

本剤に期待される効果は、対象となる患者の副腎皮質ステロイド治療感受性の有無に関わらず発揮されると想定される。

これらのことから、PM/DM の治療に第一選択薬として用いられる副腎皮質ステロイドと本剤を併用することにより、従来の治療法では期待できない筋力の改善、日常生活動作の改善及び QOL の改善が期待できると考えられた。

以上の背景から、国内における、PM/DM 患者を対象とした本剤の「PM/DM における筋力低下の改善」の効能追加を目指した開発に着手した。当初、企業主導治験として計画され、平成 24 年 10 月、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) において治験相談されており、既承認薬としての実績と基礎資料を踏まえ、第 I 相試験は免除され、本対象疾患を対象とした臨床試験の実施の妥当性は確認されている。しかしながら、企業主導治験の実施については当該会社の経営判断により中止されたため、厚生労働省科学研究委託費 (難治性疾患実用化研究事業) 研究計画書が採択され、平成 24 年 10 月、PMDA における治験相談にて協議された計画に基づいて、医師主導治験を実施するに至った。

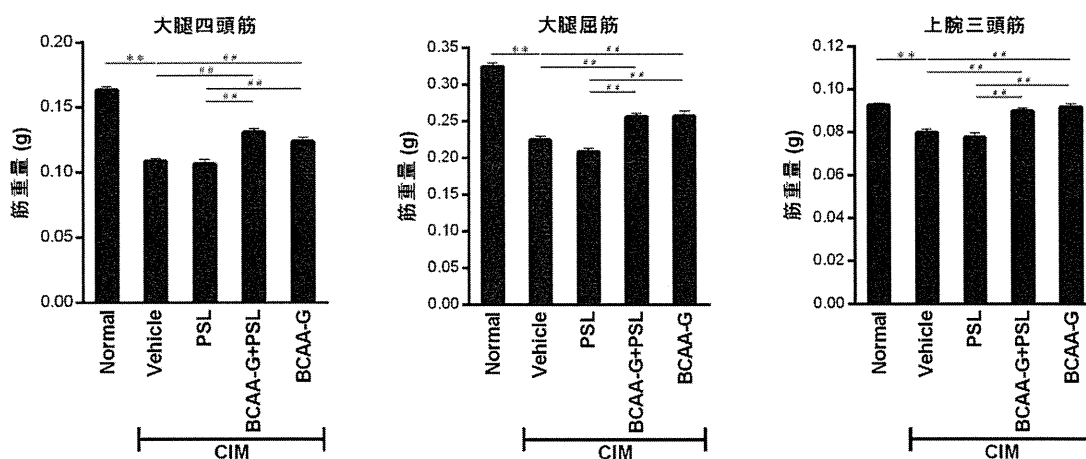


図 1-3 CIM マウスに対する PSL 及び BCAA-G 投与時の筋重量

大腿四頭筋、大腿屈筋、上腕三頭筋の筋重量を各群の平均値±標準誤差にて示す。*は Normal 群 (n=15) と Vehicle 群 (n=15) の Student' s t test (two tails) の結果を表す (*; p<0.05, **; p<0.01)。#は Vehicle 群、PSL 群 (n=15)、BCAA-G+PSL 群 (n=15)、BCAA-G 群 (n=15) 間の Tukey-Kramer' s test の結果を表す (#; p<0.05, ##; p<0.01)。

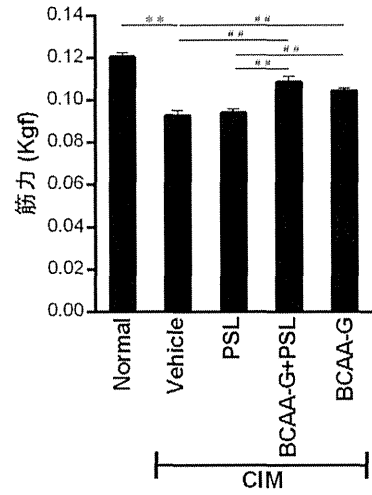


図 1-4 CIM マウスに対する PSL 及び BCAA-G 投与時の筋力

前肢筋力を各群の平均値±標準誤差にて示す。*は Normal 群 (n=15) と Vehicle 群 (n=15) の Student' s t test (two tails) の結果を表す (*; p<0.05、** ; p<0.01) 。#は Vehicle 群、PSL 群 (n=15) 、BCAA-G+PSL 群 (n=15) 、BCAA-G 群 (n=15) 間の Tukey-Kramer' s test の結果を表す (# ; p<0.05、## ; p<0.01) 。

2. GCP 遵守

本治験は「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、「薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2」に規定する基準及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守して実施するものとする。

3. 治験の目的

3.1 治験の目的

主要目的

副腎皮質ステロイドによる急性期治療が行われる PM/DM 患者を対象として、TK-98 を 12 週間服薬し、原疾患及び高用量副腎皮質ステロイド治療に伴う筋力低下の改善に関する有効性について、12 週時の MMT スコア平均値の変化量を主要評価項目として、TK-98 のプラセボに対する優越性を二重盲検並行群間比較法により検証する。

副次的目的

- ・その他の有効性評価項目（MDACS（一部除く）、治療強化を要する CK 値上昇の有無）及び安全性を検討する。
- ・28 週時の有効性評価項目（MMT、MDACS（一部除く）、治療強化を要する CK 値上昇の有無）及び安全性を検討する。
- ・有効性に関して、12 週時と 28 週時を比較し、効果の持続性や長期投与による効果を検討する。
- ・0 週時からの入院期間を評価する。
- ・その他の有効性の項目などを試験期間を通じて検討する。

3.2 治験の種類

第 II/III 相試験

4. 対象

4.1 対象疾患

副腎皮質ステロイドによる急性期治療が行われる PM/DM の患者

4.2 選択基準

下記①～⑧の選択基準をすべて満たす患者

- ① 「Bohan and Peter の診断基準」※の「probable」又は「definite」を満たす患者

※Bohan and Peter の診断基準

- a) 対称性の近位筋力低下
- b) 筋原性酵素の上昇
- c) 筋電図上の筋原性変化
- d) 筋生検による定型的筋炎の証明
- e) 典型的な DM の皮疹

