/kg 群 (N=4)	合計 (N=10)
性別（n）	男	3	3	4	10
	女	0	0	0	0
人種（n）	日本人	3	3	4	10
年齢[a]（n）	5～9 歳	0	1	2	3
	10～14 歳	2	2	2	6
	15～17 歳	1	0	0	1
年齢[a]（歳）	平均値	14	10	10	11
	標準偏差	2	2	4	3
	中央値	14	10	11	12
	最小値	12	8	6	6
	最大値	16	11	14	16
身長[b]（n）	120 cm 未満	0	1	1	2
	120～130 cm 未満	0	1	1	2
	130～140 cm 未満	0	0	1	1
	140～150 cm 未満	2	1	0	3
	150 cm 以上	1	0	1	2
身長[b]（cm）	平均値	149.3	127.2	132.2	135.8
	標準偏差	4.2	11.3	15.6	14.3
	中央値	147.8	122.5	132.1	138.0
	最小値	146.0	119.0	113.5	113.5
	最大値	154.0	140.0	151.0	154.0
体重[b]（n）	30 kg 未満	0	1	2	3
	30～40 kg 未満	2	0	1	3
	40～50 kg 未満	1	2	0	3
	50 kg 以上	0	0	1	1
体重[b]（kg）	平均値	40.7	39.0	43.4	41.3
	標準偏差	6.4	13.3	27.6	17.5
	中央値	37.8	44.3	33.3	38.8
	最小値	36.3	23.8	23.4	23.4
	最大値	48.1	48.8	83.4	83.4

表 2.7.6.3.3-1 コホートごとの被験者背景（続き）

		1.25 mg/kg 群 (N=3)	5 mg/kg 群 (N=3)	20 mg/kg 群 (N=4)	合計 (N=10)
BMI [b] (n)	15 kg/ m^2 未満	0	0	0	0
	15～20 kg/ m^2 未満	2	1	2	5
	20～25 kg/ m^2 未満	1	1	1	3
	25～30 kg/ m^2 未満	0	0	0	0
	30 kg/ m^2 以上	0	1	1	2
BMI [b] (kg/m^2)	平均値	18.3	24.0	23.2	22.0
	標準偏差	3.4	7.7	9.2	7.1
	中央値	17.7	24.9	19.9	19.9
	最小値	15.3	15.9	16.4	15.3
	最大値	22.0	31.3	36.6	36.6

a：Day0、b：本登録時

［5.3.5.2-1 表 11.2-1 を引用］

表 2.7.6.3.3-2 コホートごとの病歴

		1.25 mg/kg 群 (N=3)	5 mg/kg 群 (N=3)	20 mg/kg 群 (N=4)	合計 (N=10)
発症年齢（歳）	平均値	2	3	2	2
	標準偏差	0	1	1	1
	中央値	2	3	2	2
	最小値	2	2	1	1
	最大値	2	3	4	4
ステロイド投与の有無（n）	有	2	3	2	7
	無	1	0	2	3
臨床所見の有無（n）	有	3	3	4	10
	無	0	0	0	0
遺伝子診断（欠失部位）（n）	43-52 欠失	0	0	0	0
	45-52 欠失	1	2	2	5
	47-52 欠失	0	0	0	0
	48-52 欠失	2	1	1	4
	49-52 欠失	0	0	1	1
	50-52 欠失	0	0	0	0
	52 欠失	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0
自立歩行の可否（n）	可能	0	1	2	3
	不可能	3	2	2	7

［5.3.5.2-1 表 11.2-2 を引用］

表 2.7.6.3.3-3 本登録時に一週間以上使用していた併用薬

	1.25 mg/kg 群 (N=3)	5 mg/kg 群 (N=3)	20 mg/kg 群 (N=4)	合計 (N=10)
併用薬（n）	プレドニゾロン（1） ファモチジン（1） -	プレドニゾロン（3） ファモチジン（1） -	プレドニゾロン（2） - L-アスパラギン酸カルシウム水和物（1）	プレドニゾロン（6） ファモチジン（2） L-アスパラギン酸カルシウム水和物（1）

［5.3.5.2-1 表 11.2-3 を引用］

2.7.6.3.4 有効性

（1） ジストロフィンの発現及びエクソン 53 スキッピング効率

被験者ごと及びコホートごとのジストロフィンの発現及びエクソン 53 スキッピング効率の要約を表 2.7.6.3.4-1 に示す。

ジストロフィン mRNA のスキッピング効率の変化量は、1.25 mg/kg 群が 0.8%、5 mg/kg 群が 2.6%、20 mg/kg 群が 14.8%であり、用量依存的に増加する傾向が認められた（P=0.0166、Jonckheere-Terpstra 検定）。また、20 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：NS-[redacted]）の変化量が 47.5%であり、顕著な増加が認められた。

免疫蛍光染色におけるジストロフィン／スペクトリン蛍光輝度比の変化量（%）は、撮像領域ごと及び筋線維ごとの測定において、1.25 mg/kg 群がそれぞれ 0.1%、0.0%、5 mg/kg 群がそれぞれ 1.3%、1.4%、20 mg/kg 群がそれぞれ 4.8%、5.1%であった。20 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：NS-[redacted]）の変化量はそれぞれ 16.9%、18.0%であり、顕著な増加が認められた。

