

分岐鎖アミノ酸 1000mg は、牛肉 35g、マグロの赤身 20g（刺身 2 切れ程度）、鶏卵 1 個、牛乳 1 杯程度の食材に含有される量であり⁵⁸⁾、食事内容の相違による変動の範囲内と考えられた。更に 1000mg を越える分岐鎖アミノ酸を摂取した場合、分岐鎖アミノ酸の総量が 2000mg を超えるため、本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性があると考えられたので、分岐鎖アミノ酸を含有する医療食、飲料、サプリメント等の摂取の制限を行うこととした。

10. スケジュール及び評価項目

10.1 観察、検査、調査項目及び時期

本治験における観察、検査及び調査項目を表 10-1a、表 10-1b に、調査項目及びスケジュールを表 10-2 に示した。また、各 Visit の許容範囲を表 10-3 に示した。

表 10-1a 適格性確認に関する観察、検査及び調査項目

項目	内容
被験者背景	生年月日、性別、既往歴・合併症 ^{※1} 、罹病期間、服薬状況、 原疾患の初発・再燃の別、PM・DM の別
調査・観察項目 A	他覚所見 MMT（徒手筋力テスト）
バイタルサイン A	血圧、脈拍数、体温
血液生化学的検査 A	CK（CPK）、アルドラーゼ、クレアチニン（Cre）、BUN、電解質（Na、K）、 TSH
生理学的検査	心検査（12 誘導心電図） 肺検査（胸部 X 線）
PM/DM に関わる 検査	筋電図 筋生検（DM の場合は必須ではない）
妊娠検査	尿中 HCG（閉経前女性のみ実施 ^{※2} ）

※1：除外基準に抵触する既往歴ならびに合併症の有無を確認する。

既往歴は適格性確認時に治癒している、治験薬投与開始時より過去 5 年以内の

医学的に重要な症状・疾患。（例えば、除外基準に関連するもの）

合併症は適格性確認時に有している症状、疾患。

※2：子宮切除や両側卵管結紮などの外科的処置により妊娠が不可能な被験者は実施を必須としない。

表 10-1b 観察、検査及び調査項目

項目	内容
被験者背景	身長、既往歴・合併症※、 診断（「probable」・「definite」の別）
調査・観察項目 B	【PM/DM の活動性に関する内容】 他覚所見：皮膚所見 【有効性に関する内容】 MMT（徒手筋力テスト）、HHD-MT（ハンドヘルドダイナモメーターを用いた筋力テスト）、ADL（日常生活動作 HAQ）、医師による疾患の全般的評価（VAS）、患者による疾患の全般的評価（VAS、筋力 VAS）
調査・観察項目 C	【筋外病変評価】 筋外病変について活動性を評価（MyoAct） 【有効性に関する内容】 FI、Timed-stands test
バイタルサイン B	【安全性に関する内容】 血圧、脈拍数、体温、体重
血液学的検査	【安全性に関する内容】 白血球数、白血球分画（好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数）、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数
血液生化学的検査 B	【PM/DM の活動性に関する内容】 CK（CPK）、アルドラーゼ、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH
血液生化学的検査 C	【安全性に関する内容】 総蛋白、アルブミン、 γ -GTP、ALP、総ビリルビン（T-bil）、総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、CRP、電解質（Na、K、Cl）、BUN、クレアチニン（Cre）
尿検査	【安全性に関する内容】 定量（随時尿）：クレアチン、クレアチニン 定性：糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、潜血
服薬状況	治験薬、基礎治療薬、併用薬
入院・退院	入院日、退院判断日、退院日
運動指導	運動指導の有無、時期、内容
活動量	歩行数、運動状況

※ 既往歴は治験薬投与開始時に治癒している、治験薬投与開始より過去 5 年以内の医学的に重要な症状、疾患。
（例えば、除外基準に関連するもの）
合併症は治験薬投与開始時に有している症状、疾患。

薬理遺伝学的研究用採血 注9)