PM: a)から d)のすべてを満たす者を「definite」とする。

a)から d)のうち、3項目を満たす者を「probable」とする。

a)から d)のうち、2項目を満たす者を「possible」とする。

DM: a)から d)のうち3項目以上、かつ e)を満たす者を「definite」とする。

a)から d)のうち2項目、かつ e)を満たす者を「probable」とする。

a)から d)のうち1項目、かつ e)を満たす者を「possible」とする。

- ② PM/DM の治療を初めて受ける患者
- ③ 血清クレアチンキナーゼ (CK) 値又は血清アルドラーゼ値が、基準値を超えている患者
- ④ 測定対象部位 (三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腕橈骨筋、腸腰筋、大臀筋、大腿四頭筋、大腿屈筋、以上各筋の左右、並びに頸部屈筋、頸部伸筋) の平均 MMT スコアが 6 点以上 9.5 点未満の患者
- ⑤ PM/DM の治療のために、経口副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 0.75 mg/kg/日以上又は 60 mg/body/日以上用量で投与を予定している患者
- ⑥ 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者
- ⑦ 入院加療を必要とする患者
- ⑧ 本人からの文書による同意取得が可能である患者

【設定根拠】

- ① PM/DM に関しては様々な診断基準が提唱されているが、Bohan and Peter によって提唱された診断基準^{26),27)}が現在でも広く用いられており、その後に提唱された診断基準はこの基準を元に作成されたことから、本基準を用いることとした。また、PM と DM の組織所見及び一部の臨床像では異なる点はあるが、いずれの疾患も筋力低下が主症状であり悪性腫瘍や急性の間質性肺炎の合併を認めなければ副腎皮質ステロイドを基本とした炎症を抑制する治療方法に差はなく、診断後は両疾患の区別なく治療が行われていることから、同一に評価することとした。

② 慢性的に再発を繰り返すような難治患者を対象とした場合、本剤の有効性の評価が困難となることが懸念されることから設定した。

③ Bohan and Peter の報告²⁸⁾では、筋原性酵素 (CK、アルドラーゼ、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH)のうち、CK 及びアルドラーゼが最も病態を反映しているとされ、治療前に基準値を超えていた割合は、それぞれ 96.8% (120/124)、98.4% (122/124) であったことから設定した。

AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH については、上記酵素に比べ感度が落ちること、及び他疾患 (特に肝障害) によっても上昇することから、基準を設定しないこととした。

④ PM/DM 患者においては、治療後に炎症が沈静化し疾患の活動性が低下しているにも関わらず、筋力低下の症状が残ることが明らかになっており^{5),6),7)}、また、本剤は低下した筋力の改善作用が期待できることから、筋力の低下がみられる患者を対象とした。

「多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)」を効能・効果として承認された献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 2.5g/50mL による大量免疫グロブリン静注療法 (以下、IVIG と記す) の第Ⅲ相比較試験では、18 ヶ所の筋肉部位を 0-5 点で判定し (18 ヶ所、各部位 5 点、合計 90 点満点)、MMT スコアの合計が 80 点以下の筋力の低下がみられる患者が対象であり²⁹⁾、この試験でのベースラインの MMT スコアの平均は、IVIG 群で 61.8、プラセボ群で 64.7 であった。IVIG の第Ⅲ相試験における MMT スコアを本試験の MMT スコアに換算すると、80 点は 8.8 点、61.8 点は 6.8 点、64.7 点は 7.1 点となる。

しかし、この試験は、副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の患者を対象としており、原疾患や副腎皮質ステロイドの投与による筋力低下がある程度進行している患者が対象となっている。本試験においては、初めて PM/DM の治療を受ける患者が対象であり、IVIG の第Ⅲ相試験での対象患者に比較すると筋力低下が顕著な症例は少ない可能性が考慮される。実際に東京医科歯科大学にて、初めて治療を受ける PM/DM 患者 10 例の治療開始時の MMT スコアを、本試験で使用される Kendall の評価方法で評価し、その平均スコアを算出してみたところ、平均で 9.2 点 (最小 7.9 点、最大 9.9 点) であり、9 点を超える患者は 8 例であった。そこで、本試験では、MMT の全測定部位の平均スコアが 9.5 点未満の患者を選択することとした。

一方、筋萎縮が高度に進行した慢性期の患者を対象とした場合、本剤の有効性の評価が困難となることが懸念されることから、慢性的に高度な筋萎縮を合併する症例を除外するために、MMT の全測定部位の平均スコアが 6 点以上の患者を選択することとした。

⑤ 治療対象が高用量副腎皮質ステロイドを必要とする急性期患者であり、急性期患者における一般的な投与量をもとに設定した³⁰⁾。

⑥ 疫学調査¹⁾の結果、PM/DM 患者は 30 歳程度から増えはじめ 60 歳がピークであったことから、被験者の安全性を配慮して、20 歳以上 75 歳未満とした。