ジストロフィン陽性線維数（%）の変化量は、1.25 mg/kg 群が-0.1%、5 mg/kg 群が 0.0%、20 mg/kg 群が 1.8%であり、用量依存的に増加する傾向が認められた（P=0.0443 Jonckheere-Terpstra 検定）。また、20 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：NS-[redacted]）の変化量が 6.3%であり、顕著な増加が認められた。

ウェスタンブロットにおけるジストロフィンの発現は 20 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：NS-[redacted]）においてのみ認められ、その正常対照に対する割合は、8.1%であった。

表 2.7.6.3.4-1 ジストロフィンの発現及びエクソン 53 スキッピング効率の要約

コホート			1.25 mg/kg 群			5 mg/kg 群			20 mg/kg 群			
被験者識別コード			NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]
RT-PCR	mRNA スキップ効率(%)の変化	被験者ごと	0.7%	1.5%	0.3%	3.6%	2.7%	1.6%	47.5%	1.8%	7.3%	2.6%
		P 値 [a]	0.1189	0.0550	0.4226	0.0111	0.0335	0.0363	0.0027	0.0026	0.0060	0.0222
		コホートごと	0.8%			2.6%			14.8%			
		P 値 [b]	0.1508			0.0440			0.2703			
		傾向検定 [c]	JT = 29.0, P = 0.0166									
免疫蛍光染色	撮像領域ごとの Dys/Spec 比の変化(%)	被験者ごと	-0.2%	0.4%	0.0%	1.9%	2.0%	0.2%	16.9%	1.7%	0.6%	0.0%
		P 値 [a]	0.1015	<0.0001	0.7335	<0.0001	<0.0001	0.0033	<0.0001	0.0021	<0.0001	0.1816
		コホートごと	0.1%			1.3%			4.8%			
		P 値 [b]	0.6439			0.1461			0.3189			
		傾向検定 [c]	JT = 24.0, P = 0.1508									
	筋線維ごとの Dys/Spec 比の変化(%)	被験者ごと	-0.3%	0.3%	0.1%	2.0%	1.9%	0.2%	18.0%	1.7%	0.6%	0.1%
		P 値 [a]	0.1088	<0.0001	0.0681	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0010	<0.0001	0.0480
		コホートごと	0.0%			1.4%			5.1%			
		P 値 [b]	0.8686			0.1494			0.3238			
		傾向検定 [c]	JT = 23.0, P = 0.2131									
	Dys 陽性筋線維数(%)の変化	被験者ごと	-0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	6.3%	0.9%	0.0%	0.0%
		コホートごと	-0.1%			0.0%			1.8%			
		P 値 [b]	0.4226			-			0.3203			
		傾向検定 [c]	JT = 25.0, P = 0.0443									
ウェスタンブロット	正常対照に対する Dys/Spec 比	被験者ごと	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.081102	N.D.	N.D.	N.D.

a：被験者ごとの投与前後のウェルチのt検定（両側）
b：各被験者で得られた算術平均について用量ごとの投与前後の対応のあるt検定

c：投与前後の筋生検の変化量について用量間の傾向検定（Jonckheere-Terpstra 検定）（両側）
Dys：ジストロフィン、Spec：スペクトリン、N.D.：検出感度未満、JT：Jonckheere-Terpstra検定統計量、-：検定できず

［5.3.5.2-1 表 11.4-1 を引用］

（2） 血清 CK 値の推移

本登録時、Day42 及び Day84 における血清 CK 値の推移及び各時点間での対応のある t 検定の結果をコホート別に表 2.7.6.3.4-2 に示す。

Day0 から Day42 までの血清 CK 値の変化量（平均値）は、1.25 mg/kg 群が 406 U/L、5 mg/kg 群が 2217 U/L 及び 20 mg/kg 群が-2502 U/L であった。Day0 から Day84 までの血清 CK 値の変化量（平均値）は、1.25 mg/kg 群が 728 U/L、5 mg/kg 群が 65 U/L 及び 20 mg/kg 群が-429 U/L であった。Day42 から Day84 までの血清 CK 値の変化量（平均値）は、1.25 mg/kg 群が 322 U/L、5 mg/kg 群が-2153 U/L 及び 20 mg/kg 群が 2073 U/L であった。いずれのコホートにおいても、各測定時点間の血清 CK 値の変化量に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.3.4-2 コホート別の血清 CK 値（U/L）の測定時点間の有意差検定

	測定日（Day）	例数	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値	Day0 からの変化量	P 値 [a]	Day42 からの変化量	P 値 [b]
1.25 mg/kg 群	0	3	2332	772	1911	1862	3223	-	-	-	-
	42	3	2738	1309	2533	1544	4137	406	0.7548	-	-
	84	3	3060	1082	2660	2234	4285	728	0.4893	322	0.5217
5 mg/kg 群	0	3	5517	5096	3631	1632	11287	-	-	-	-
	42	3	7734	7632	4705	2082	16415	2217	0.2697	-	-
	84	3	5581	5012	3495	1950	11299	65	0.6763	-2153	0.2910
20 mg/kg 群	0	4	8261	5639	7062	3234	15685	-	-	-	-
	42	4	5759	3783	5184	2058	10612	-2502	0.0770	-	-
	84	4	7832	7251	6087	1625	17530	-429	0.6346	2073	0.3230

a：Day0と対応のあるt検定
b：Day42と対応のあるt検定

［5.3.5.2-1 表 11.4-2 を引用］

2.7.6.3.5 薬物動態

（1） 血漿中濃度

コホートごとの初回投与時及び最終投与時における血漿中 NS-065/NCNP-01 濃度平均値の推移を図 2.7.6.3.5-1 に示す。また、各コホートの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.5-1～表 2.7.6.3.5-3 に示す。