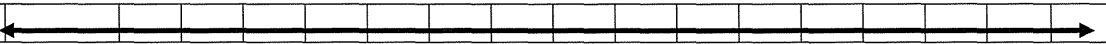
- 
- 注1) 同意取得→適格性確認→登録
注2) 適格性検査時の検査値は、入院後の診断のために行った検査値で代用できる。
注3) 退院後の患者は、投与開始日から5週、7週、9週、11週の検査は不要とし、入院中の患者は、CK値のみを測定することとする。
注4) 子宮切除や両側卵管結紮などの外科的処置により妊娠が不可能な被験者は実施を必須としない。
注5) 入院日は適格性検査時に確認する。
注6) 医師に指示された運動指導をはじめて実施する際に検査を実施する。
注7) 治験薬投与期間中に退院する場合にのみ検査を実施する。
注8) 中止時に可能な限り検査を実施する。
注9) 治験期間中に文書同意が取得できれば採血はいつでも可能とする。
注10) 0週のMMTは適格性検査時(投与開始予定-8~0日以内)のスコアで代用できる。

表 10-3 各 Visit の許容範囲

Visit		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
週	適格性検査時	0週入投与開始 ▽	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	16週	20週	24週	28週
許容範囲(日)	-22 ※1 0	0 ※2	4 10	11 17	18 24	25 31	32 38	39 45	46 52	53 59	60 66	67 73	74 80	81 87	105 119	133 147	161 175	189 203

注：この許容範囲を逸脱した場合、治験実施計画書からの逸脱とする。なお、データ採用の許容範囲は「13.3 データの取り扱い」に示す。

※1 MMTテスト（徒手筋力テスト）、臨床検査については、治験薬投与開始予定の-8~0日以内とする。

※2 調査・観察項目B、調査・観察項目Cについては、治験薬投与開始予定の-8~0日以内とする。

10.2 適格性判定に関する調査項目

被験者の登録前に選択基準及び除外基準に係る以下の調査を行い、被験者の適格性の確認を行う。被験者の安全性の確保や負担を考慮し、短期間での繰り返しの検査を避けるために、同意取得前に測定された検査結果があれば、その結果を用いることを可とする。

(1) 被験者背景（選択基準及び除外基準に係る項目）

【調査時期：適格性確認時（治験薬投与開始予定の前22日以内）】

- ① 生年月日
- ② 性別
- ③ 合併症（適格性確認時に合併している疾患・症状で、選択基準及び除外基準に関連するもの）
- ④ 既往歴（適格性確認時に治癒している疾患・症状で、選択基準及び除外基準に関連するもの。なお、適格性に関連する既往歴については、適格性確認時より過去5年以内には限定しない）
- ⑤ 原疾患の初発・再燃の別
- ⑥ PM・DMの別※

※ Bohan and Peter の診断基準に基づいて、診断を行う。

- 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) 典型的な皮膚筋炎の皮疹

多発性筋炎： 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。

皮膚筋炎： 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。

注：すべての診断結果が得られなくとも、それまでに得られた結果から「probable」以上の診断がされた場合は、適格性の確認及び登録は可能とする。

(2) MMT（徒手筋力テスト）

Bohan and Peter の診断基準 a) 対称性の近位筋力低下 の確認

【調査時期：適格性確認時（治験薬投与開始予定の前8日以内）】

MMTの評価は「10.7.1 MMT（徒手筋力テスト）」に従う。

(3) 筋電図検査

Bohan and Peter の診断基準 c) 筋電図上の筋原性変化 の確認

【調査時期：適格性確認時（治験薬投与開始予定の前22日以内）】

炎症性変化が疑われる筋肉において針筋電図検査を行い、随意収縮時の低振幅、短持続時間、多相性運動単位電位、安静時における線維自発電位、陽性鋭波、自発型の奇異性高頻度放電などの筋電図上の筋原性変化の有無について確認する。

(4) 筋生検

Bohan and Peter の診断基準 d) 筋生検による定型的筋炎の証明 の確認

【調査時期（検体採取時期）：適格性確認時（治験薬投与開始予定の前22日以内）】

炎症性変化が疑われる筋肉において筋生検を行い、炎症性細胞浸潤、不同を伴う筋線維の変性・壊死、再生像など病理学的な筋炎所見の有無について確認する。筋電図などで侵襲を受けていない筋肉から採取する。