⑦ PM/DM の急性期患者は、日常生活が困難であり、ほぼすべての患者が高用量副腎皮質ステロイド治療の目的で入院となるため、入院患者を対象とした。

⑧ ヘルシンキ宣言の精神を遵守し設定した。

4.3 除外基準

- ① 下記の薬物療法又は処置を受けた患者
 - ・ リーバクト配合顆粒又はその後発品を投与されたことのある患者
 - ・ アミノ酸製剤（分岐鎖アミノ酸含有食品（アミノバイタル、アミノバリュー、ヴァーム等））、経腸栄養剤、アミノ酸輸液、TPN 製剤、PPN 製剤を適格性確認日前 1 週間以内に投与された患者
 - ・ 抗 TNF- α 抗体製剤、エタネルセプト、アバタセプト、トシリズマブ、ウステキヌマブ、リツキシマブ、エクリズマブ等の生物学的製剤を適格性確認日前 6 週間以内に投与された患者
 - ・ γ グロブリン製剤を適格性確認日前 6 週間以内に投与された患者
 - ・ 血漿交換療法を適格性確認日前 6 週間以内に受けた患者
- ② PMDM 以外の筋疾患（筋ジストロフィー、封入体筋炎等）を合併している患者
- ③ 麻痺を伴う疾病を有する患者
- ④ 悪性腫瘍を有する患者
- ⑤ 重篤な間質性肺炎（急速進行性間質性肺炎、慢性の急性増悪期、酸素吸入が必要な場合）を有する患者
- ⑥ 治療に影響を及ぼす甲状腺機能低下症を有する患者
- ⑦ 腎障害（血清クレアチニンが 2.0mg/dL 以上）を有する患者
- ⑧ 重篤な心疾患及び肝疾患により治療を行っている患者、あるいは治療が必要な患者
- ⑨ 先天性のアミノ酸代謝異常を有する患者
- ⑩ 治験薬の服用に支障をきたすような嚥下障害を有する患者
- ⑪ 分岐鎖アミノ酸又は副腎皮質ステロイドに対し、ショック又は過敏症の既往歴のある患者
- ⑫ 薬物依存、アルコール依存の既往又は合併症を有する患者
- ⑬ 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から最終の観察・検査（中止例の場合は中止日に該当する事項の実施）の期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法での避妊（子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守：ただし、経口避妊薬は使用禁止）に合意できない女性（妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する）
- ⑭ 他の治験に参加している患者又は適格性確認日前 6 ヶ月以内に他の治験に参加していた患者
- ⑮ その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不相当と判断した患者

【設定根拠】

- ① 本剤の有効性を適切に評価するために、他剤の影響を排除する必要性から設定した。
- ②③ 本剤の有効性の評価への影響を排除するために、他疾患の影響を排除する必要性から設定した。
- ④⑤⑥ 被験者の安全性に配慮して設定した。PMDM で併発することが多く、共に優先して治療される疾患であるため設定した。

- ⑦ 被験者の安全性に配慮して設定した。腎障害の基準とした検査値は、「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日、薬安代80号）のグレード2を目安とした。
- ⑧ 被験者の安全性に配慮して設定した。
- ⑨ 被験者の安全性に配慮して設定した。TK-98の成分がアミノ酸であることから設定した。
- ⑩ 本剤の有効性の評価への影響を排除するために設定した。
- ⑪⑫⑬ 被験者の安全性に配慮して設定した。
- ⑭ 倫理的観点及び他の治験による影響を避けるため設定した。
- ⑮ 上記以外に、倫理的及び科学的観点から、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適切と判断する場合を想定し、設定した。

5. 被験者の同意取得及び情報提供

5.1 同意文書及びその他の説明文書の作成

治験責任医師は、同意文書及びその他の説明文書を作成する。

治験責任医師は、当該同意文書及びその他の説明文書に関し、予め治験審査委員会で承認を得る。

5.2 同意文書及びその他の説明文書に記載すべき内容

- (1) 治験が研究を伴うこと
- (2) 治験の目的
- (3) 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- (4) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準・除外基準、及び無作為割付が行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む）
- (5) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便（被験者にとって予期される利益がない場合には、被験者にその旨を知らせること）
- (6) 当該患者（疾患）に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- (7) 被験者の治験への参加予定期間
- (8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否又は撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
- (9) モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が記名押印又は署名することによって閲覧を認めたことになること
- (10) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること

- (11) 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき治験実施医療機関の相談窓口
- (12) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- (13) 治験に参加する予定の被験者数
- (14) 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えること
- (15) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- (16) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- (17) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取決め等）
- (18) 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項（治験審査委員会の設置者の名称及び所在地、閲覧可能な情報等を含む）及び治験審査委員会の手順書の閲覧に係る事項
- (19) 被験者が守るべき事項
- (20) 登録時に確認するデータには、同意取得前のデータも含まれる場合もあること
- (21) 女性においては、妊娠検査により妊娠していないことを確認すること
- (22) 妊娠の可能性のある女性においては、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下、同意取得時から最終の観察・検査（中止例の場合は中止日に該当する事項の実施）の期間に、適切な避妊処置（子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守：ただし、経口避妊薬は使用禁止）が望まれること

5.3 同意取得の時期と方法

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は、本治験実施計画書に定められた治験行為（検査・観察、治験薬の投与等）を行う前に、被験者となるべき者に対し、治験審査委員会に承認を得た同意文書及びその他の説明文書を使用して十分説明し、必要であれば治験協力者が補足説明者として補足的に説明をする。
- (2) 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は、同意を得る前に、被験者となるべき者が質問する機会を与え、被験者となるべき者からのすべての質問に対して十分に答えなければならない。また、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。
- (3) 治験責任医師又は治験分担医師は同意説明を行った日付を同意文書に記載し、記名押印又は署名する。補足説明を行った治験協力者も同意文書に記名押印又は署名し、説明日を記入する。
- (4) 説明に際して公正な立会人を要する場合（被験者又は代諾者が同意説明文書等を読むことができないが、口頭又は他の伝達方法では内容を理解できる場合）には、被験者となるべき者に加え、立会人も同意文書に記名押印又は署名し、日付を記入する。なお、公正な立会人は治験の実施から独立し、

治験に関与する者から不当に影響を受けない者で、治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者であってはならない。