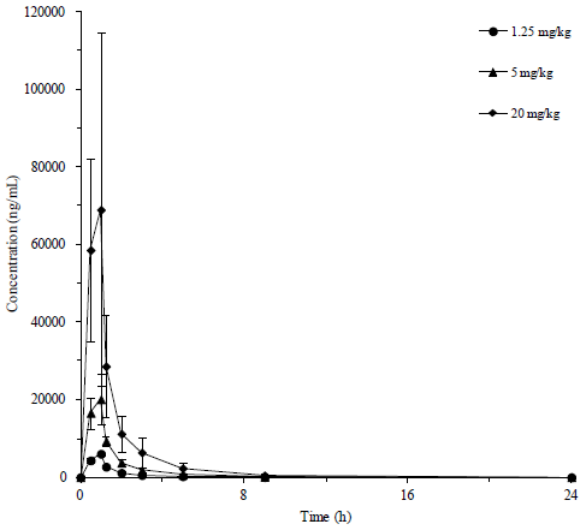
初回投与時における血漿中 NS-065/NCNP-01 の C_{max}（幾何平均値）は、1.25 mg/kg 群、5 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群でそれぞれ 6040、21600 及び 61900 ng/mL、t_{max}（平均値）は、それぞれ 1.00、0.833 及び 0.750 hr、$AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、それぞれ 8350、28500 及び 89800 ng·hr/mL、$t_{1/2}$（幾何平均値）は、それぞれ 1.66、1.64 及び 1.75 hr、CL_{tot}（幾何平均値）は、それぞれ 148、173 及び 221 mL/hr/kg、Vd_{ss}（幾何平均値）は、それぞれ 183、199 及び 257 mL/kg であった。

最終投与時における血漿中 NS-065/NCNP-01 の C_{max}（幾何平均値）は、それぞれ 5310、19500 及び 69400 ng/mL、t_{max}（平均値）は、それぞれ 0.833、0.667 及び 0.875 hr、$AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、

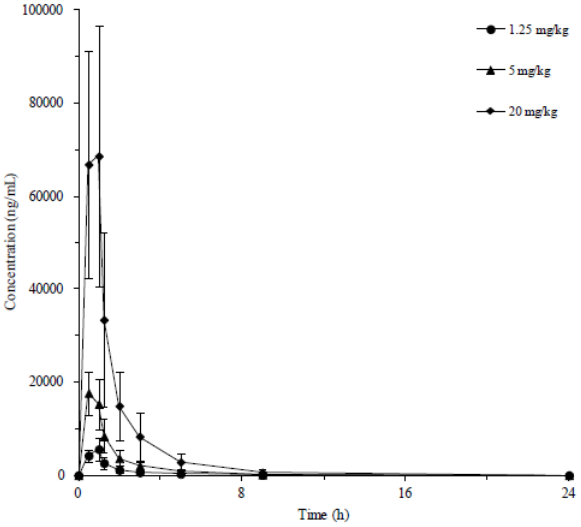
それぞれ 7960、26800 及び 106000 ng·hr/mL、$t_{1/2}$（幾何平均値）は、それぞれ 1.78、1.52 及び 1.63 hr、CL_{tot}（幾何平均値）は、それぞれ 154、184 及び 188 mL/hr/kg、Vd_{ss}（幾何平均値）は、それぞれ 222、218 及び 221 mL/kg であった。

各コホートの初回投与時と最終投与時の薬物動態パラメータについて、対応のある t 検定を実施した結果、NS-065/NCNP-01 を 20 mg/kg で 1 時間かけて静脈内投与した時（20 mg/kg 群）の $AUC_{0\text{-}t}$ は、初回投与時と比べて最終投与時では有意に増加し（$P<0.05$）、CL_{tot} は、初回投与時と比べて最終投与時では有意に低下した（$P<0.05$）。その他の薬物動態パラメータについては、初回投与時と比べて最終投与時に有意な差は認められなかった。

