

表 13-1 IVIG 施行前及び 12 週後の MMT スコア値

THERAPY	NO. OF PATIENTS	MEAN DURATION OF DISEASE yr	MRC SCORE		NEUROMUSCULAR-SYMPTOM SCORE	
			PRETREATMENT	POST-TREATMENT†	PRETREATMENT	POST-TREATMENT†
Intravenous immune globulin	8	3.9	76.6±5.7	84.6±4.6‡	44.1±8.2	51.4±6.0§
Placebo	7	3.8	78.6±6.3	78.6±8.2	45.9±9.0	45.7±11.3

*Plus-minus values are means ±SD.

†The response to intravenous immune globulin or placebo was measured after three months of treatment and before crossover to the alternative therapy, the effect of which is shown in Figure 1 (see text for details).

‡P<0.018 (by the Wilcoxon test) for the comparison with the placebo value.

§P<0.035 (by the Wilcoxon test) for the comparison with the placebo value.

Miyasaka⁴⁸⁾らの試験では、IVIG 施行後 8 週の MMT で治療効果の評価が行われ、MMT スコアの変化量は、表 13-2 に示す通りであった。

表 13-2 IVIG 施行 8 週後の MMT スコア、CK、ADL スコアの変化量

Table 2 Differences of assessment parameters between before administration and at 8 weeks after start of administration for the first phase and corresponding between-group differences

	No. of subjects	Mean	Standard deviation	Minimum value	Median	Maximum value	Corresponding <i>t</i> test	Difference of mean (GB-0998 group - placebo group) 95% confidence interval
MMT								
GB-0998	12	11.8	8.0	-4	11.0	25	<i>t</i> = 5.0655 <i>p</i> = 0.0004	1.9 (-4.8 to 8.5)
Placebo	14	9.9	8.3	0	8.0	22	<i>t</i> = 4.4334 <i>p</i> = 0.0007	
CK								
GB-0998	12	-1.1633	1.4123	-3.006	-1.4389	1.229	<i>t</i> = -2.8533 <i>p</i> = 0.0157	0.1029 (-0.8382 to 1.0439)
Placebo	14	-1.2662	0.8900	-2.797	-1.4353	-0.134	<i>t</i> = -5.3229 <i>p</i> = 0.0001	
ADL								
GB-0998	12	7.3	6.6	-1	6.0	26	<i>t</i> = 3.8169 <i>p</i> = 0.0029	3.3 (-1.8 to 8.3)
Placebo	14	4.0	5.8	-4	3.0	18	<i>t</i> = 2.5610 <i>p</i> = 0.0237	

The primary before-after analysis was performed using *t* tests to evaluate the differences in MMT scores, serum CK levels, and ADL scores between before the administration of the drug and at 8 weeks after the start of the administration in the first phase. As a subanalysis, descriptive statistics were calculated by group and the before-after differences (between before the drug administration and at 8 weeks after the start of the administration in the first phase) were compared for each assessment parameter. The between-group differences (GB-0998 group versus placebo group) and confidence intervals for means of differences between before and after administration were estimated based on analysis of variance. Patients whose treatment was discontinued or who were transferred to the second phase before 8 weeks after the start of administration in the first phase were assessed after 8 weeks in the first phase using the LOCF approach

MMT manual muscle test, CK creatine kinase, ADL activities of daily living

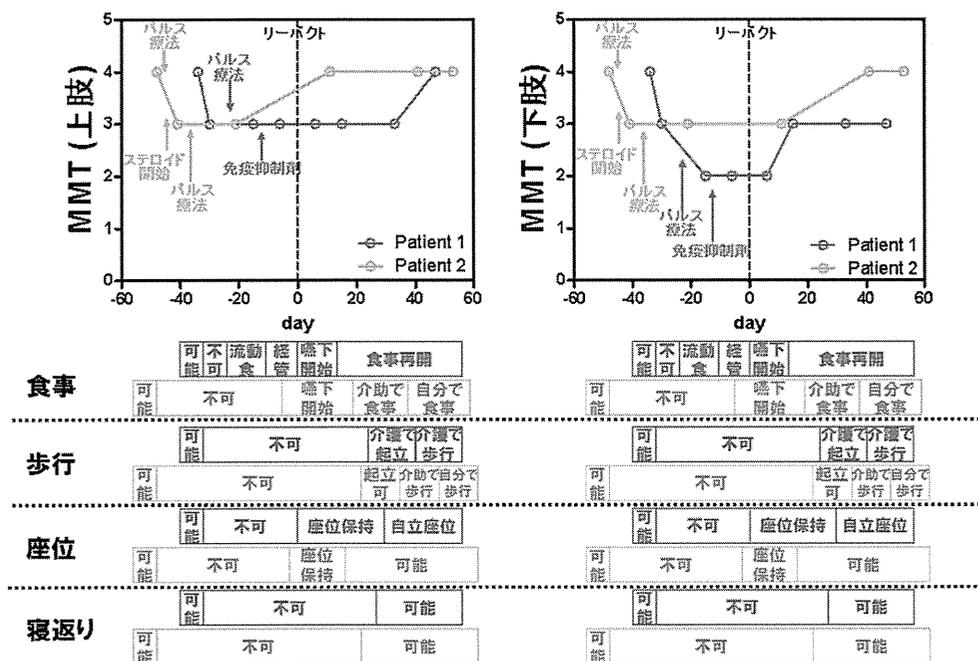
上記 2 試験の結果を参考として、本剤投与開始 12 週後の MMT スコア平均値 (10 点満点) の変化量について、2 群共通の母標準偏差は、サンプルサイズなどを勘案して、最も保守的な Miyasaka らの試験におけ