- (5) 治験責任医師、治験分担医師は、同意説明を行った患者（被験者となるべき者）について、被験者のスクリーニング名簿／登録名簿に同意説明日を記入する。
- (6) 治験責任医師又は治験分担医師は、自由意思による治験参加の同意を被験者となるべき者から文書で得る。被験者となるべき者は記名押印又は署名し、同意日を記入する。
- (7) 治験責任医師又は治験分担医師は、この記名押印又は署名と日付が記入された同意文書（写）及びその他の説明文書を被験者が治験に参加する前に被験者に渡さなければならない。
- (8) 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は、同意取得時に付与する被験者識別コード、同意取得日を被験者のスクリーニング名簿／登録名簿に記録する。
- (9) 同意は、本治験を目的とした検査や観察を行う前に必ず取得する。ただし、本人の承諾が得られれば、許容範囲日数内の同意取得前の検査・観察データを治験データとして利用することができる。
- (10) 同意文書は、特別な規定がない場合、診療録に貼付し保存する。
- (11) 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者が他に治療を受けている医師がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、該当する医師に被験者の治験への参加に関する情報を提供しなければならない。

5.4 同意取得に関する留意事項

- (1) 治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者は、治験への参加又は治験への参加の継続に関し、被験者となるべき者又は被験者に強制したり又は不当な影響を及ぼしてはならない。
- (2) 同意文書及びその他の説明文書並びに説明に際して口頭で提供される情報には、被験者となるべき者又は被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句並びに治験実施医療機関、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者の法的責任を免除もしくは軽減するかそれを疑わせる語句を含めてはならない。
- (3) 口頭及び文書による説明並びに同意文書及びその他の説明文書には、被験者が理解可能で可能な限り非専門的な言葉を用いる。
- (4) 治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者を被験者としてはならない。
- (5) 原則として治験実施医療機関の職員（学生を含む）等を被験者としてはならない。ただし、治験責任医師又は治験分担医師との依存（従属）関係を考慮の上、何らかの記録等で被験者の自発的同意を担保できる場合はその限りではない。

5.5 被験者の意思に影響を与える情報を入手した場合の対応、並びに同意文書及びその他の説明文書の改訂

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は、治験参加の継続に関して、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報（例えば、副作用情報の追加等）が得られた場合には、当該情報を速やかに被験者に伝え、治験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その結果を日付とともに文書に記録する。
- (2) 治験責任医師は、その情報が、同意文書及びその他の説明文書の改訂が必要な情報であると判断した場合には、速やかに同意文書及びその他の説明文書を改訂し、予め治験審査委員会の承認を得る。
- (3) 同意文書及びその他の説明文書が改訂された場合、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に改めてその内容について説明し、治験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。文書による同意取得の方法及び留意事項については、「5.3 同意取得の時期と方法」及び「5.4 同意取得に関する留意事項」に準ずる。

6. 治験薬

治験薬は、味の素製薬株式会社にて治験薬 GMP を遵守して製造、包装されたものを用いる。

6.1 被験薬

1) 治験薬のコード

TK-98

2) 含量及び剤型

TK-98 1包 (4.15g) 中に (L-イソロイシン 952mg、L-ロイシン 1,904mg、L-バリン 1,144mg) を含有する白色の顆粒剤

有効成分である3種類の分岐鎖アミノ酸（原薬）の一般名、構造式、分子式、分子量及び化学名についての総括を表 6-1 に示す。いずれも日局収載品である。

表 6-1 一般名、構造式、分子式、分子量及び化学名一覧表

一般名 (JAN)	構造式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)
L-イソロイシン L-Isoleucine		$C_6H_{13}NO_2$ 131.17	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>) -2-Amino-3-methylpentanoic acid
L-ロイシン L-Leucine		$C_6H_{13}NO_2$ 131.17	(2 <i>S</i>) -2-Amino-4-methylpentanoic acid
L-バリン L-Valine		$C_5H_{11}NO_2$ 117.15	(2 <i>S</i>) -2-Amino-3-methylbutanoic acid

6.2 対照薬

1) 治験薬のコード

TK-98 プラセボ

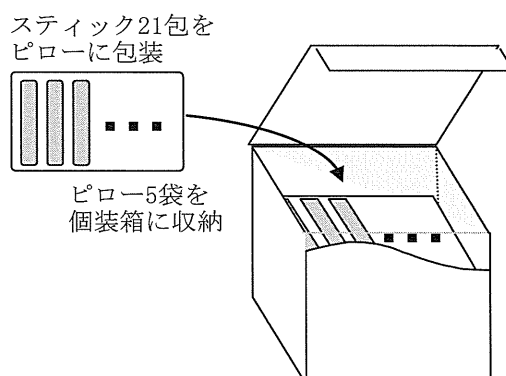
2) 含量及び剤型

TK-98 と外観が識別不能で、TK-98 を含有しない白色の顆粒剤

6.3 包装及び表示

TK-98 又は TK-98 プラセボをアルミフィルムでスティック状に包装し、これら 21 包ずつをポリエチレン製のピローに包装する。ポリエチレンピロー5袋を、以下に示したラベルが貼付された個装箱 1 箱に収納する。

【個装箱の包装例】



【個装箱の表示】

治験薬	
被験者識別コード：	_____
TK-98	
治験実施計画書番号：BCAA-01	
包装：	21包/袋×5/箱
製造番号：	
貯法：	室温保存
使用期限：	「治験薬の保存条件等を定めた文書」に定める期限
《注意》	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><ul style="list-style-type: none">・未使用治験薬及び空箱は、回収するまで廃棄せずに保管してください。・他の患者には使用しないでください。・被験者が服用せずに持参した治験薬は回収し、未処方の治験薬とは別に保管してください。</div>
東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科学分野 上阪 等 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45	

6.4 保存方法及び使用期限

1) 保存方法

室温保存

2) 使用期限

別途定める『治験薬の保存条件等を定めた文書』に定める期限

6.5 治験薬の保管・管理手順

治験薬の管理に関わる者は、別途定める「治験薬の管理に関する手順書」に従い、治験薬の受領、取り扱い、保管、処方、返却等を行い、適切に管理する。

7. 治験デザイン

7.1 治験デザイン

7.1.1 治験の形式

本治験は、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験及び非盲検にて本剤を投与する継続投与期間からなる。実際には、スクリーニング期間、検証期（12週間）、移行期（4週間）、継続投与期間（12