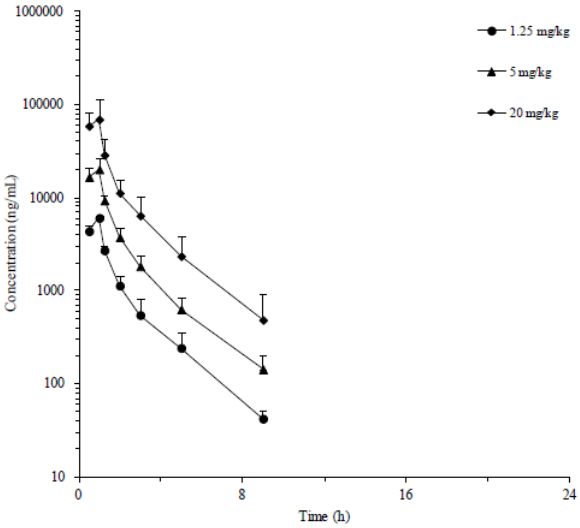
【初回投与時】



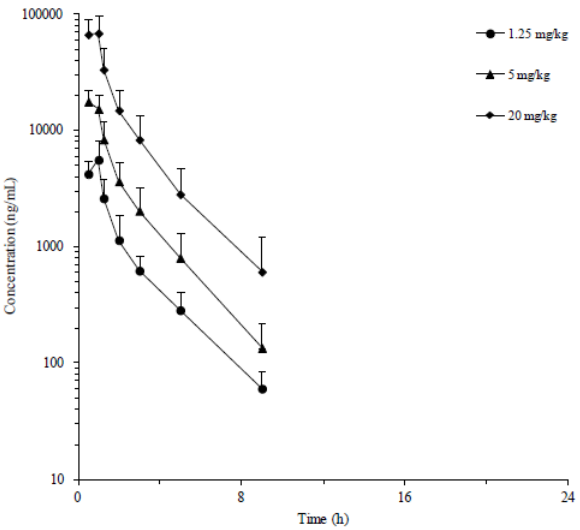
【最終投与時】



【初回投与時（片対数プロット）】



【最終投与時（片対数プロット）】



上段：平均値±標準偏差（1.25 mg/kg 群：N=3、5 mg/kg 群：N=3、20 mg/kg 群：N=4）
下段：平均値+標準偏差（1.25 mg/kg 群：N=3、5 mg/kg 群：N=3、20 mg/kg 群：N=4）

図 2.7.6.3.5-1 血漿中 NS-065/NCNP-01 濃度の平均値の推移

［5.3.5.2-1 図 11.4-1、図 11.4-2、図 11.4-3、図 11.4-4 を改変］

表 2.7.6.3.5-1 血漿中薬物動態パラメータ（コホート 1：1.25 mg/kg 群）

初回投与時

PK parameters	Subject Code			平均	幾何平均	最大	最小	標準偏差	変動係数 (%)
	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]						
C_{max} (ng/mL)	6290	6130	5710	6040	6040	6290	5710	300	5.0
t_{max} (hr)	1.00	1.00	1.00	1.00	-	1.00	1.00	0.00	-
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	7820	7510	9910	8410	8350	9910	7510	1310	15.6
$t_{1/2}$ (hr)	1.75	1.77	1.47	1.66	1.66	1.77	1.47	0.17	10.2
CL_{tot} (mL/hr/kg)	158	164	125	149	148	164	125	21	14.1
Vd_{ss} (mL/kg)	199	173	177	183	183	199	173	14	7.7

最終投与時

PK parameters	Subject Code			平均	幾何平均	最大	最小	標準偏差	変動係数 (%)
	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]						
C_{max} (ng/mL)	4950	3620	8350	5640	5310	8350	3620	2440	43.3
t_{max} (hr)	1.00	0.500	1.00	0.833	-	1.00	0.500	0.289	-
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	7110	5730	12400	8410	7960	12400	5730	3520	41.9
$t_{1/2}$ (hr)	1.73	1.80	1.82	1.78	1.78	1.82	1.73	0.05	2.8
CL_{tot} (mL/hr/kg)	173	214	98.9	162	154	214	98.9	58	35.8
Vd_{ss} (mL/kg)	247	302	147	232	222	302	147	79	34.1

［5.3.5.2-1 表 11.4-3 を引用］

表 2.7.6.3.5-2 血漿中薬物動態パラメータ（コホート 2：5 mg/kg 群）

初回投与時

PK parameters	Subject Code			平均	幾何平均	最大	最小	標準偏差	変動係数 (%)
	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]						
C_{max} (ng/mL)	19700	18900	26900	21800	21600	26900	18900	4400	20.2
t_{max} (hr)	1.00	0.500	1.00	0.833	-	1.00	0.500	0.289	-
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	24200	31000	30900	28700	28500	31000	24200	3900	13.6
$t_{1/2}$ (hr)	1.44	1.68	1.83	1.65	1.64	1.83	1.44	0.20	12.1
CL_{tot} (mL/hr/kg)	205	159	160	175	173	205	159	26	14.9
Vd_{ss} (mL/kg)	217	215	169	200	199	217	169	27	13.5

最終投与時

PK parameters	Subject Code			平均	幾何平均	最大	最小	標準偏差	変動係数 (%)
	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]						
C_{max} (ng/mL)	17900	20200	20500	19500	19500	20500	17900	1400	7.2
t_{max} (hr)	1.00	0.500	0.500	0.667	-	1.00	0.500	0.289	-
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	22600	37800	22600	27700	26800	37800	22600	8800	31.8
$t_{1/2}$ (hr)	1.46	1.56	1.55	1.52	1.52	1.56	1.46	0.06	3.9
CL_{tot} (mL/hr/kg)	220	130	219	190	184	220	130	52	27.4
Vd_{ss} (mL/kg)	237	191	228	219	218	237	191	24	11.0