る 8.3 を採用した。また、母平均の差については、Miyasaka らの試験では、治験薬投与開始後 8 週での MMT スコアが評価されたが、この試験ではプラセボ群との有意差が認められなかったこと、Dalakas らの試験では治験薬投与後 12 週の MMT スコアが評価され、プラセボ群との間に有意差が検出されたことから、Dalakas らの試験結果を参考にすることが妥当と考え、6 ($84.6-78.6=6$) を採用した。これら 2 試験の MMT スコアは 90 点満点であるが、これから実施する本試験の MMT スコアは 10 点満点であり、スケールが 9 分の 1 になっていることから、母標準偏差は 0.92 ($8.3\div 9=0.92$)、母平均の差は 0.67 ($6\div 9=0.666666\approx 0.67$) とした。その場合、必要となる目標症例数は 30 例ずつと算出され、1 群 30 例 (2 群計 60 例) に対して、検出力 80% で有意差を検出されることが期待できると考えられた。

MMT スコアの改善と臨床症状の改善の関連性について、MMT スコアの改善が身体機能の評価スケールである HAQ (the Health Assessment Questionnaire) の改善と強い相関があることが示されており⁶⁾、MMT スコアの改善が認められれば、身体機能が改善し筋力低下による PM/DM 患者の臨床症状も改善することが示唆される。実際に、参考とした上記の Dalakas らの試験では、MMT スコアの改善している IVIG 群では、IVIG 施行 12 週間後には、神経筋症状スコアも改善しており (表 13-1)、治療前は低下していた ADL スコアが正常に回復したと記載されている。

また、本剤を PM 患者に投与した 2 症例の経験の報告が 1 報のみ存在するが²⁰⁾、この 2 症例での、MMT スコア (0-5 点評価による平均スコア) は、図 13-3 に示す通りであった。分岐鎖アミノ酸の投与開始 (day 0) の後、それまで低下していた MMT スコア平均値は上下肢ともに 1 上昇し、それとともに、身体機能の回復が認められている経過であった。MMT 評価は、上肢では 3 つの筋 (両側で 6 ヶ所)、下肢では 5 つの筋 (両側で 10 ヶ所) で行われ平均値が算出されるので、この 2 症例の経験からは、分岐鎖アミノ酸の投与で、平均スコアとして 1、合計スコアとしては、6~10 に相当する MMT スコアの改善が見込まれ、その変化により身体機能の改善も期待できるものと予測される。

図 13-3 PM 患者、2 症例での BCAA 投与前後の MMT スコア平均値と身体機能の推移



※Izumi らの報告症例のデータに基づき、味の素製薬株式会社が作成した図を引用。

・安全性

精度ベースの例数設計⁶⁰⁾に基づき、プラセボ投与群の有害事象の母発現率を 0%、BCAA 投与群の有害事象の母発現率を 20%と仮定したとき、母発現率の差の 95%信頼区間幅を計算すると、上下 17.5%以下になる。よって、母発現率 0%の有害事象が BCAA の投与により約 20%以上上昇する場合は、60 例（各群 30 例）の試験において検出が十分可能と想定している。

13.2 解析対象集団

13.2.1 解析対象集団の定義

(1) 最大の解析対象集団 [Full Analysis Set (FAS)]

割付完了例のうち、検証期間において治験薬が 1 度でも投与されかつ有効性の評価項目（主要評価項目、副次評価項目問わず）が 1 項目でも測定されている症例の集団とする。ただし、以下に示す症例は除外する。

GCP 不遵守例：適切なインフォームド・コンセントが得られていない、又は治験契約が締結されず治験が実施された被験者

(2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団 [Per Protocol Set (PPS)]

FAS から以下に示す症例を除外した集団を「治験実施計画書に適合した解析対象集団」とする。

- ① 選択基準に合致しない症例
- ② 除外基準に抵触した症例
- ③ 併用禁止薬剤の使用
- ④ 検証期間における服薬率が 80%未満

なお、上記以外の採否の詳細は別途「症例及びデータの取り扱い基準書」に定める。

(3) 安全性解析対象集団

検証期間において一度でも治験薬を投与され、安全性に関する情報が得られている集団を「安全性解析対象集団」とする。

13.2.2 各評価における解析対象集団

(1) 有効性評価の解析対象集団

FAS を主たる解析対象集団とする。また、結論の頑健性の確認のため PPS を対象とした解析を実施する。

(2) 安全性評価の解析対象集団

「安全性解析対象集団」を対象として解析を行う。

13.3 データの取り扱い

13.3.1 欠測データの取り扱い

MMT スコア平均値の欠測に対して、下記の通り欠測対処を行う。

- ・ 評価時点において 1 ヶ所以上 17 ヶ所以下の MMT スコアが欠測した場合、測定された部位のデータから MMT スコア平均値を算出する。

また、13.6.2 の感度分析で実施する LOCF 法による欠測値の補完方法は以下の通りとする。

- ・ 評価時点の 18 ヶ所の測定部位すべての MMT スコアが欠測している場合、直前の MMT スコア平均値で補完する。
- ・ 中止により 12 週の MMT スコア平均値が欠測している場合、中止時の MMT スコア平均値で補完する。