週間)より構成される。12週時に主要評価を行う。継続投与期間は、検証期12週の治験薬投与が完了し、その時点において、本剤の継続投与が必要と判断される被験者に、非盲検にて本剤の投与を12週間行う。

スクリーニング期間：PM/DM治療のために来院した患者に対し適格性確認を行う。

検証期（二重盲検）：投与12週のデータにて主要評価を行う。TK-98を服用する群、TK-98プラセボを服用する群のいずれかに1：1の割合で無作為に割付けられる。

移行期（二重盲検）：検証期終了時点において、各被験者の検証期のデータ固定を開始する。同時に各被験者について、本剤の継続投与の是非を判断する。本剤の継続投与が必要な被験者を判定する基準は、『検証期の終了時点で、平均MMTスコアが9.5未満の被験者』とする。移行期（4週±7日）の終了時にデータ固定の完了を確認し、継続投与期間開始時の被験者の観察・検査・調査を実施し、継続投与期間に移行する。なお、移行期においては、検証期に投与されていた治験薬を継続する。

継続投与期間（非盲検）：移行期終了時に本剤の継続投与が必要と判断された被験者は、非盲検にて本剤を12週間継続投与される。本剤の継続投与が不必要であると判断された被験者は、移行期の終了後はいずれの治験薬の投与も中止される。いずれの被験者についても、規定のスケジュールに従って有効性、安全性を確認する。

【設定根拠】

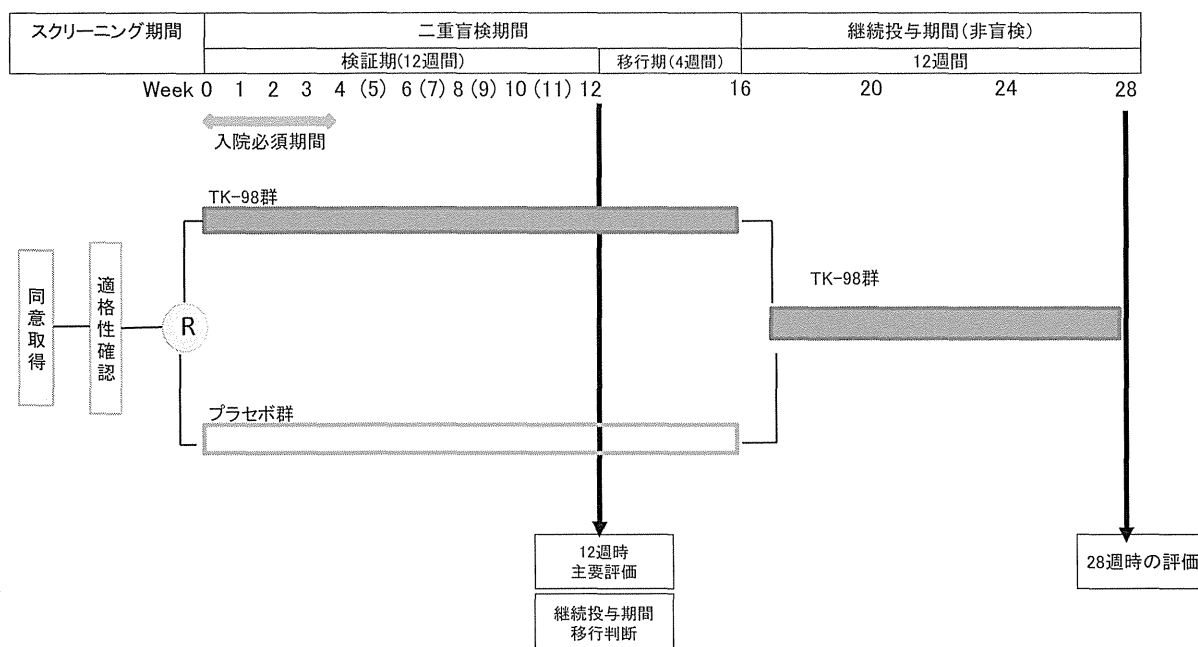
本治験は、スクリーニング期間、検証期（治療期間：12週間）、移行期（4週間）、継続投与期間（12週間）で構成される。被験薬の有効性の検証及び安全性の確認を適切に評価するために、プラセボ対照とし、無作為化二重盲検並行群間比較試験とした。治療期間は、急性期治療の12週間は最も疾患が進行し、かつ治療効果が判定できる適切な期間として12週間と設定した。さらに、治療期間終了後の本剤の有効性、安全性などを検討するために、継続投与期間（12週間）を設定した。継続投与期間においては、投与12週以降に継続投与が必要と判断される被験者の割合や継続投与が必要と判断された被験者における安全性及び有効性の推移に関する情報を可能な限り収集すべきと考えられ、検証期終了時に、本剤の投与継続が必要と判断される被験者すべてに、本剤を継続投与することとした。本剤の投与継続が必要と判断される被験者は、以下のような症例と考えられる。

- ① PM/DMに対する基礎治療により筋炎の鎮静化が達成されていない場合
- ② PM/DMに対する基礎治療により筋炎の鎮静化が達成されているが、筋力の回復途上であり、副腎皮質ステロイドが十分に減量されていない場合
- ③ PM/DMに対する基礎治療により筋炎の鎮静化が達成され、副腎皮質ステロイドが十分に減量されているものの、筋力の回復が途上にある場合

つまり、「筋炎の沈静化が達成されていない」、「筋力の回復が途上にある」、「ステロイド筋症の影響が残存している」のいずれかを有する被験者であり、このような被験者ではいずれの場合も、筋力低下を伴っていることを考慮して、具体的な判定基準としては、一括して「12週時点で平均MMTスコア9.5未満の場合」とすることとした。