［5.3.5.2-1 表 11.4-4 を引用］

表 2.7.6.3.5-3 血漿中薬物動態パラメータ（コホート 3：20 mg/kg 群）

初回投与時

PK parameters	Subject Code NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	平均	幾何平均	最大	最小	標準偏差	変動係数(%)
C_{max} (ng/mL)	137000	50600	52700	40300	70200	61900	137000	40300	44900	64.0
t_{max} (hr)	1.00	0.500	0.500	1.00	0.750	-	1.00	0.500	0.289	-
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	178000	70000	88500	59000	98900	89800	178000	59000	54100	54.7
$t_{1/2}$ (hr)	2.97	1.38	1.55	1.46	1.84	1.75	2.97	1.38	0.76	41.3
CL_{tot} (mL/hr/kg)	112	284	224	337	239	221	337	112	97	40.6
Vd_{ss} (mL/kg)	171	268	283	335	264	257	335	171	68	25.8

最終投与時

PK parameters	Subject Code NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	平均	幾何平均	最大	最小	標準偏差	変動係数(%)
C_{max} (ng/mL)	109000	64600	71200	46200	72800	69400	109000	46200	26400	36.3
t_{max} (hr)	1.00	1.00	0.500	1.00	0.875	-	1.00	0.500	0.250	-
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	192000	84900	118000	65400	115000	106000*	192000	65400	56000	48.7
$t_{1/2}$ (hr)	2.85	1.33	1.53	1.22	1.73	1.63	2.85	1.22	0.76	43.9
CL_{tot} (mL/hr/kg)	104	235	167	305	203	188*	305	104	87	42.9
Vd_{ss} (mL/kg)	179	223	214	279	224	221	279	179	41	18.3

* $p < 0.05$ で、初回投与時と比較し統計学的に有意な差がある（t 検定）

［5.3.5.2-1 表 11.4-5 を引用］

（2） 尿中濃度

各コホートの尿中排泄率を表 2.7.6.3.5-4～表 2.7.6.3.5-6 に示す。

初回投与時における投与開始から投与 24 時間後までの尿中 NS-065/NCNP-01 濃度（平均値）は、1.25 mg/kg 群、5 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群でそれぞれ 0.00、128000 及び 1620000 ng/mL であった（5.3.5.2-1 最終報告書 Table2-1-1～Table2-1-3）。また、投与量に対する尿中排泄率（平均値）は、それぞれ 0.0、43.8 及び 73.4%であった。

最終投与時における投与開始から投与 24 時間後までの尿中 NS-065/NCNP-01 濃度（平均値）は、1.25 mg/kg 群、5 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群でそれぞれ 10300、149000 及び 1090000 ng/mL であった（5.3.5.2-1 最終報告書 Table2-1-1～Table2-1-3）。また、投与量に対する尿中排泄率（平均値）は、それぞれ 5.7、68.4 及び 73.2%であった。

1.25 mg/kg 群の 3 例（被験者識別コード：NS-[redacted]、NS-[redacted]、NS-[redacted]）及び 5 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：NS-[redacted]）において、尿中排泄率の低値が認められた。尿中 NS-065/NCNP-01 の挙動について確認した結果 [3]、一部の被験者の尿サンプルについて NS-065/NCNP-01 の沈殿への移行率が高いものが認められた。一部の被験者の尿において遠心処理で NS-065/NCNP-01 が沈渣とともに沈殿したことにより尿中排泄率が低値を示した可能性が示唆された。

各コホートの初回投与時と最終投与時の尿中排泄率について、対応のある t 検定を実施した結果、いずれのコホートにおいても有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3.5-4 尿中排泄率（コホート 1：1.25 mg/kg 群）

	Excretion (%) Time after dosage (hr)	Subject Code NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	平均	最大	最小	標準偏差
初回投与時	0-24	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最終投与時	0-24	0.0	0.0	17.0	5.7	17.0	0.0	9.8

［5.3.5.2-1 表 11.4-6 を引用］

表 2.7.6.3.5-5 尿中排泄率（コホート 2：5 mg/kg 群）

	Excretion (%)							
	Time after dosage (hr)	Subject Code NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	平均	最大	最小	標準偏差
初回投与時	0-24	0.0	55.1	76.3	43.8	76.3	0.0	39.4
最終投与時	0-24	71.7	60.0	73.6	68.4	73.6	60.0	7.4

［5.3.5.2-1 表 11.4-7 を引用］

表 2.7.6.3.5-6 尿中排泄率（コホート 3：20 mg/kg 群）

	Excretion (%)								
	Time after dosage (hr)	Subject Code NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	NS-[redacted]	平均	最大	最小	標準偏差
初回投与時	0-24	89.2	78.3	48.9	77.0	73.4	89.2	48.9	17.2
最終投与時	0-24	81.9	78.6	54.5	77.8	73.2	81.9	54.5	12.6

［5.3.5.2-1 表 11.4-8 を引用］

2.7.6.3.6 安全性

2.7.6.3.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

すべての被験者は各コホートで規定された投与量（コホート 1：1.25 mg/kg、コホート 2：5 mg/kg、コホート 3：20 mg/kg）を、週 1 回、12 週間投与された。

各コホートの治験薬の曝露量（平均値±標準偏差）は、1.25 mg/kg 群が 596.7±107.9 mg、5 mg/kg 群が 2330.0±803.2 mg、20 mg/kg 群が 10282.5±6499.2 mg であった（表 2.7.6.3.6.1-1）。