(5) 他覚所見（皮膚所見）

Bohan and Peter の診断基準 e) 典型的な皮膚筋炎の皮疹 の確認

【調査時期：適格性確認時（治験薬投与開始予定の前 22 日以内）】

皮膚筋炎に特徴的な皮疹（ヘリオトープ疹、Gottron 徴候、Gottron 丘疹など）の有無について確認する。

(6) 臨床検査

Bohan and Peter の診断基準 b) 筋原性酵素の上昇 の確認

【調査時期：適格性確認時（治験薬投与開始予定の前 8 日以内）】

選択基準及び除外基準に係る臨床検査を治験実施医療機関にて行う。

① 血液生化学的検査 A

CK（CPK）、アルドラーゼ、クレアチニン（Cre）、BUN、電解質（Na、K）、TSH

② 尿検査：HCG

閉経前女性のみ実施。なお、子宮切除や両側卵管結紮などの外科的処置により妊娠が不可能な被験者は実施を必須としない。

(7) その他の調査項目

【調査時期：適格性確認時（治験薬投与開始予定の前 22 日以内）】

被験者背景及び臨床検査以外の選択基準及び除外基準にかかる項目の調査を実施する。

10.3 被験者背景（被験者特性の調査項目）

【調査時期：治験薬投与開始時】

以下の項目を調査する。

- ① 生年月日
- ② 性別
- ③ 身長
- ④ 合併症
- ⑤ 既往歴
- ⑥ 罹病期間
- ⑦ 原疾患（PM・DM の別）
- ⑧ Bohan and Peter 診断基準（「probable」・「definite」の別）※

※すべての検査結果が得られた後、最終的な診断結果を調査する。

10.4 服薬状況

【調査時期：2週、4週、6週、8週、10週、12週、16週、20週、24週、28週（又は中止時検査日）】

前回の調査日からの期間における被験者が実際に服薬した包数を調査する。16週、20週、24週、28週は継続投与期間移行例のみ調査する。

10.5 併用薬剤の使用状況及び併用療法の施行状況

【調査期間：0週から28週（又は中止時検査日）】

(1) 基礎治療薬

① 副腎皮質ステロイド

治験期間における副腎皮質ステロイドの使用状況（薬剤名、投与量、変更理由、投与期間）を調査する。

② 免疫抑制薬

治験期間における免疫抑制薬の使用状況（薬剤名、投与量、併用理由、投与期間）を調査する。

(2) 運動指導

運動指導の有無、期間、内容、及び患者日誌より実施状況を調査する。

(3) その他の併用薬剤（療法）

治験期間における併用薬剤（療法）の使用状況（薬剤名、併用理由、投与期間）を調査する。

10.6 患者日誌

【調査時期：2週、4週、6週、8週、10週、12週、16週、20週、24週、28週（又は中止時検査日）】

被験者へ患者日誌を提供し、服薬状況、歩行数、指導された運動の有無、指導された運動内容の実施状況等を毎日記録させ、各調査時に冊子を回収する。

10.7 有効性に関する調査項目

10.7.1 MMT（徒手筋力テスト）

【調査時期：0週、2週、4週、6週、8週、10週、12週、16週、20週、24週、28週（又は運動指導開始時、退院時、中止時）】

治験責任医師、治験分担医師とは別のMMT評価の独立した評価者をおき、MMT評価者は患者の臨床検査値等に接触できないようにする。MMT評価者は、MMT評価者間で判定基準に大きな差異がないよう、事

前に MMT 測定に関する教育を受ける。なお、評価者は原則として治験期間を通して評価が一貫して行われるように個々の患者において同一の評価者が評価するものとする。詳細は別途手順書に定める。

MMT 評価者は、上肢及び下肢の近位筋 8 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）について左右 2 ヶ所の計 16 ヶ所と、体軸筋について 2 部位（頸部屈筋、頸部伸筋）の合計 18 ヶ所に関して、日本語に翻訳され使用されている評価法である Kendall の MMT スコアを用い 0-10 点の MMT スコアの評価基準（表 7-1）に従って評価する。なお、MMT は HHD-MT の前に実施する。

【設定根拠】

MMT は評価者による主観的な評価である。MMT 評価の客観性を確保するために、また、治療状況や他の検査結果等を知ることによる先入観を除去するために、治験責任医師、治験分担医師とは別の MMT 評価のための担当者をおくことにした。また、MMT の測定に関しては、筋力低下の程度を詳細に検討するために 0-10 点で評価することとした。

10.7.2 HHD-MT を用いた筋力テスト

【調査時期：0 週、2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週（又は運動指導開始時、退院時、中止時）】