また、盲検性の担保の観点から、個々の被験者において継続投与期用の治験薬を投与する前に二重盲

検期間のデータ固定を行うことが必要と考えた。二重盲検期間終了時の来院完了後、データ固定の作業を完了させるためには最大4週間が必要となるため、継続投与期間の治験薬投与開始の前に4週間の移行期を設定した。移行期においては、二重盲検期間に投与されていた治験薬を継続することとした。なお、全ての被験者の12週までのデータ固定後に開鍵できるものとする。



7.1.2 群の構成

TK-98 投与群及びTK-98 プラセボ投与群

登録予定症例数：60例（各30例）

【設定根拠】

目標症例数の設定根拠は「13.1 目標症例数」に示した。

7.1.3 投与量、投与方法及び投与期間

副腎皮質ステロイドによるPM/DMの急性期治療の開始と同時に治験薬の投与を開始する。

検証期（二重盲検）：投与期間は12週間とし、二重盲検下にてTK-98またはプラセボを服薬する。。

- ・ TK-98 投与群：TK-98 1回2包 1日3回、毎食後経口投与
- ・ プラセボ投与群：プラセボ 1回2包 1日3回、毎食後経口投与

移行期（二重盲検）：12週時までのデータ固定のための期間として、検証期と同様の薬剤を4週間継続して服薬する。

- ・ TK-98 投与群：TK-98 1回2包 1日3回、毎食後経口投与
- ・ プラセボ投与群：プラセボ 1回2包 1日3回、毎食後経口投与

継続投与期間（非盲検）：移行期完了例のうち、データ固定されたことが確認され、担当医師が継続投与が適切と判断した被験者は、継続投与期間（12週間）に移行する。移行期で実薬群であった患者、およびプラセボ比較期間でプラセボ群であった患者は非盲検下にてTK-98を服薬する。

・ TK-98 1回2包 1日3回、毎食後経口投与

【設定根拠】

以下に、用法・用量の設定根拠を示す。

PM/DM患者にどのような用法・用量でTK-98を投与すると、前述（1.2「リーバクト®配合顆粒」の多発性筋炎・皮膚筋炎治療薬としての可能性の項を参照）したような分岐鎖アミノ酸供給による骨格筋量維持あるいは増加の効果が得られるかに関しては、参考になる情報は限られている。

治験薬概要書に記載した、多発性筋炎モデルマウスにおける分岐鎖アミノ酸の筋重量低下の改善効果を検討した非臨床試験では、多発性筋炎モデルとして報告されているC protein-induced myositis（CIM）マウス（C57BL/6J、雌性、投与開始時9週齢）を用いて、表7.1-1に示すとおり、Normal群、Vehicle群、Prednisolone（PSL）群、BCAA-G（Branched-chain amino acids、配合比はL-イソロイシン：L-ロイシン：L-バリン＝1：2：1.2）+PSL群、BCAA-G群（15匹/群 × 5群）の5群での筋重量の測定を行った。CIMマウスには、0.75 g/kg BCAA-GとPSL 20 mg/kgをC proteinの免疫3日後より20日後まで1日1回合計18回、表7.1-1のとおり経口投与した。筋力を最終投与日の投与前に、筋重量（大腿四頭筋、大腿屈筋、上腕三頭筋）を最終投与の翌日に測定した。Normal群に比較してCIMマウスのVehicle群にて有意な筋重量（大腿四頭筋、大腿屈筋、上腕三頭筋）の低下が認められたことから、病態が発症しておりモデル系が成立していることを確認した（図7.1-1）。CIMマウスでは、大腿四頭筋、大腿屈筋、上腕三頭筋のいずれについても、Vehicle群に比較してPSL群での有意な筋重量の差は認められなかったが、BCAA-G群およびBCAA-G+PSL群ではVehicle群及びPSL群と比較して有意な筋重量の増加が認められた（図7.1-2）。筋力についても、PSL群ではVehicle群と比して有意な筋力の差は認められなかったが、BCAA-G群およびBCAA-G+PSL群においてVehicle群及びPSL群と比較して有意な筋力の増加が認められた。これらの結果より、BCAA-GにはPSL経口投与時及び非投与時の何れの場合にもCIMマウスの筋重量低下及び筋力低下の抑制効果があることが示された。

この試験での分岐鎖アミノ酸の投与量は、0.75g/kg/日であり、ヒトにおける筋重量の低下の抑制効果あるいは筋重量の増加効果を得るためには、体重50～60kgのヒトの成人では37.5～45g/日の分岐鎖アミノ酸が必要であると考えられる。

表 7.1-1 群構成及び各群に対する試験物質一覧

モデル	群	試験物質 (投与量)
-	Normal	Vehicle
CIM	Vehicle	Vehicle
	PSL	PSL (20 mg/kg)
	BCAA-G+PSL	BCAA-G (0.75 g/kg), PSL (20 mg/kg)
	BCAA-G	BCAA-G (0.75 g/kg)