その他、副次評価項目、探索的評価項目における欠測対処法は、「統計解析計画書」、又は「症例及びデータの取り扱い基準書」に定めることとする。

13.3.2 測定データ採用の許容範囲

時点ごとの集計解析を行う際の各時点の測定データ採用の許容範囲は以下の通りとする。

表 13-4 各時点のデータ採用の許容範囲

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 (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 圍 (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	165 ～ 171	189 ～ 203

※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。

13.4 解析の目的

各時点の MMT スコアの平均値と標準偏差、ベースライン時からの変化量の平均値と標準偏差を提示する。さらに、反復測定混合効果モデル解析（Mixed-effect Model Repeated Measures Analysis、以下 MMRM と略）を用い、MMT スコアのベースライン時から 12 週時までの変化量を評価し、群間の比較を行うことで TK-98 の有効性を評価することである。

副次的な目的として、主要評価項目をサポートするさまざまな評価指標について検討すると同時に、検証試験の計画時に参照する情報を収集する。

13.5 治験の実施状況及び被験者背景に関する解析

13.5.1 治験の実施状況

適格例として登録され、無作為化された全症例を解析対象として、被験者の内訳（終了状況、中止理由、治験薬投与期間など）、治験実施計画書からの逸脱について集計する。また、FAS 及び安全性解析対象集団を解析対象として、服薬状況について集計する。

13.5.2 被験者背景

同意取得された症例を対象として、治験の終了状態に至るまでの被験者の構成図を作成する。さらに、無作為化された症例を対象として、各解析対象集団までの構成図を作成し、各解析対象集団における採用／不採用を集計する。

FAS、PPS 及び安全性解析対象集団を解析対象として、人口統計学的変数及びその他の基準値等について各群の状況を頻度分布表や要約統計量を用いて表示する。

13.6 有効性の評価に関する解析

すべての検定の有意水準は両側 5%、信頼区間の信頼係数は両側 95%とする。

13.6.1 主要評価項目

13.6.1.1 主解析

FAS を解析対象集団として、各時点の MMT スコアの平均値と標準偏差、ベースライン時からの変化量の平均値と標準偏差を提示する。さらに、反復測定混合効果モデル解析 (Mixed-effect Model Repeated Measures Analysis、以下 MMRM と略) を用い、MMT スコアのベースライン時から 12 週時までの変化量を評価し、群間の比較を行う。モデルに含める共変量としては、時投与群、点、投与群と時点の交互作用、0 週時の MMT スコアの平均値及び割付因子である PM/DM の別とし、個人の効果を変量効果に含める。さらに、相関構造としては無構造を指定し、推定方法としては制限付き最尤法、自由度の計算には KenwardRoger 法を用いる。

12 週時における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの 12 週時までの平均変化量に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出する。

13.6.1.2 主解析の感度分析

感度分析として、12 週時における有効性データの欠測を LOCF (Last Observation Carried Forward) 法を用いて補完し、投与群、0 週時の MMT スコアの平均値、割付因子である PM/DM の別を共変量に含め、共分散分析により 12 週時までの変化量を評価し、群間の比較を行う。

また、PPS を解析対象集団として主解析と同様の解析を行う。

13.6.1.3 副解析

(1) 主要評価項目の共分散分析の感度解析

FAS 及び PPS を対象として、主解析で用いる MMRM のモデルに適格性検査時の MMT スコア平均値を加えた解析を実施する。

(2) 主要評価項目の調整解析

FAS 及び PPS を対象として、主解析で用いる MMRM のモデルに以下の 1 つの因子を共変量として追加した調整解析を実施する。

- ・ 0週のCK値
- ・ 施設

なお、施設は変量効果としてモデルに含める。

カテゴリカルな区切り、及び項目については、ブラインドレビューを行い解析計画書に記載することとする。

(3) 主要評価項目の部分集団解析

FAS及びPPSを対象とし、以下の項目を層別因子とした部分集団解析を実施し、各時点のMMTスコアの平均値と標準偏差、ベースライン時からの変化量の平均値と標準偏差を提示する。さらに、部分集団別に、MMRMを用いて、MMTスコアのベースライン時から12週時までの変化量を評価し、群間の比較を行う。

- ・ 性別
- ・ 年齢
- ・ 0週のCK値
- ・ 0週のMMTスコア

カテゴリカルな区切り、及び項目については解析計画書に別途記載することとする。

13.6.2 副次評価項目

解析項目：HAQスコア、MDACSによる疾患活動性の評価、入院期間（0週から退院までの期間）、治療強化を要するCK値上昇の有無、筋力、HHD-MT、FIスコア、Timed-stands test、VAS、MyoAct、筋原性酵素