表 2.7.6.3.6.1-1 治験薬の曝露量－安全性解析対象集団－

		1.25 mg/kg 群 (N=3)	5 mg/kg 群 (N=3)	20 mg/kg 群 (N=4)	合計 (N=10)
治験薬の曝露量 (mg)	平均値	596.7	2330.0	10282.5	4991.0
	標準偏差	107.9	803.2	6499.2	5955.4
	中央値	550.0	2630.0	7795.0	2785.0
	最小値	520.0	1420.0	5750.0	520.0
	最大値	720.0	2940.0	19790.0	19790.0

［5.3.5.2-1 表 12.1-1 を引用］

2.7.6.3.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.3.6.2-1 に示す。

すべての被験者に有害事象及び副作用が発現した。程度別の有害事象の集計の結果、いずれのコホートにおいても Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象並びに著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常及びそれにより治験薬治療の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかった事象は発現しなかった。

表 2.7.6.3.6.2-1 有害事象の要約

コホート			全例		1.25 mg/kg 群		5 mg/kg 群		20 mg/kg 群	
安全性解析対象例数			10		3		3		4	
有害事象発現例数（%）		有害事象	10	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)	4	(100.0)
		副作用	10	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)	4	(100.0)
程度別 [a]	有害事象発現例数（%）	Grade 1	10	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)	4	(100.0)
		Grade 2	5	(50.0)	2	(66.7)	2	(66.7)	1	(25.0)
	副作用発現例数（%）	Grade 1	10	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)	4	(100.0)
		Grade 2	2	(20.0)	0		1	(33.3)	1	(25.0)
死亡に至った有害事象発現例数（%）			0		0		0		0	
重篤な有害事象発現例数（%）			0		0		0		0	
中止に至った有害事象発現例数（%）			0		0		0		0	
減量に至った有害事象発現例数（%）			0		0		0		0	
中断に至った有害事象発現例数（%）			0		0		0		0	

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「関連あり」の 4 段階で評価され、「関連なし」以外に判定された場合を副作用として集計した。
a：CTCAE（ver.4.0）に従い評価した。同一被験者に異なる程度の事象が発現した場合は、それぞれの程度に 1 例とカウントした。Grade3～5 の有害事象及び副作用は 0 例。

［5.3.5.2-1 表 12.2-1、表 12.2-2、表 12.2-3、表 12.2-4、表 12.2-5 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.3.6.2-2 及び表 2.7.6.3.6.2-3 に示す。

有害事象及び副作用発現率はいずれも 100.0%であった。

全体で 2 例以上に発現した有害事象は、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が 9 例（1.25 mg/kg 群は 3 例、5 mg/kg 群は 3 例、20 mg/kg 群は 3 例、以下同順）、尿中蛋白陽性が 8 例（1 例、3 例、4 例）、貧血が 7 例（1 例、3 例、3 例）、尿中アルブミン陽性が 7 例（2 例、2 例、3 例）、インターロイキン濃度増加が 6 例（2 例、1 例、3 例）、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 4 例（1 例、1 例、2 例）、白血球数増加が 3 例（1 例、0 例、2 例）、鼻咽頭炎が 2 例（2 例、0 例、0 例）、湿疹が 2 例（1 例、0 例、1 例）、β2 ミクログロブリン増加が 2 例（0 例、0 例、2 例）、拡張期血圧上昇が 2 例（0 例、2 例、0 例）、補体成分 C3 増加が 2 例（2 例、0 例、0 例）、シスタチン C 増加が 2 例（1 例、1 例、0 例）であった。

また、全体で 2 例以上に発現した副作用は、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が 9 例（1.25 mg/kg 群は 3 例、5 mg/kg 群は 3 例、20 mg/kg 群は 3 例、以下同順）、尿中蛋白陽性が 8 例（1 例、3 例、4 例）、貧血が 7 例（1 例、3 例、3 例）、尿中アルブミン陽性が 7 例（2 例、2 例、3 例）、インターロイキン濃度増加が 5 例（2 例、1 例、2 例）、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 2 例（1 例、1 例、0 例）、β2 ミクログロブリン増加が 2 例（0 例、0 例、2 例）、拡張期血圧上昇が 2 例（0 例、2 例、0 例）、補体成分 C3 増加が 2 例（2 例、0 例、0 例）であった。

程度別では、Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。Grade 1 の有害事象は 10 例 84 件認められ、1.25 mg/kg 群で 3 例 30 件、5 mg/kg 群で 3 例 23 件、20 mg/kg 群で 4 例 31 件であった。

Grade 2 の有害事象は 5 例 11 件認められ、1.25 mg/kg 群で 2 例 5 件、5 mg/kg 群で 2 例 3 件、20 mg/kg 群で 1 例 3 件であった。Grade 2 の有害事象は、1.25 mg/kg 群で鼻咽頭炎が 2 例、湿疹及び汗疹が各 1 例、5 mg/kg 群で咽頭炎、駆出率減少及び靭帯捻挫が各 1 例、20 mg/kg 群で尿中蛋白陽性及び湿疹が各 1 例であった。

Grade 1 の副作用は 10 例 68 件認められ、1.25 mg/kg 群で 3 例 24 件、5 mg/kg 群で 3 例 22 件、

20 mg/kg 群で 4 例 22 件であった。Grade 2 の副作用は 2 例 4 件認められ、1.25 mg/kg 群では発現せず、5 mg/kg 群で 1 例 1 件、20 mg/kg 群で 1 例 3 件であった。Grade 2 の副作用及びその発現症例数は、5 mg/kg 群で駆出率減少が 1 例、20 mg/kg 群で尿中蛋白陽性及び湿疹が 1 例（同一被験者に発現）であった。

