

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

データベースを用いた有効性の解析(1)

研究代表者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨

東南アジア地域の各国を含む医薬品の国際共同治験を促進するために、医薬品の有効性や安全性における民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的とし、新規経口抗凝固薬である DOAC と向精神薬であるアリピプラゾールの有効性について、日本を含む東アジア地域や東南アジア地域での臨床試験データを比較したところ、いずれの薬効群での有効性と安全性において、臨床的に意味のある民族差はないと推測された。

頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

A. 研究目的

東南アジア地域の各国を含む医薬品の国際共同治験を促進するために、医薬品の有効性や安全性における民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的とした。研究対象地域としては、台湾及び東南アジア地域で治験が活発化している国(タイ、インドネシア、ベトナム、シンガポール等)を主な対象に、これらの地域で実施された臨床試験のデータを用いて、医薬品の有効性と安全性において東南アジア地域と日本との国・地域差をもたらさしめる要因を明らかにすることとした。

具体的には、予備検討で有効性や安全性において民族差が示唆された新規経口抗凝固薬(DOAC)に加えて、東南アジア諸国を含む多地域で実施された国際共同治験からの

データを元に、日本で承認された医薬品の承認情報を網羅的に探索し、我が国と東南アジア諸国での臨床試験データの入手が可能であった向精神薬を対象にして、PMDAの審査報告書、FDAやEMAのCTD、臨床試験データベース、公表論文等の臨床試験データを用いた医薬品の有効性における民族差に関するシステムティックレビュー研究を実施し、有効性と安全性における民族差について検討を行った。

B. 研究方法

B-1 新規経口抗凝固薬(DOAC)のシステムティックレビュー

PubMed、EMBASE、医中誌及び医薬品医療機器総合機構が公表している申請資料概要と審査報告書を利用し、PRISMAガイドラインに準拠して関連する臨床試験のデータを網羅的に収集し、システムティックレビューを実施した。

DOAC (ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) の臨床試験のうち、心房細動患者を対象としたワルファリン 対照無作為化試験で、投与期間が1年以上の試験を選定した。有効性と安全性の評価項目について、DOAC 群対ワルファリン群のハザード比 (HR) を試験実施地域別 (アジア地域/非-アジア地域) に解析した。主要有効性評価項目を脳卒中/全身性塞栓症とし、主要安全性評価項目を大出血とした。

B-2 向精神薬のシステマティックレビュー

本邦において、2007～2015年度までに承認された医薬品 (1,017品目) のうち、日本人が参加して実施された国際共同治験が医薬品の承認申請資料において主たる評価試験に位置づけられる評価資料として申請された医薬品を調査対象とした。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のホームページで公開されている審査報告書、申請資料、並びに ClinicalTrials.gov 及び NIPH clinical Trials Search で公開されている情報を用いて、臨床試験の実施地域に関する情報を収集した。また、該当した各医薬品の国際共同治験の実施状況を精査した。

(倫理面への配慮)

本研究は公表された臨床試験データを用いた2次解析になるので、ヒトを対象にした医学系研究に関する倫理指針等の対象には該当しない。

C. 研究結果

C-1 新規経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と

安全性における民族差

医学雑誌の文献データベースでは、検索語により431報がヒットした。これらを選択基準/除外基準をもとにアブストラクトをレビューし、33報にフルレビューを行った。その結果、4報を採用とし、データを抽出した。4試験のアジア地域患者の6,074人と非アジア地域患者の52,560人が今回の有効性と安全性の解析対象となった。DOAC 群対ワルファリン群の HR [95%CI] について、有効性に関する脳卒中/全身性塞栓症の結果から、地域に関わらずワルファリンに比べて DOAC の方が安全性も有効性も優れており、かつアジア地域では有意に DOAC の優越性が高いことが示された。これは、対照薬ワルファリン自体の地域差が大きく影響している可能性が考えられた (Figure1)。