Vehicle ; 0.5% Carboxymethyl Cellulose Sodium Salt + 5% γ -Cyclodextrin

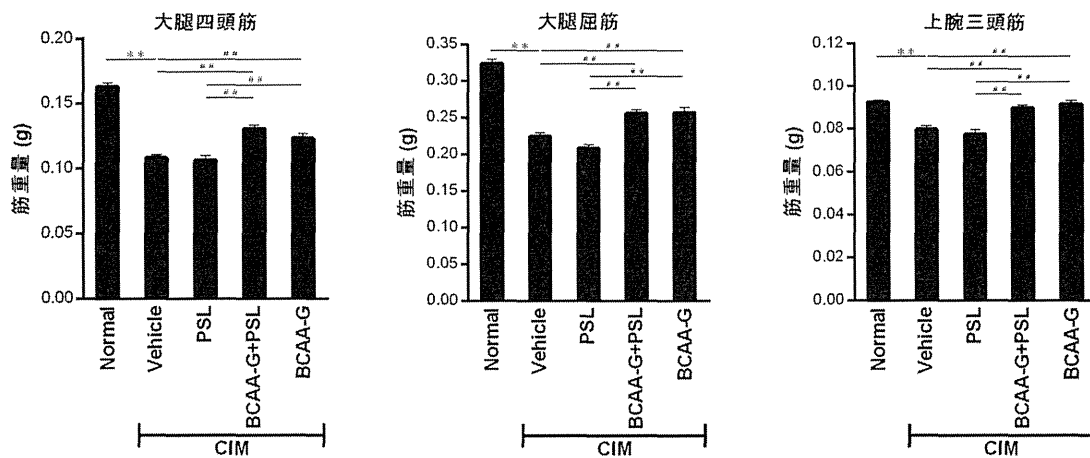


図 7.1-1 CIM マウスに対する PSL 及び BCAA-G 投与時の筋重量

大腿四頭筋、大腿屈筋、上腕三頭筋の筋重量を各群の平均値±標準誤差にて示す。*は Normal 群 (n=15) と Vehicle 群 (n=15) の Student's *t* test (two tails) の結果を表す (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$)。#は Vehicle 群、PSL 群 (n=15)、BCAA-G+PSL 群 (n=15)、BCAA-G 群 (n=15) 間の Tukey-Kramer's test の結果を表す (#; $p < 0.05$, ##; $p < 0.01$)。

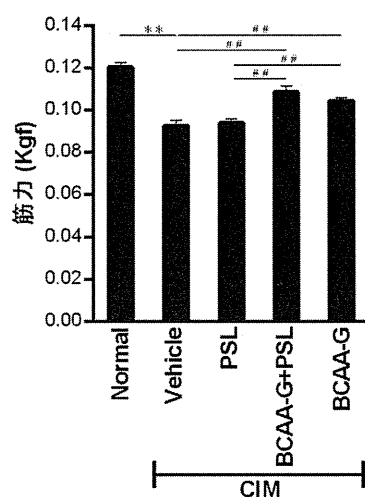


図 7.1-2 CIM マウスに対する PSL 及び BCAA-G 投与時の筋力

前肢筋力を各群の平均値±標準誤差にて示す。*は Normal 群 (n=15) と Vehicle 群 (n=15) の Student's *t* test (two tails) の結果を表す (*; $p<0.05$, **; $p<0.01$)。#は Vehicle 群、PSL 群 (n=15)、BCAA-G+PSL 群 (n=15)、BCAA-G 群 (n=15) 間の Tukey-Kramer's test の結果を表す (#; $p<0.05$, ##; $p<0.01$)。

健康成人に対する投与報告では、77mg/kg (体重 60 kg で 4.62g/回) の分岐鎖アミノ酸を運動前に投与することで、運動中の血中分岐鎖アミノ酸濃度が上昇し、骨格筋タンパク質の分解が抑制された³¹⁾ という報告や、分岐鎖アミノ酸 12g/日の 14 日間の投与に加えて運動前後に 20g の分岐鎖アミノ酸を投与することで、運動後の数日間、血中クレアチンキナーゼ活性の上昇が抑制された³²⁾ という報告、分岐鎖アミノ酸 14.4g/日を 30 日間投与することの健康成人における筋力に与える影響を検討した結果、分岐鎖アミノ酸投与群ではプラセボ群に比較して握力の増加が認められたという報告¹⁸⁾ がある。これらの報告からは、骨格筋の筋量維持のためのタンパク質合成、分解のバランスが均衡していると考えられる健康成人においても、運動時の骨格筋のタンパク質分解の抑制や、日常の筋力増強を得るためには、現在、本剤の投与が承認されている、肝硬変患者に投与される通常の投与量 (12.45g/日) あるいはそれ以上の投与量が必要と予測される。

一方、PM/DM 患者では、前述したように、骨格筋におけるタンパク質分解を亢進させる要因が複数存在している上、それが常時持続している状態であり、このような骨格筋のタンパク質分解亢進に分岐鎖アミノ酸の供給不足が関与していることを考慮すると、これまで報告されている健康成人における投与量よりは大量の分岐鎖アミノ酸の供給が必要であると推察される。

実際に、PM 患者に対して分岐鎖アミノ酸を投与して筋力の回復が得られた 2 症例においては (1.2 「リーバクト®配合顆粒」の多発性筋炎・皮膚筋炎治療薬としての可能性の項に記載)、当初は本試験と同成分の分岐鎖アミノ酸製剤を内服にて 12g/日で投与し、その後に嚥下障害の出現を認めたことからアミノレバン EN®150g の経管投与に変更とされている。アミノレバン EN®150g 中には約 16.7g の分岐鎖アミノ酸が含まれており、PM 患者における筋力低下の改善には肝硬変で用いられる投与量以上の分岐鎖アミノ酸が必要である可能性が示唆される。

これまでの報告から、PM/DM 患者に対する本剤の適正な投与量および投与方法を考察することは困難であるが、安全性に問題のないことが確認されている最大用量を投与し、分岐鎖アミノ酸の血中濃度および筋細胞への取り込みを可能な限り上昇させ、それを維持させることで、本剤のPM/DM 患者における筋力回復の効果を発現させることができると推察された。

本剤の「リーバクト®配合顆粒」として承認申請時に報告した「低アルブミン血症を有する非代償性肝硬変患者を対象とした用量反応性試験³³⁾」において、1日量の分岐鎖アミノ酸として6g(21例)、12g(21例)、18g(19例)をそれぞれ12週間反復投与した結果、腹満感、下痢などの消化器症状が61例中6例に認められており、18g投与群においては、さらに血中アンモニア濃度上昇、BUN値上昇が1例ずつ認められているが、いずれも軽症或いは中等症であり、忍容性が確認されている。