解析対象集団：FAS

解析手法：別途解析計画書に定める。

13.6.2.1 HAQスコア変化量

FASを解析対象集団として、投与群ごとに12週のHAQスコアとその変化量を示す。また、各時点のHAQスコアの平均値と標準偏差、ベースライン時からの変化量の平均値と標準偏差を提示する。さらに、MMRMを用いて、HAQスコアのベースライン時から12週時までの変化量を評価し、群間の比較を行う。モデルに含める共変量としては、時投与群、点、投与群と時点の交互作用、0週時のHAQスコアの平均値、及び割付因子であるPM/DMの別とし、個人の効果を変量効果に含める。さらに、相関構造としては無構造を指定し、推定方法としては制限付き最尤法、自由度の計算にはKenwardRoger法を用いる。さらに、13.6.1.2(2)で規定した調整因子を考慮したMMRM解析、13.6.1.2(3)で規定した層別因子を用いた部分集団解析を実施する。

13.6.2.2 入院期間（0週から退院までの期間）

FASを解析対象集団として、投与群ごとに退院日をイベントとした生存時間解析を実施し、0週からの入院期間の中央値を算出する。また、投与群間で入院期間に違いがあるかログランク検定により群間比較する。

13.6.2.3 治療強化を要する CK 値上昇の有無

4 週、8 週、12 週、24 週、28 週時に評価する。

13.6.2.4 各測定時点の MMT スコア平均値の変化量

〈2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週、16 週、20 週時点で評価する項目〉

13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、各評価時点における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの各測定時点までの平均変化量に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出し、経時推移図を示す。また、13.6.1.3(3)で規定した層別因子で部分集団解析を実施する。

投与群ごとに各被験者の MMT スコア平均値、また MMT スコア平均値の変化量の経時的推移の図を示す。

13.6.2.5 各測定時点の各測定部位*の MMT スコア平均値の変化量

13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、各評価時点における各測定部位の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) を投与群別に算出し、さらにベースラインからの各測定時点までの平均変化量に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を測定部位別に算出する。

*各測定部位：「表 7-8 日常生活動作評価項目と関連筋肉部位」に定める筋肉部位。

13.6.2.6 各測定時点の HAQ スコア変化量

エンドポイントを HAQ スコアとし、13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、各評価時点における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの各測定時点までの平均変化量に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出し、経時推移図を示す。また、13.6.1.3(3)で規定した層別因子で部分集団解析を実施する。評価、判定は、IMACS における Health Assessment Questionnaire (HAQ)に準拠する。

投与群ごとに各被験者の HAQ 合計スコア、また HAQ スコアの変化量の経時的推移の図を示す。

13.6.2.7 各測定時点の HAQ スコア各項目*の変化量

エンドポイントを各項目の HAQ スコアとし、13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、各評価時点における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの各測定時点までの平均変化量に対する LS Means と SE、

群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出し、経時推移図を示す。評価、判定は、IMACS における Health Assessment Questionnaire (HAQ) に準拠する。

さらに、HAQ スコア各項目に関して、評価時点ごとに 0~3 点の症例数割合を算出する。

*各項目：各測定部位：「表 7-2 日常生活動作評価項目と関連筋肉部位」に定める項目。

13.6.2.8 各測定時点の HHD-MT 変化量

エンドポイントを HHD-MT とし、13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、各評価時点における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの各測定時点までの平均変化率に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出する。

13.6.2.9 各測定時点の FI スコア変化率

エンドポイントを FI スコア変化率とし、13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、各評価時点における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの各測定時点までの平均変化率の差に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出し、経時的推移の図を示す。

また、投与群ごとに各評価時点における各被験者の FI スコアおよび FI スコア変化率の経時的推移の図を示す。ただし、退院した被験者に関しては偶数週のデータを用いる。

13.6.2.10 各測定時点の Timed-stands test 変化率

エンドポイントを Timed-stands test 変化率とし、13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、各評価時点における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの各測定時点までの平均変化率の差に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出する。

また、投与群ごとに各評価時点における各被験者の Timed-stands test の経時的推移の図を示す。ただし、退院した被験者に関しては偶数週のデータを用いる。

13.6.2.11 VAS の変化量

各測定時点において、投与群ごとに評価した VAS 値の変化量を示す。

13.6.2.12 MyoAct の変化量

〈0 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週時点で評価する項目〉

各測定時点において、投与群ごとに評価した MyoAct の変化量を示す。

13.6.2.13 筋原性酵素（CK、アルドラーゼ、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH）の変化量

エンドポイントを各筋原性酵素とし、13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、各評価時点における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの各測定時点までの平均変化量に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出する。CK 値に関しては、13.6.1.3(3) で規定した層別因子で部分集団解析を実施する。

また、投与群ごとに評価時点における各被験者の CK、アルドラーゼ値の経時的推移の図を示す。ただし、退院した被験者に関しては偶数週のデータを用いる。

13.6.2.14 MMT スコア平均値の変化量と下記の評価項目の相関

〈12 週時点で評価する項目〉

- ・ HAQ スコア変化量
- ・ 退院から 12 週までの日数
- ・ 12 週までの指導された運動の実施日数
- ・ 筋原性酵素（CK）の変化量
- ・ 1 日平均歩行数
- ・ FI スコア変化率
- ・ Timed-stands test 変化率