表 2.7.6.3.6.2-2 有害事象の発現一覧（安全性解析対象集団）

有害事象 MedDRA/J ver.17.1	1.25 mg/kg 群 (N=3)			5 mg/kg 群 (N=3)			20 mg/kg 群 (N=4)			合計 (N=10)		
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現症例数	発現件数	発現頻度(%)	発現症例数	発現件数	発現頻度(%)	発現症例数	発現件数	発現頻度(%)	発現症例数	発現件数	発現頻度(%)
すべての有害事象	3	35	(100)	3	26	(100)	4	34	(100)	10	95	(100)
感染症および寄生虫症	2	4	(66.7)	2	2	(66.7)	0	0	(0)	4	6	(40.0)
鼻咽頭炎	2	4	(66.7)	0	0	(0)	0	0	(0)	2	4	(20.0)
爪真菌症	0	0	(0)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
咽頭炎	0	0	(0)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
血液およびリンパ系障害	1	2	(33.3)	3	3	(100)	4	4	(100)	8	9	(80.0)
貧血	1	2	(33.3)	3	3	(100)	3	3	(75.0)	7	8	(70.0)
赤血球増加症	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
胃腸障害	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
便秘	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
皮膚および皮下組織障害	1	2	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	2	3	(20.0)
湿疹	1	1	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	2	2	(20.0)
汗疹	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
腎および尿路障害	1	2	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	2	(10.0)
血尿	1	2	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	2	(10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
医療機器関連損傷	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
臨床検査	3	24	(100)	3	20	(100)	4	28	(100)	10	72	(100)
尿中アルブミン陽性	2	2	(66.7)	2	2	(66.7)	3	3	(75.0)	7	7	(70.0)
β2 ミクログロブリン増加	0	0	(0)	0	0	(0)	2	2	(50.0)	2	2	(20.0)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	3	5	(100)	3	4	(100)	3	3	(75.0)	9	12	(90.0)
血中フィブリノゲン減少	0	0	(0)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
血中フィブリノゲン増加	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
血中ブドウ糖増加	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
血中免疫グロブリン E 増加	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
拡張期血圧上昇	0	0	(0)	2	3	(66.7)	0	0	(0)	2	3	(20.0)
C－反応性蛋白増加	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
補体成分 C3 増加	2	3	(66.7)	0	0	(0)	0	0	(0)	2	3	(20.0)
尿中血陽性	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
酸素飽和度低下	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
呼吸数増加	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
白血球数増加	1	1	(33.3)	0	0	(0)	2	2	(50.0)	3	3	(30.0)
駆出率減少	0	0	(0)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
尿中蛋白陽性	1	3	(33.3)	3	6	(100)	4	8	(100)	8	17	(80.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	1	(33.3)	1	1	(33.3)	2	2	(50.0)	4	4	(40.0)
尿中蛋白／クレアチニン比増加	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
尿中ケトン体陽性	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
シスタチン C 増加	1	1	(33.3)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	2	2	(20.0)
α 腫瘍壊死因子増加	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
インターロイキン濃度増加	2	2	(66.7)	1	1	(33.3)	3	4	(75.0)	6	7	(60.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	(0)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
靭帯捻挫	0	0	(0)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(10.0)

［5.3.5.2-1 表 12.2-2 を引用］

表 2.7.6.3.6.2-3 副作用の発現一覧（安全性解析対象集団）

副作用 MedDRA/J ver.17.1	1.25 mg/kg 群 (N=3)			5 mg/kg 群 (N=3)			20 mg/kg 群 (N=4)			合計 (N=10)		
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現症例数	発現件数	発現頻度(%)	発現症例数	発現件数	発現頻度(%)	発現症例数	発現件数	発現頻度(%)	発現症例数	発現件数	発現頻度(%)
すべての副作用	3	24	(100)	3	23	(100)	4	25	(100)	10	72	(100)
血液およびリンパ系障害	1	2	(33.3)	3	3	(100)	3	3	(75.0)	7	8	(70.0)
貧血	1	2	(33.3)	3	3	(100)	3	3	(75.0)	7	8	(70.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
湿疹	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
腎および尿路障害	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
血尿	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
臨床検査	3	21	(100)	3	20	(100)	4	21	(100)	10	62	(100)
尿中アルブミン陽性	2	2	(66.7)	2	2	(66.7)	3	3	(75.0)	7	7	(70.0)
β2 ミクログロブリン増加	0	0	(0)	0	0	(0)	2	2	(50.0)	2	2	(20.0)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	3	5	(100)	3	4	(100)	3	3	(75.0)	9	12	(90.0)
血中フィブリノゲン減少	0	0	(0)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
血中フィブリノゲン増加	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
血中ブドウ糖増加	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
拡張期血圧上昇	0	0	(0)	2	3	(66.7)	0	0	(0)	2	3	(20.0)
C－反応性蛋白増加	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
補体成分 C3 増加	2	2	(66.7)	0	0	(0)	0	0	(0)	2	2	(20.0)
尿中血陽性	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
酸素飽和度低下	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
呼吸数増加	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(25.0)	1	1	(10.0)
白血球数増加	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
駆出率減少	0	0	(0)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
尿中蛋白陽性	1	2	(33.3)	3	6	(100)	4	8	(100)	8	16	(80.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	1	(33.3)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	2	2	(20.0)
尿中蛋白／クレアチニン比増加	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
尿中ケトン体陽性	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
シスタチン C 増加	0	0	(0)	1	1	(33.3)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
α 腫瘍壊死因子増加	1	1	(33.3)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	1	(10.0)
インターロイキン濃度増加	2	2	(66.7)	1	1	(33.3)	2	2	(50.0)	5	5	(50.0)