HHD-MT 評価者は、事前に HHD-MT 測定に関する教育を受ける。HHD-MT 評価者は、両側の筋（三角筋、上腕二頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋）について左右 2 ヶ所の計 8 ヶ所、及び頸部屈筋、頸部伸筋の計 10 ヶ所に関して、ハンドヘルドダイナモメーターにより測定し、その値を各測定筋の筋力量とする。筋力測定方法の詳細は、筋力評価マニュアルの通りとする。

10.7.3 ADL（日常生活動作）

【調査時期：0 週、2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週（又は運動指導開始時、退院時、中止時）】

近位筋の筋力低下に由来する 20 項目（表 7-8 に示す）の ADL について、HAQ を用いて被験者に 0-3 点の 4 段階のアンケートを行う。詳細は、治験実施計画書 附則 1【筋力評価スケール】の通りとする。

10.7.4 医師による疾患の全般的評価/患者による疾患の全般評価（VAS、筋力 VAS）

【調査時期：0 週、2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週（又は運動指導開始時、退院時、中止時）】

治験責任医師または治験分担医師および患者は、それぞれ 10cm の直線上に本人又は患者の全体的な疾患活動性に対する評価を、縦線で記す。左端から記載された縦線までの長さ (cm) を測定 (小数点第 1 位まで) する。詳細は、治験実施計画書 附則 1【筋力評価スケール】の通りとする。

10.7.5 筋外病変の評価 (MyoAct)

【調査時期：0 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週 (又は退院時)】

治験責任医師または治験分担医師は、10cm の直線上に患者の全身的な疾患活動性、皮膚など体表的な疾患活動性、骨格疾患活動性、胃腸疾患活動性、肺疾患活動性、心臓血管疾患活動性、その他の疾患活動性、筋症状以外の全体評価、筋疾患活動性、疾患活動性全体評価を、縦線で記す。左端から記載された縦線までの長さ (cm) を測定 (小数点第 1 位まで) する。

10.7.6 入院期間 (治験薬投与開始から退院までの期間)

【調査時期：退院時】

被験者が退院となった場合には、治験責任医師又は治験分担医師による退院判断日及び退院日を記録する。

10.7.7 Functional Index (FI)

【調査時期：0 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週 (又は退院時)】

指定された反復動作を、一定の速さで何回できるか調べる検査である。下記のいずれも、1 分間に 20 回の速さで反復動作を行い、最大 60 回のうち何回できたかを記録し、それを FI スコアとする。各動作につき 1 回ずつ、頭部拳上以外は両側で検査を行い、それぞれの動作について FI スコアを得る。

本試験にて評価する動作は以下の 3 つである。

Shoulder flexion (肩関節屈曲)：1kg の重りを手首に巻き、椅子に座った状態で、上肢の挙上を繰り返す。

Head lift (頭部拳上)：臥位で、頭部拳上を繰り返す。

Hip flexion (股関節屈曲)：臥位で、膝を伸展した状態で床から踵まで 40cm の高さに下肢を挙上する動作を繰り返す。

FI 評価者は、事前に FI 測定に関する教育を受けるものとし、詳細は別途定める評価マニュアルに従うこととする。

10.7.8 Timed-stands test

【調査時期：0 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週 (又は退院時)】

Timed-stands test 測定者は、被験者が椅子に座った状態からの立ち上がり動作を 10 回行うのにかかる時間を測定し、各セットを 3 回行い、その平均値をスコアとして評価する。ただし、10 回の立ち上がり動作を完遂できなかった場合は、立ち上がった回数を記録する。評価者は、事前に Timed-stands test に関する教育を受け

るものとし、詳細は別途定める評価マニュアルに従うこととする。

10.8 PM/DM の活動性に関する調査項目

(1) 臨床検査

臨床検査の測定は院内にて測定を行う。下記の規定に従って、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の検体を採取する。本検査は日常検査の範囲を超えないものである。

① 血液生化学的検査 B

・ CK (CPK)、アルドラーゼ、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH

【調査時期：0 週、1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週（、16 週、20 週、24 週、28 週又は運動指導開始時、退院時、中止時）（継続投与期間移行例のみ）※退院後の患者は、投与開始日から偶数週の検査のタイミングで来院、検査を実施する】

(2) 他覚所見（皮膚所見）

【調査時期：0 週、2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週（又は中止時）、16 週、20 週、24 週、28 週】

DM に特徴的な皮疹（ヘリオトープ疹、Gottron 徴候、Gottron 丘疹など）の有無について確認する。

10.9 安全性に関する調査項目

(1) 臨床検査

臨床検査の測定は院内にて行う。下記の規定に従って、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の検体を採取する。