12 週の MMT スコア平均値の変化量と、12 週の HAQ スコア変化量、退院から 12 週時点までの日数、12 週までの指導された運動の実施日数、12 週の筋原性酵素（CK 値）の変化量、1 日平均歩行数それぞれについて、投与群別に相関図をプロットし、Pearson の積率相関係数及び Spearman の順位相関係数を算出する。

13.6.2.15 退院時の MMT スコア平均値の変化量

〈退院時で評価する項目〉

エンドポイントを MMT スコアとし、13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、退院時点における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの各測定時点までの平均変化量に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出する。

13.6.2.16 退院時の HAQ スコアの変化量

エンドポイントを HAQ スコアとし、13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、退院時点における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの各測定時点までの平均変化量に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出する。

13.6.2.17 退院時の FI スコアの変化量

エンドポイントを FI スコアの変化率とし、13.6.1.1 の主解析と同様の方法により MMRM 解析を実施し、退院時点における群別の最小二乗平均 (Least Square Means、以下 LS Means と略) 及びその標準誤差 (Standard Error、以下 SE と略) に加えて、ベースラインからの各測定時点までの平均変化率の差に対する LS Means と SE、群間差の LS Means と SE、群間差の LS Means に対する 95%信頼区間を算出する。

また、投与群ごとに各評価時点における各被験者の FI スコアおよび FI スコア変化率の経時的推移の図を示す。ただし、退院した被験者に関しては偶数週のデータを用いる。

13.6.2.18 24 週時点での評価項目

〈24 週時点で評価する項目〉

- ・ MMT スコア平均値の変化量
- ・ HHD-MT 変化率
- ・ HAQ
- ・ 医師による疾患の全般活動的評価 (VAS)
- ・ FI スコア各項目の変化率

13.6.2.19 全期間のデータを用いた評価項目

- ・ MMT スコア平均値と HHD-MT スコアの相関
投与群、投与時点に関係なく、全データを用いて MMT スコア平均値と、HHD-MT 量の変化率の相関図をプロットし、Pearson の積率相関係数及び Spearman の順位相関係数を算出する。
- ・ 副腎皮質ステロイド使用状況と MMT スコアの関係性
- ・ MMT スコア平均値と FI スコアの相関

13.6.3 多重比較・多重性

本治験は探索的試験であり、多重性を考慮しない。

13.7 安全性の評価に関する解析

13.7.1 有害事象の読み替え

有害事象を MedDRA を用いて読み替える。器官別大分類 (SOC) はプライマリ SOC を採用する。

解析項目：有害事象、副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

解析手法：有害事象は SOC ごと、基本語 (PT) ごとに治験薬との因果関係別の有害事象の発現例数及び発現率を算出し、発現率の両側 95%信頼区間を算出する。必要に応じて、人口統計学的特性、その他の被験者背景などによる部分集団解析を実施する。また、比較的好くみられる有害事象、程度別の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象についても同様に集計する。

13.7.2 有害事象の発現時期に関する解析

PT 及び SOC に分類した有害事象の初発の時期別に発現例数、発現率を投与群別に集計する。

13.7.3 臨床検査値、バイタルサイン

各測定時点における各項目 (尿検査を除く) の要約統計量を投与群別に算出する。また、各項目の被験者ごとの経時的推移及び平均値の経時的推移について投与群別に図示する。尿検査については、ベースラインの値と治験薬投与開始後の各時点の値とのクロス集計表を作成する。

解析項目：臨床検査値 (血液学的検査、血液性化学検査) 及び異常の有無、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧)、脈拍数、体重

解析対象集団：安全性解析対象集団

解析手法：連続変数に関しては、投与群ごとに測定値及び投与前値からの変化量の要約等軽量を算出する。

臨床検査値の異常変動

治験薬投与開始後の各評価時点の各臨床検査項目について、統計解析計画書で定義した基準に従い異常変動の発現例数と発現率を投与群別に集計する。

13.8 中間解析

本治験では、中間解析は実施しない。

13.9 薬物動態に関する項目の解析

本治験では、薬物動態に関する解析は実施しない。

14. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更、並びに改訂

14.1 治験実施計画書の遵守

治験責任医師又は治験分担医師は、治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱（緊急時の逸脱を除く）又は変更を行わないものとする。

14.2 治験実施計画書の逸脱又は変更

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為について理由のいかんを問わず、すべてその内容を記録する。治験責任医師は、逸脱した行為のうち、被験者の緊急の危機を回避するためなど医療上やむを得ない事情による場合には、その理由を記録した文書を作成し直ちに治験実施医療機関の長に提出し、その写しを保存する。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するためなど医療上やむを得ない事情がある場合は、治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる（緊急時の逸脱）。その際には、治験責任医師は逸脱又は変更の内容及び理由並びに治験実施計画書の改訂が適切と判断した場合にはその案を、可能な限り早急に治験実施医療機関の長に提出する。また、治験責任医師は治験実施医療機関の長を経由し治験審査委員会の承認を得るとともに、治験実施医療機関の長の下承を文書で得る。
- (3) 治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験行為のあらゆる変更（重大な逸脱を含む）について、治験実施医療機関の長及び治験実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に速やかに報告書を提出するものとする。