次に、主要安全性評価項目の解析結果から、DOAC はワルファリンに比べ、アジア地域で約42%、非アジア地域で約10%、大出血の発症リスクを減少させる傾向が見られることがわかった。また、アジア地域は非アジア地域よりも DOAC のワルファリンと比較した大出血における優越性が有意に大きい(大出血、DOAC 対ワルファリン HR [95%CI]、アジア地域 0.58 [0.47, 0.71]、非アジア地域 0.90 [0.75, 1.07]、地域間を比較した時の P 値=0.002) ことも示された (Figure 2)。以上の研究から、地域に関わらず、DOAC はワルファリンに比べ、主要有効性評価項目である脳卒中/全身性塞栓症と主要安全性評価項目である大出血がより優れている傾向を示し、さらにアジア地域は非アジア地域よりもワルファリンと比較した場合に DOAC の有効性と安全性の優

越性が大きいことが示唆された。

さらに、日本とアジア地域との間に、有効性と安全性の相違の有無を確認した。日本人のデータは PMDA が公表する医薬品の審査報告書/申請資料概要から収集した。日本独自に行った臨床試験 J-ROCKET AF のリバーロキサバン介入群の用法用量 (15mg を 1 日 1 回) は他の地域で行われた国際共同試験 ROCKET AF の用法用量 (20mg を 1 日 1 回) と異なるため、日本とアジア地域との比較はダビガトラン、アピキサバン、エドキサバン 3 剤の統合結果を示した。なお、日本地域サブグループから患者人年が取れないことが多く、日本とアジア地域との比較は患者人年が不要な効果量リスク比 (RR) で行った (Figure 3)。その結果、ワルファリンと比較した DOAC の主要有効性評価項目脳卒中/全身性塞栓症と主要安全性評価項目大出血において、日本とアジア地域との間には明らかな差が見られなかった。DOAC の有効性と安全性について、日本とアジア地域の傾向が一致していることが考えられた。

C-2 向精神薬の有効性における民族差

本邦において、2007～2015 年度までに承認された医薬品のうち、日本人が参加して実施された国際共同治験が医薬品の承認申請資料において主たる評価試験に位置づけられる評価資料として申請された医薬品は 1,017 品目であった。そのうち、ブリッジングスタディや日本人のみを対象にした臨床試験を除いたところ、121 品目の 175 試験が調査対象となった (Figure 4)。そのうち、全地域を対象にしたいわゆるグローバル国際共同治験を主たる評価試験に位置

づけられた試験から承認された医薬品は 90 品目、139 試験であった。一方、主にアジア地域を対象として実施された国際共同治験を主たる評価試験に位置づけられた試験から承認された医薬品は 31 品目、36 試験であった (Figure 4)。

そこで、次に主にアジア地域を対象として実施された国際共同治験を主たる評価試験に位置づけられた試験から承認された医薬品は 31 品目、36 試験について、対象となった医薬品の「疾患分類(ICD-10)」、「効能・効果」および対象となった国際共同治験での「各試験の日本以外のアジア実施国」を個別に調査した (Table 1)。さらに、本研究事業の研究対象地域とした台湾及び東南アジア諸国で治験が活発化している国 (タイ、インドネシア、ベトナム、シンガポール等) のみで実施され、日本、中国、韓国の東アジア地域を含む国際共同治験と識別可能な臨床試験を臨床試験情報から探索した。その結果、統合失調症および双極性障害における躁状態の改善治療薬として開発されたアリピプラゾールのアジア地域国際共同治験の臨床試験データから、日本、中国、台湾の東アジア地域とインドネシア、マレーシア、フィリピンの東南アジア地域での有効性を比較することが可能であることがわかった。そこで、アリピプラゾールの有効性の主要評価項目である最終評価時の FAS (Full Analysis Set)における YMRS (Young Mania Rating Scale)の試験薬投与分のプラセボ群からの変化量を比較すると Table 2 (東アジア地域) に示すように、日本では-6.1 (-13.4 - -2.4; 95% CI)、中国では-4.2 (-11.4 - -2.9; 95%CI)、台湾では-3.2 (-12.5, 6.1)となっていた。一方、Table 3 (東南アジ

ア地域)では、インドネシアでは-19.6 (-36.0, -3.2)、マレーシアでは3.5 (-5.7, 12.7)、フィリピンでは-7.6 (-18.3, 3.0)であった。このうち、マレーシアのデータのみで、プラセボ群から本剤群への変化量の差を指標にしたとき、アリピプラゾールの有効性が認められない結果となっていた。これは、プラセボ群での変化量の値が大きい(-14.0)ことが主な要因と考えられ、本剤群での変化量(-10.0)は全体での本剤群の変化量(-12.0)と大きな違いは認められなかった。