・ 空腹時に採血・採尿を実施する。

16 週、20 週、24 週、28 週は後観察期間に治験薬投与を継続した例のみ調査する。

① 血液学的検査

・ 白血球数、白血球分画（好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数）、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数

【調査時期：0 週、2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週（又は中止時）】

② 血液生化学的検査 C

・ 総蛋白、アルブミン、 γ -GTP、ALP、総ビリルビン (T-bil)、総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、CRP、電解質 (Na、K、Cl)、BUN、クレアチニン (Cre)

【調査時期：0 週、2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週（又は中止時）】

③ 尿検査

- ・ 定量（随時尿）：クレアチン、クレアチニン
- ・ 定性：糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、潜血

【調査時期：0週、2週、4週、6週、8週、10週、12週、16週、20週、24週、28週（又は中止時）】

(2) バイタルサインB

- ・ 血圧、脈拍数、体温、体重

【調査時期：0週、2週、4週、6週、8週、10週、12週、16週、20週、24週、28週（又は運動指導開始時、退院時、中止時）】

血圧、脈拍数、体温、体重を測定する。

(3) 有害事象

①から④に示した基準に従い、有害事象を評価し、有害事象名、発現日、重篤度、程度、治験薬との因果関係（否定した場合はその理由）、治験薬に対する処置、その他の処置及び転帰（回復又は死亡の場合はその日付）を調査する。

① 用語の定義

「有害事象」の定義

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の一部改正等について 平成25年4月4日 薬食審査発0404第4号

本治験では、治験薬投与開始後から最終検査・観察までに新たに発現又は悪化した症状、徴候及び臨床的に意味のある検査値の好ましくない変化を有害事象として扱う。

有害事象には以下のものが含まれる。

- ・ 新たに発現した症状、又は疾患（薬物相互作用により発現した好ましくない事象、過量投与により発現した好ましくない事象）
- ・ 検査値（臨床検査、心電図等）の変化で、「臨床的に意味のある好ましくない変化」と判断されたもの。つまり、治験責任医師又は治験分担医師が、検査値の悪化等により、何らかの処置又は診療行為を必要とする場合、若しくは、被験者の生理的変動範囲を超えた変化であると判断した場合。（「13.7.5 臨床検査値の異常変動」に示す定義には依らない）
- ・ 対象疾患の悪化
- ・ 合併症の悪化

- ・事故

「重篤な有害事象」の定義

重篤な有害事象とは次の場合をさす。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのあるもの（事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていた場合*）
- ③ 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現を示すもの**、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの*）
- ④ 障害につながるおそれのあるもの（事象が起こった際に患者が日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現の危険にさらされていた場合*）
- ⑤ 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（治療のために入院したが、特に処置を行っていない場合も含む*）
（注）検査を行うための入院又はその期間の延長、事象が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院は含まれない*。
- ⑥ 上記①～⑤に準じて重篤なもの（①～⑤、⑦のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大なもの***）
- ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常（妊娠前又は妊娠中の医薬品による曝露により出生児に異常をきたしたと疑われる場合*）

出典 薬事法施行規則第 273 条

*：「副作用等報告に関する Q&A についての改訂について」

平成 22 年 7 月 29 日医薬食品局審査管理課・安全対策課事務連絡

**：「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」

平成 16 年 3 月 30 日薬食発第 0330001 号 医薬食品局長通知

***：「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」

平成 7 年 3 月 20 日薬審第 227 号薬務局審査課長通知

「副作用」の定義

副作用とは

治験薬（対照薬として用いられる市販薬を除く）については以下のとおり：

投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む）。すなわち、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

市販薬については以下のとおり

疾病の予防、診断、治療又は生理機能の調整のために用いられる通常の投与量範囲で投与された医薬品に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む）。すなわち、当該医薬品と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の一部改正等について 平成25年4月4日 薬食審査発 0404 第4号

② 有害事象の程度の基準

【有害事象の程度】

軽度	治験薬の投与継続が可能であり、かつ、症状に対する処置が不要であるもの
中等度	治験薬の投与を中止する必要がある、又は、症状に対する処置のいずれかが必要であるもの
重度	治験薬の投与を中止する必要がある、かつ症状に対する処置が必要であるもの