14.3 治験実施計画書の改訂

- (1) 治験責任医師は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、そのほか治験を適正に行うために重要な情報を知った時は、必要に応じ当該治験実施計画書を改訂する。同時に、治験調整事務局に通知し必要に応じ治験実施計画書の改訂について治験調整委員会と協議する。治験審査委員会の意見に基づく治験実施医療機関の長の指示が治験責任医師の許容できる範囲内で、治験実施計画書を修正する場合も同様とする。

(2) 治験責任医師は、治験実施計画書改訂版を速やかに治験実施医療機関の長に提出し、治験実施医療機関の長を経由して治験審査委員会の承認を得る。承認後、治験責任医師及び治験分担医師は治験実施計画書改訂版に従い治験を実施する。

15. 治験の終了又は中止及び中断

15.1 治験の終了

治験責任医師は、治験が終了した場合には速やかに治験実施医療機関の長にその旨及び治験結果の概要を文書で報告する。治験実施医療機関の長は、治験審査委員会に対し、速やかにその旨及び治験結果の概要を文書で通知する。

15.2 治験の中止又は中断の手続き

治験責任医師は、下記の事例があった場合、治験全体又は一部の治験実施医療機関における当該治験実施計画書に基づく治験実施継続の可否を検討する。

- (1) 治験薬の品質、有効性及び安全性等の治験を適正に行うために重要な情報を知った場合
- (2) 治験実施計画書の変更が必要となり、治験実施医療機関がこれに対応できない場合
- (3) 治験実施医療機関の長より治験実施計画書等の修正の指示があり、治験責任医師がこれを承諾できない場合
- (4) 治験実施医療機関が GCP、治験実施計画書又は治験契約に対する重大な又は継続的な違反を行った場合
- (5) 治験審査委員会が治験を継続すべきではないと決議し、治験実施医療機関の長が治験の中止を指示した場合
- (6) 治験責任医師が治験の続行が不可能と判断した場合

治験責任医師は、治験を中止又は中断する場合は、速やかにその旨及びその理由を治験実施医療機関の長に文書で通知する。

治験実施医療機関の長は、治験責任医師から治験を中止又は中断する旨の通知を受けた場合、速やかにその旨及びその理由の詳細を治験責任医師及び治験審査委員会に文書で通知する。

治験責任医師は、治験実施医療機関の長を通じて治験の中止又は中断の通知を受けた場合、被験者に速やかにその旨を通知し、適切な医療の提供その他必要な措置を講ずる。治験を中止した場合の被験者への対応については、「12.2 中止手順」に従う。

15.3 治験実施医療機関で治験を中止又は中断する場合の手続き

治験責任医師は、治験を中止又は中断した場合には、実施医療機関の長に速やかにその旨を文書で通知するとともに、中止又は中断について文書で詳細に説明する。

16. 電子症例報告書 (eCRF)

16.1 eCRF の作成及び修正に関する注意事項

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は、EDC 操作マニュアル及び「症例報告書作成の手引き」に従って、EDC システムを用いて eCRF を作成する。eCRF 作成対象症例は治験薬投与症例とする。
- (2) 治験責任医師は、eCRF 作成の際に、あらかじめ指名された治験協力者に eCRF の作成補助を指示することができる。なお、治験協力者による作成補助は原資料からのデータ転記に限定される。

16.2 eCRF 中の記載内容を原データとすべき項目の特定

EDC システムへの入力内容が原データとなることが無いよう、必ず eCRF 以外の資料に原データが記録されるようにする。

16.3 eCRF 原本の特定

EDC システム稼働中は、ASP サーバー上に記録された内容を eCRF 原本とする。EDC システム稼働終了後は、EDC ベンダー（又はデータマネジメント業務受託会社）から治験責任医師に納品された書き換え不能な電子メディア（CD-R、DVD-R など）上に記録された内容を eCRF 原本とする。

16.4 eCRF に記載すべき事項

別添資料（附則 4）参照

17. 原資料等の直接閲覧

治験実施医療機関の長及び治験責任医師は、自ら治験を実施する者が指名したモニターによるモニタリング、自ら治験を実施する者が指名した監査担当者による監査、並びに治験審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、原資料等のすべての治験関連記録を直接閲覧に供する。なお、直接閲覧に際しては、被験者のプライバシー保護に十分留意しなくてはならない。

18. 治験の品質管理及び保証

18.1 品質管理

- (1) モニターは、治験実施医療機関において治験実施計画書及びGCPを遵守して治験が適切に行われていること及び保存すべき資料が完備されていることをモニタリングにて確認する。
- (2) モニターは、原資料等の治験関連記録とeCRFの内容を照合し、整合性を確認する。また、データ管理担当者及び統計解析担当者は、データ取り扱いの各段階でそれぞれ点検・確認する。