海外の健康成人12例を対象とした二重盲検クロスオーバー無作為化比較試験において、分岐鎖アミノ酸組成物10g、30g、60g(L-イソロイシン:L-ロイシン:L-バリン=3:4:3)を単回経口投与した際の忍容性が確認されている³⁴⁾。また、代謝機能が正常と考えられる躁病患者25例を対象とした二重盲検無作為化比較試験における、1日量分岐鎖アミノ酸組成物60g(L-イソロイシン:L-ロイシン:L-バリン=3:4:3)を7日間経口投与した際に、有害事象による中止例は吐き気、倦怠感でそれぞれ1例であり、これらの症状は重篤ではなく、いずれも症状は回復しており、特に臨床上問題となる副作用は認められなかったことから、忍容性が確認されている³⁵⁾。

国内において肝障害患者241例を対象とした肝不全用成分栄養剤(へパンED®配合内用剤:397kcal/100g、分岐鎖アミノ酸の含有量6.833g/100g)の臨床研究では、300Kcal未満~2400Kcal/日(分岐鎖アミノ酸の含有量5.163~41.3g/日、このうち24例で32.802gの分岐鎖アミノ酸を含有する1800Kcal/日のへパンED®配合内用剤投与された)の投与が検討された結果、下痢(38例)、腹満(13例)などの消化器症状が主な副作用で、これらのほとんどが軽度~中等度であり、特に重篤なものは認められなかった。また臨床検査成績においても特に問題となる異常は認められなかった³⁷⁾。

へパンED®配合内用剤1800Kcalに含まれる分岐鎖アミノ酸総量は32.802gで、本剤6包に含まれる分岐鎖アミノ酸総量(24g)より多い。また個々の分岐鎖アミノ酸と比較しても、へパンED®配合内用剤1800KcalではL-イソロイシン10.38g、L-ロイシン12.732g、L-バリン9.69gと、本剤6包に含まれるL-イソロイシン5.712g、L-ロイシン11.424g、L-バリン6.864gよりも多い(表7-1)。したがって、本剤6包投与の分岐鎖アミノ酸総量及び各分岐鎖アミノ酸量は、いずれもへパンED®配合内用剤1800Kcalの含量以下となることから、安全性に問題ないと考えられた。

さらに、分岐鎖アミノ酸は各種アミノ酸注射液及び経腸栄養剤の成分の一部として使用され、その使用経験も豊富であり、安全性が確立されている。添付文書から算出した各製剤の総分岐鎖アミノ酸量及び各分岐鎖アミノ酸量を表7-2に示す。

また、リーバクト®配合顆粒が服用しにくいと訴える患者がいることがしばしば報告されている³⁶⁾。2009年度から2011年度までの3年間に、医療関係者およびリーバクト®配合顆粒を処方された患者本人やその家族より味の素製薬株式会社に対して寄せられた服用難に関する問い合わせは909件あり、これは同期間のリーバクト®配合顆粒に関する問い合わせ件数全体のおよそ23%を占めていた。このような状況から、服薬ア

ドヒアランスを考慮し、1回2包、1日3回服用することが忍容性の上限であると推定した。

以上のこと、並びに、本剤の忍容性及び服薬アドヒアランスを考慮した上で、最大投与量と考えられる、本剤2包/回を、1日3回、食後に服用する用法用量を設定した。

表 7-1 リーバクト[®]配合顆粒6包とへパン ED[®]配合内用剤 1800 Kcal 中の分岐鎖アミノ酸総量及び個々の分岐鎖アミノ酸量

製品名	投与量	分岐鎖アミノ酸総量	内訳		
			L-イソロイシン	L-ロイシン	L-バリン
リーバクト [®] 配合顆粒	6包	24 g/日	5.712 g/日	11.424 g/日	6.864 g/日
へパン ED [®] 配合内用剤	1800 Kcal	32.802 g/日	10.38 g/日	12.732 g/日	9.69 g/日

表 7-2 既承認薬の添付文書から算出した総分岐鎖アミノ酸量及び個々の分岐鎖アミノ酸量

アミノ酸製剤の種類	製品名	投与経路	用法・用量から算出した分岐鎖アミノ酸投与量			
			総分岐鎖アミノ酸量	内訳		
				L-イソロイシン	L-ロイシン	L-バリン
今回の計画した経口投与量			24g/日	5.712g/日	11.424 g/日	6.864 g/日
末梢静脈栄養輸液	ツインパル [®] 輸液	末梢投与	4.500～ 22.50g/日	1.200～ 6.000g/日	2.100～ 10.50g/日	1.200～ 6.000g/日
高カロリー輸液	ピーエヌツイン [®] -3号輸液	TPN	18.08g/日	4.480g/日	10.00g/日	3.600g/日
	フルカリック [®] 3号輸液	TPN	24.80g/日	6.800g/日	10.80g/日	7.200g 日
総合アミノ酸製剤	アミニック [®] 輸液	末梢投与	7.200～ 14.40g/回	1.820～ 3.640g/回	2.580～ 5.160g/回	2.800～ 5.600g/回
		TPN	14.40～ 28.80g/日	3.640～ 7.280g/日	5.160～ 10.32g/日	5.600～ 11.20g/日
腎不全用アミノ酸注射液	キドミン [®] 輸液	末梢投与	6.6g/回	1.80g/回	2.80g/回	2.00g/回
		TPN	13.2～19.8g/ 日	3.60～5.40g/ 日	5.60～8.40g/ 日	4.00～ 6.00g/日
肝性脳症改善アミノ酸注射液	アミノレバン [®] 点滴静注	末梢投与・ TPN	14.2～28.4g/ 回	4.50～9.00g/ 回	5.50～11.0g/ 回	4.20～ 8.40g/回
成分栄養剤	エレンタール [®] 配合内用剤	経口	13.452～ 17.936g/日	3.852～ 5.136g/日	5.394～ 7.192g/日	4.206～ 5.608g/日
肝不全用経口栄養剤	アミノレバン [®] EN 配合散	経口	16.6845g/日	5.7675g/日	6.111g/日	4.806g/日
分岐鎖アミノ酸製剤	リーバクト [®] 配合顆粒	経口	12.00g/日	2.856g/日	5.712g/日	3.432g/日