③ 治験薬との因果関係

表 10-5 治験薬との因果関係

①否定できない	「否定できる」に該当しない場合
②否定できる	時間的に相関関係がないと考えられる場合（中止後の経過も含む）。又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合

④ 転帰

表 10-6 転帰の判定基準

区分	判断基準
回復	<ul style="list-style-type: none"> ・症状、所見の消失又は回復 ・検査値の正常化又は治験薬投与前値のレベルまで回復
軽快	<ul style="list-style-type: none"> ・程度が1段階以上軽減 ・症状、所見がほぼ消失 ・「正常化又は治験薬投与前値のレベルまで回復」に至っていないが、検査値の改善が認められた場合
未回復	<ul style="list-style-type: none"> ・症状、所見や検査値に変化がない ・観察できた期間の最後の日の症状、所見や検査値が発現時の程度より悪化 ・不可逆性の先天異常
死亡	<ul style="list-style-type: none"> ・当該有害事象との間に直接の関連性が認められた死亡 <p>「直接の関連性が認められた」とは、当該有害事象が死亡の原因になった、又は、当該有害事象が明らかに死亡に寄与したことをさす</p>
不明	<ul style="list-style-type: none"> ・発現日以降の経過が、転院、転居等により治験実施計画書に記載されている追跡が不可能となった

(注) 同一症例でみられた直接の死因ではないと判定(判断、推定)される有害事象の転帰については、死亡としない

10.10 ファーマコゲノミクス研究に関する調査項目

現時点では、臨床薬理学的研究に関する解析内容は決定していない。将来、本治験薬の有効性、安全性又は薬物動態等と遺伝子との関係を解析する研究を実施する可能性がある。具体的な内容が決まった時点で研究を開始する。研究の実施に先立ち、自ら治験を実施する者は研究計画書を作成し、東京医科歯科大学医学部附属病院の治験等審査委員会(または東京医科歯科大学の医学部遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会)にて倫理的及び科学的観点から研究実施の適否について審査を受け、承認を得る。なお、本調査における採血量は、7mLである。

10.10.1 血液生化学検査 -アンモニアの測定を実施しないことについて-

本治験において、血中アンモニア濃度を測定しない理由は以下の通りである⁵⁹⁾。

体内では、食餌に含まれるアミノ酸が粘膜グルタミナーゼや細菌デアミナーゼ、細菌ウレアーゼなどによる分解を受けることでアンモニアが生成される。そのため、アミノ酸が主成分である本治験薬の服用により高アンモニア血症を来す可能性が懸念される。しかしながら、本治験薬に含まれる分岐鎖アミノ酸について

は、その代謝産物であるグルタミン酸がアンモニアと結合することで、むしろアンモニアの毒性を減少させるとされている。既に、本治験薬は肝硬変患者を対象に既に保険承認を受けており、高アンモニア血症が病態の一部である肝性脳症の予防効果があることが示されている。実際に、肝硬変患者を対象とした承認前臨床試験では、治験薬群においてもプラセボ群においても副作用としての肝性脳症発症は認めなかった。また、本治験薬の発売後使用成績調査の結果では、肝性脳症の発症は3297例中7例（0.21%）のみであり、極めてまれであった。さらに、本薬剤の用量反応性試験においては、非代償性肝硬変患者を対象として最大で18g/日の投与が行われており、12週間の内服後にも有意な血中アンモニア濃度の上昇は認めなかった。本治験は重度の肝疾患を有する症例を除外して行うことから、その安全性はさらに高いものと考えられる。

一方で、健常者に本治験薬と同様の分岐鎖アミノ酸製剤8gを単回投与した結果、内服の100分後をピークとした一過性の血中アンモニア値上昇が見られるが、自他覚症状などに異常は見られなかったことが報告されている⁵⁹⁾。本治験は二重盲検で実施するものであり、このような一過性の血液検査値の変動によって盲験性が損なわれることは適切ではない。そのため、本治験においては血中アンモニア濃度の測定は行わないこととした。

11. 被験者の安全性の確保

11.1 基本的事項

治験責任医師及び治験分担医師は、被験者の安全性確保に留意し、治験を実施する。有害事象の発現に際しては、必要に応じ治験薬の減量、休薬及び中止並びに被験者への適切な医療の提供を行うことで被験者の安全性を確保する。