18.2 品質保証

治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が治験実施計画書及びGCP及び治験実施手順書を遵守して行われていることを保証するために、モニタリングを担当する部門を含む治験に係る部門からは独立した監査担当者が必要に応じて治験実施医療機関において監査を行い、品質管理が適切に行われていることを確認する。

19. 治験の倫理的実施

19.1 治験審査委員会

- (1) 本治験は、治験を行うことの適否について、倫理的、科学的及び医学的・薬学的観点から、実施の妥当性を治験実施医療機関の定めた治験審査委員会にて審査を受ける。
- (2) 治験責任医師は、治験審査委員会が治験の実施を承認し、これに基づく治験実施医療機関の長の指示、決定が文書で通知された後に、その指示、決定に従って治験を開始する。
- (3) 治験の実施中、治験実施医療機関の長は、下記の場合に治験を継続して行うことの適否についての治験審査委員会にて審査を受ける。
 - ① 治験責任医師より重篤な有害事象発現の報告を受けた場合
 - ② 本製造承認取得している製薬会社より「新たな安全性に関する報告」を受けた場合
 - ③ 治験に継続して参加するかどうかについて被験者の意思に影響を与える情報に基づき、治験責任医師が同意文書及びその他の説明文書を改訂した場合
 - ④ 治験が1年を超える場合
 - ⑤ その他、治験実施医療機関の長が必要であると認めた場合

19.2 被験者の人権保護に関する事項

治験責任医師及び治験分担医師は、被験者となるべき者の選定に当たって、人権保護の観点から、並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、治験責任医師等との依存関係、他の治験への参加の有無等を考慮のうえ、治験に参加を求めることの適否について慎重に検討する。

被験者の登録及びeCRFにおける被験者の特定は被験者識別コードで行うとともに、治験の実施に係る原資料及び被験者の同意文書等の直接閲覧、並びに治験成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。

20. 記録等の保存

(1) 治験実施医療機関の長は、治験実施医療機関における原資料、契約書、同意文書及びその他説明文書、治験実施計画書、治験薬の管理及びその他の治験に係わる業務の記録などGCPに定められている治験に係る文書又は記録を、次の①又は②のうちいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験責任医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間及び保存方法について治験責任医師と協議する。記録の保存に際しては、それぞれの保存責任者を定めて保存する。

- ① 当該被験薬に係る製造販売（又は承認事項一部変更）承認日（開発が中止された場合には開発中止の旨の通知を受けた日から3年が経過した日）
- ② 治験の中止又は終了後3年が経過した日

(2) 治験審査委員会の設置者は、標準業務手順書、委員の指名記録、委員名簿（資格、職業及び所属を含む）、提出された文書、会議の議事要旨及び書簡等の記録を次の①又は②のうちいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験責任医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間及び保存方法について治験責任医師と協議する。

- ① 当該被験薬に係る製造販売（又は承認事項一部変更）承認日（開発が中止された場合には開発中止の旨の通知を受けた日）
- ② 治験の中止又は終了後3年が経過した日

(3) 治験責任医師は、治験に係る文書又は記録を次の①又は②のうちいずれか遅い日までの間保存する。

- ① 当該被験薬に係る製造販売（又は承認事項一部変更）承認日から5年が経過した日（開発が中止された場合には治験実施医療機関の長に開発中止の旨の通知した日から3年が経過した日）又は再審査が終了する日
- ② 治験の中止又は終了後3年が経過した日

(4) 治験責任医師は、治験実施医療機関の長又は治験審査委員会の設置者が治験に係る文書又は記録について、その保存の必要がなくなった場合には、その旨を治験実施医療機関の長又は治験実施医療機関の長を経由して治験審査委員会の設置者に対して通知する。

21. 治験の費用負担と補償

21.1 治験治療に関する費用

本治験に要する以下の費用は、東京医科歯科大学が負担する。

- (1) 研究費
- (2) CRC 業務費

上記以外のすべての検査・画像診断等に係わる費用は保険外併用療養費とする。

なお、本治験では被験者負担軽減費の支払いは行わない。

21.2 健康被害に関する補償

本治験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合、当該実施医療機関の治験責任医師は、治療体制を整えるとともに、被験者に最善の治療を提供するものとする。被験者が日本国内で実施した臨床研究に起因して被験者に身体障害が発生した場合において、被験者が法律上の賠償責任もしくは試験薬等（医薬品、医療機器等）にかかる補償責任を負担することにより被験者が被る損害に対して保険金を支払う。ただし、本保険は、臨床研究における医療行為に起因する賠償責任および賠償責任をカバーする保険ではない。