［5.3.5.2-1 表 12.2-3 を引用］

2.7.6.3.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

（2） 重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

（3） 他の重要な有害事象

本試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象並びに著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常及びそれにより治験薬治療の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかった事象は認められなかった。

2.7.6.3.6.4 臨床検査値

Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。Grade 2 の臨床検査の有害事象は、1.25 mg/kg 群及び 5 mg/kg 群では発現せず、20 mg/kg 群で発現した尿中蛋白陽性 1 例のみであった。尿中蛋白陽性の転帰は回復であったが、因果関係は否定されなかった。

全コホート 10 例において、血液学的検査に関連した有害事象（副作用）は、貧血が 7 例（7 例）、白血球数増加が 3 例（1 例）、赤血球増加症が 1 例（0 例）、血中フィブリノゲン減少が 1 例（1 例）、血中フィブリノゲン増加が 1 例（1 例）認められた。

貧血に関して、本試験は first-in-human 試験であり、綿密に安全性を評価するための採血量（総採血量：594.8 mL）が多かったことが一因と推察された。

腎機能に関連した臨床検査値の有害事象（副作用）は、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が 9 例（9 例）、尿中蛋白陽性が 8 例（8 例）、尿中アルブミン陽性が 7 例（7 例）、β2 ミクログロブリン増加が 2 例（2 例）、シスタチン C 増加が 2 例（1 例）、尿中血陽性が 1 例（1 例）、尿中蛋白／クレアチニン比増加が 1 例（1 例）、尿中ケトン体陽性が 1 例（1 例）認められたが、これらの多くは Grade 1 であった。

尿中蛋白陽性は 10 例中 8 例に発現し、24 時間蓄尿において用量依存的に認められた。しかし、スポット尿では尿中蛋白陽性が認められなかった。また、24 時間蓄尿の尿蛋白の変動は認められたが、24 時間蓄尿の尿中アルブミンの変動は認められなかった。この原因を調査する目的で凍結保存した尿検体を用い、クマシーブリリアントブルー法により尿蛋白の再測定を実施した。その結果、24 時間蓄尿における尿蛋白の定量値はいずれも基準値（31.2～120.0 mg/day）の上限を超えなかった（5.3.5.2-1 表 13-1）。このことから、NS-065/NCNP-01 が本治験の尿蛋白測定に用いたピロガロールレッド法に交差反応し、24 時間蓄尿中の尿蛋白の値が実際の濃度より高い結果が得られた可能性が考えられた。

サイトカイン及び補体に関連する有害事象（副作用）は、インターロイキン濃度増加が 6 例（5 例）、補体成分 C3 増加が 2 例（2 例）、α 腫瘍壊死因子増加が 1 例（1 例）認められた。インターロイキン濃度増加の内訳は、IL-6 高値が 4 例（4 例）、IL-1β 高値が 1 例（0 例）、IL-2 高値が 1 例（1 例）であった。

心血管系に関連する有害事象（副作用）は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 4 例（2 例）認められた。

その他の臨床検査値の有害事象（副作用）は、血中ブドウ糖増加が 1 例（1 例）、血中免疫グロブリン E 増加が 1 例（0 例）、C-反応性蛋白増加が 1 例（1 例）認められた。

2.7.6.3.6.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

バイタルサインに関連した有害事象として、拡張期血圧上昇が 2 例、酸素飽和度低下、呼吸数増加、及び駆出率減少が各 1 例に認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。

5 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：NS-[redacted]）に脳性ナトリウム利尿ペプチド及び心筋トロポニン T の変動が認められ、有害事象として拡張期血圧上昇、駆出率減少が発現した。転帰は拡張期血圧上昇が回復、駆出率減少が軽快であり、いずれも因果関係は否定されなかった。

その他のバイタルサインでは、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

（2） 免疫学的検査

いずれの被験者においても、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、抗ジストロフィン抗体及び抗ビルトラルセン抗体は検出されなかった（5.3.5.2-1 表 16.2.8-22～表 16.2.8-24）。

（3） その他の検査（12 誘導心電図、心エコー、腹部エコー、肺機能検査）

12 誘導心電図、持続心電図モニタリング、心エコー、腹部エコー及び肺機能検査において、臨床的意義のある変動又は異常所見は認められなかった（5.3.5.2-1 表 16.2.8-11～表 16.2.8-21）。

2.7.6.3.7 結論

DMD 患者に対し、NS-065/NCNP-01 を 1.25、5 及び 20 mg/kg の用量で 12 週間反復静脈内投与したとき、安全性に大きな問題は認められなかった。また、DMD に対する NS-065/NCNP-01 の有用性が示唆された。