11.2 有害事象発現時の対応

治験責任医師及び治験分担医師は、治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した症状及び徴候、並びに治験薬投与開始後に生じた臨床的に意味のある検査値の好ましくない変化を「有害事象」（「10.9(3) 有害事象」参照）として扱い、原則として正常又は治験薬投与前のレベルに回復するまで調査する。

肝性脳症の疑いが生じた場合には血中アンモニア濃度の臨床検査を実施する。

治験薬投与下で発現した有害事象は、治験薬投与開始から治験薬投与12週時まで（継続投与期間移行例は28週後まで）に発現した有害事象と定義する。

11.2.1 有害事象発現時の処置

- (1) 治験実施医療機関の長及び治験責任医師は、治験参加期間中及びその後を通じ、被験者に生じた有害事象に対して適切な医療を提供する。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認められる時は、その旨を被験者に通知する。

- (3) 治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象の発現に際し、適切な処置を施す。また、必要に応じ専門医師による診断を行う。
- (4) 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に対する処置（治験薬）を識別する必要がある場合、「11.3 エマージェンシー・キーの開封手続き」に従い開封を要請する。

11.2.2 有害事象の追跡調査

治験終了（中止）時の転帰が「軽快」「未回復」の有害事象は、原則として回復するまで追跡調査を行い、書面に経過を記録する。なお、治験終了（中止）時点において転帰が「不明」の場合には、追跡調査を実施せず、「不明」の理由を eCRF に入力する。

追跡調査中に正常あるいは治験薬投与前のレベルに回復しない場合でも、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性確保の観点からこれ以上の追跡調査は必要ないと判断した時点で、追跡調査を終了することができるものとし、追跡調査を終了した理由を書面に記載する。

11.2.3 治験責任医師による重篤な有害事象の報告

(1) 緊急報告

治験責任医師は、重篤な有害事象の発現を知り得てから直ちに、治験実施医療機関の長に「重篤な有害事象に関する報告書（第1報）」（統一書式 12-1、2）により報告する。また、当該有害事象を、厚生労働大臣への報告必要性の判断とあわせて、治験調整医師及び治験薬提供者に報告する。

(2) 詳細報告

治験責任医師は、重篤な有害事象の発現を知り得てから 10 日以内に治験実施医療機関の長に「重篤な有害事象に関する報告書（第 報）」（統一書式 12-1 及び 12-2）により報告する。また、当該有害事象を、厚生労働大臣への報告必要性の判断とあわせて、治験調整医師及び治験薬提供者に報告する。

11.3 エマージェンシー・キーの開封手続き

個々の被験者において治験薬の特定が被験者の健康被害を最小限にとどめるため極めて重要と判断するような医学的緊急事態あるいは妊娠が認められた場合には、治験責任医師は、当該被験者についてエマージェンシー・キーの開封を要請することができる。開封に際しては、別途定める「エマージェンシー・キーの開封に関する手順書」に従う。

11.4 予想される副作用（臨床検査値の異常変動を含む）

TK-98 は、食事摂取量が十分にもかかわらず低アルブミン血症を呈する非代償性肝硬変患者の低アルブミン血症の改善で承認を得ている。添付文書の副作用の項を以下に記す。

承認時までの調査における 420 例中、27 例（6.4%）に 40 件の副作用が認められた。主な内訳は、腹部膨満（感）9 件（2.1%）、下痢 5 件（1.2%）、便秘 4 件（1.0%）等であった。（承認時）

使用成績調査 2,877 例中、178 例（6.2%）に 267 件の副作用が認められた。主な内訳は、高アンモニア血症 23 件（0.8%）、嘔気 15 件（0.5%）、下痢、BUN 上昇各 14 件（0.5%）、腹痛 12 件（0.4%）等であった。

（再審査終了時）市販後臨床試験（長期試験を含む）334 例中、41 例（12.3%）に 63 件の副作用が認められた。主な内訳は、腹部膨満（感）13 件（3.9%）、便秘 9 件（2.7%）、下痢 5 件（1.5%）、そう痒 4 件（1.2%）、嘔気、嘔吐各 3 件（0.9%）等であった。（再審査終了時）

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	腹部膨満感、嘔気、下痢、便秘、腹部不快感、腹痛、嘔吐、食欲不振、胸やけ等	口渇、おくび	
腎臓	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇等		
代謝	血中アンモニア値の上昇等		
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、T-Bil の上昇等		
皮膚	発疹、そう痒等		
その他	倦怠感、浮腫（顔、下肢等）		発赤、ほてり