22. 資金源及び利益相反

本治験は、厚生労働省科学研究費補助金の助成を受け、実施される。

本治験において起こり得る利益相反について、治験責任医師及び治験分担医師は医療機関に対して自己申告を行い、医療機関の規定に従い対応する。

本治験薬は味の素株式会社より提供を受けるが、利益相反はない。

23. 治験実施体制

別添資料（附則2） 参照

24. 参考資料

- 1) 太田昌子, 富満弘之, 上阪 等. 多発性筋炎/皮膚筋炎の疫学調査 (1) -臨床調査個人票の解析による基本的疫学特性の把握-. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書: 平成 23 年度総括:38-45.
- 2) Dalakas MC. 「多発性筋炎、皮膚筋炎及び封入体筋炎」. ハリソン内科学 第 3 版. 2009;Vol.2:2798-805.
- 3) Lee HK, Rocnik E, Fu Q, Kwon B, Zeng L, Walsh K, et al. Foxo/Atrogin induction in human and experimental myositis. *Neurobiol Dis.* 2012;46:463-75.
- 4) 富満弘之, 太田昌子, 上阪 等. 多発性筋炎/皮膚筋炎の疫学調査 (2) -臨床調査個人票の解析から臨床疫学特性についての研究-. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書. 平成 23 年度総括:46-9.
- 5) Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology.* 2002;41:22-6.
- 6) Ponyi A, Borgulya G, Constantibn T, Vancsa A, Gergely L, Danko K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis . *Rheumatology.* 2005;44:83-8.
- 7) Bronner IM, van der Muelen FG, de Visser M, Kalmijn S, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1456-61.
- 8) 田中廣壽, 清水宣明, 吉川賢忠, 松宮遼. 「ステロイド筋症の分子機構」. *医学のあゆみ.* 2011;239(1):114-9.
- 9) 五野貴久, 川口鎮司. 「多発性筋炎・皮膚筋炎における病態と治療の進歩」. *医学のあゆみ.* 2011;239(1):19-24.
- 10) 東原真奈, 園生雅弘. 「炎症性筋疾患の電気診断」. *医学のあゆみ.* 2011;239(1):88-93.
- 11) Pereira RMR, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine.* 2011;78:41-4.
- 12) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329:1993-2000.
- 13) Hoffman EP, Nader GA. Balancing muscle hypertrophy and atrophy. *Nat. Med.*2004;10: 584-585
- 14) 田中 廣壽、清水 宣明、吉川 賢忠グルココルチコイドによる筋萎縮の分子機構基礎老化研究 2011;35 (3) : 11-16
- 15) 下村吉治 分岐鎖アミノ酸代謝の調節機構. *日本栄養・食糧学会誌* 2012; 65 (3) :97-103
- 16) Foletta VC, White LJ, Larsen AE, Leger B, Russell AP. The role and regulation of MAFbx/atrogin-1 and MuRF1 in skeletal muscle atrophy. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2011;461:325-35.

- 17) Borgenvik M, Apro W, Blomstrand E. Intake of branched-chain amino acids influences the levels of MAFbx mRNA and MuRF-1 total protein in resting and exercising human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302:E510-21.
- 18) De Lorenzo A, Petroni ML, Masala S, Melchiorri G, Pietrantonio M, Perriello G, et al. Effect of acute and chronic branched-chain amino acids on energy metabolism and muscle performance. *Diab. Nutr. Metab.* 2003;16:291-7.
- 19) Schena F, Guerrini F, Tregnaghi P, Kayser B. Branched-chain amino acid supplementation during trekking at high altitude. The effect on loss of body mass, body composition, and muscle power. *Eur J Appl Physiol.* 1992;65:394-8.
- 20) Izumi Y, Miyashita T, Kitajima T et al. Two cases of refractory polymyositis accompanied with steroid myopathy. *Mod Rheumatol*, 2014; Early Online: 1–7
- 21) Sugihara T, Sekine C, Nakae T, Kohyama K, Harigai M, Iwakura Y, et al. A New Murine Model to Define the Critical Pathologic and Therapeutic Mediators of Polymyositis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1304-14.
- 22) Sugihara T, Okiyama N, Suzuki M, Kohyama K, Matsumoto Y, Miyasaka N, et al. Definitive engagement of cytotoxic CD8 T cells in C protein-induced myositis, a murine model of polymyositis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3088-92.
- 23) Okiyama N, Sugihara T, Iwakura Y, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H. Therapeutic effects of interleukin-6 blockade in a murine model of polymyositis that does not require interleukin-17A. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2502-12.
- 24) Yamamoto D, Maki T, Herningtyas EH, Ikeshita N, Shibahara H, Sugiyama Y, et al. Branched-chain amino acids protect against dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats. *Muscle Nerve.* 2010;41:819-27.
- 25) Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, Maruyama T, Suzuki Y, Takeda S, et al. Crosstalk between Glucocorticoid Receptor and Nutritional Sensor mTOR in Skeletal Muscle. *Cell Metabolism.* 2011;13:170-82.
- 26) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis(first of one parts). *N Eng J Med.* 1975;292(7):344-7.
- 27) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis(first of two parts). *N Eng J Med.* 1975;292(8):403-7.
- 28) Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson C. A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine.* 1977;56(4):255-86.
- 29) 献血ヴェノグロブリン@IH5%静注 2.5g/50mL 審査報告書. 平成 22 年 8 月 4 日.
- 30) 針谷正祥. 「多発性筋炎・皮膚筋炎」. EBM を活かす膠原病・リウマチ診療. 改訂第 2 版. メディカルレビュー社; 2007. p. 136-47.
- 31) MacLean DA, Graham TE, Saltin B. Branched-chain amino acids augment ammonia metabolism while attenuating protein breakdown during exercise. *Am J Physiol* 1994; 267: E1010-22