11.5 妊娠報告

本試験期間中の女性被験者が妊娠した場合には、治験責任医師は妊娠の事実を確認した後、当該被験者の治験を中止し、直ちに附則 3【妊娠報告書】を用いて治験調整委員会に報告する。

治験責任医師は、必要に応じて被験者に対する処置（治験薬）を識別するため、「11.3 エマージェンシー・キーの開封手続き」に従い開封を要請する。

治験責任医師又は分担医師は、被験者の安全性について適切な経過観察を行う。

治験責任医師は、附則 3【妊娠報告書】を用いて治験調整委員会に調査結果を報告する。

12. 被験者ごとの中止基準と手順

12.1 中止基準

登録後、下記のような事例が発生した場合には、治験責任医師又は治験分担医師は当該被験者の治験への参加を中止する。

- (1) 転居・転医等、被験者の都合により被験者から中止の申し出があった場合

- (2) 有害事象の発現により被験者から中止の申し出があった場合
- (3) 有害事象の発現により治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与継続が困難と判断した場合
- (4) 登録後、対象患者として不適格であることが判明した場合
- (5) 対象疾患が悪化し、治療方法を変更する必要性が生じた場合
- (6) 治験全体が中止された場合
- (7) その他、上記以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合又は治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を必要と判断した場合（被験者からの中止の申し出はないが、被験者との連絡が不可能になった場合も含む）

※ 治験責任医師又は治験分担医師が、被験者が中止基準に該当すると判断した日を中止日とする。なお、緊急を要する場合などで、中止基準に該当すると判断される状況となったことを治験責任医師及び治験分担医師がその時点で知り得ず、事後に中止基準に該当したことを確認したときには、その状況となった日を中止日とする。

【設定根拠】

(1)、(2)については被験者の自由意思の尊重の観点から設定した。(3)、(5)、(6)については、被験者の安全性確保のための一般的配慮より設定した。(4)については治験実施計画書の遵守の観点から設定した。(7)については(1)～(6)に該当しない場合を想定して設定した。

12.2 中止手順

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は、中止基準に該当することが判明した場合、当該被験者にその旨を説明し、治験への参加を中止する。中止後には代替治療等の適切な処置を実施する。
- (2) 治験薬投与後に治験を中止する場合には、中止日に治験終了時の観察及び検査を可能な限り実施し、評価を行う。中止日に治験終了時の観察及び検査を実施できなかった場合には、可能な限り速やかに安全性の観察及び検査を実施する。
- (3) 有害事象の発現等の安全性に問題が生じて中止した場合、治験責任医師又は治験分担医師は速やかに適切な処置を行う。
- (4) 治験開始後に被験者の都合で来院できないことが判明した場合、治験責任医師又は治験分担医師は健在確認、不来院の理由確認及び安全性の追跡調査を封書、FAX 又は電話等により実施する。なお、治験薬の投与を開始している場合には、その調査内容について eCRF に記載する。
- (5) 治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与後に中止した症例については、中止日、該当する中止基準（中止基準（7）に該当する場合は詳細な理由）を eCRF に記載する。なお、中止基準（1）及び（6）以外による中止の場合、中止状況の詳細を eCRF に記載する。

13. 統計解析

13.1 目標症例数

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】

PM/DM は希少疾患であり、患者数が非常に少ない状況において、有効性、安全性を評価し得る最小単位としての症例設定を行う必要があることを踏まえ、試験の実現性の面から、1 群 30 例、2 群計 60 例の症例数を設定した。

本剤の PM/DM 患者における筋力回復に関する有効性を MMT スコアで評価した臨床試験あるいは臨床研究は存在せず、PM/DM のその他の治療薬についても、その有効性がプラセボを対照として、MMT スコアで評価された臨床試験は非常に限られている。そこで、本剤の有効性を予測するための参考データとして、副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の PM/DM 患者に対する大量免疫グロブリン療法（IVIG）の有効性を検討した 2 つの二重盲検プラセボ対照試験結果^{12) 48)}を用いることとした。

Dalakas らの試験では、IVIG 施行後 12 週の MMT (MRC Score) で評価が行われ、投与前の MMT (MRC Score) と比較して、IVIG 群では有意な改善が認められたが、プラセボ群では変化が認められなかった結果であった（表 13-1）。