アリピプラゾールの有害事象の発生頻度については、国別のデータは取得できなかったが、日本での発生率と日本以外(中国、台湾、インドネシア、マレーシア、フィリピン)での頻度比較では、一部の有害事象(頭痛、不眠症)で日本と日本以外の地域で発生頻度に違いが認められたが、有害事象の評価を行うためには、各地域での評価対象人数が少なく、正確な比較はできなかった(Table 4, 5)。

D. 考察

DOACの有効性と安全性に関するアジア地域と非アジア地域での比較から、地域に関わらず脳卒中/全身性塞栓症について、DOACはワルファリンに対して有意な優越性を示したが(Figure 1)、脳卒中/全身性塞栓症に含まれる虚血性脳卒中では優越性傾向は見られなかった(データは示していない)。一方で脳卒中/全身性塞栓症に含まれる出血性脳卒中では有意な優越性を示した。主要有効性評価項目である脳卒中/全身性塞栓症は虚血イベントの他に出血脳卒中も含んでいる。そのため、脳卒中/全身性塞栓症

でDOACがワルファリンに対して優越性を示したのは、出血性脳卒中が大きく影響していると考えられた。

また、安全性に関してはアジア地域では非アジア地域よりもDOACのワルファリンと比較した大出血における優越性が有意に大きいことが明らかになった(Figure 2)。採用された4つの試験のいずれにおいても、対照薬ワルファリンはアジア地域の方が出血しやすい傾向が見られ、一方、DOACには大出血の年間発症率において明らかな地域差は見られなかった。以上の各投与群の大出血の年間発症率から、アジア地域は非アジア地域よりもDOACのワルファリンと比較した大出血における優越性が有意に大きい理由には、対照薬であるワルファリン自体の地域差が大きく寄与されていることが考えられた。

本邦において、2007~2015年度までに承認された医薬品(1,017品目)のうち、日本人が参加して実施された国際共同治験が医薬品の承認申請資料において主たる評価試験に位置づけられる評価資料として申請された医薬品を調査対象とした。医薬品医療機器総合機構(PMDA)のホームページで公開されている審査報告書、申請資料、並びにClinicalTrials.gov及びNIPH clinical Trials Searchで公開されている情報を用いて、臨床試験の実施地域に関する情報を収集した。また、該当した各医薬品の国際共同治験の実施状況を精査した(Table 1)。その結果、統合失調症、双極性障害における躁状態の改善薬であるアリピプラゾールについては、東アジア地域と東南アジア地域での有効性の民族差(地域差)を比較可能なデータが利用できた。アリピプラゾールの有効性を検

証する目的で実施した 臨床試験での最終評価時における YMRS 合計点のベースラインからの変化量について、地域別の解析結果は Table2 と Table 3 のとおりであり、日本を含めて東アジア地域での YMRS の変化量はプラセボ群とアリピプラゾール投与群のいずれでも同じ程度で、プラセボ群とアリピプラゾール投与群の差もほぼ同じで、東アジア地域での有効性に差は認められなかった。また、東南アジア諸国での YMRS の変化量は、Table 3 に示すように、全体での変化量と比べて、インドネシアでのプラセボ群の変化量が+になっていることやマレーシアのプラセボ群での変化量が大きい点で相違がみられた。一方、アリピプラゾール投与群での変化量については、いずれの東南アジア諸国での変化量に大きな違いはみられず、有効性指標であるプラセボ群との差の違いは、主にプラセボ群での変化量の違いによると考えられた。インドネシアと、マレーシアでの被験者数は、東アジア諸国の被験者と比較すると相対的に少ないことが、プラセボ群での変化量の違いの一因である可能性が考えられた。また、アリピプラゾールの有害事象の地域差については、日本と日本以外との比較データしか入手できなかったことに加えて、有害事象の頻度を比較するために被験者数が少ないこともあり、アジア地域と東南アジア地域での有害事象の発生頻度の比較はできなかった。ただし、「頭痛」と「不眠症」については、日本と日本以外の地域での発生率に大きな違い見られることは、今後の市販後調査等のデータから地域差を検討する必要があると考えられた。

アリピプラゾールは主に CYP3A4 及び

CYP2D6 により代謝される。CYP2D6 についてはアジア系民族と欧米系民族との間で遺伝子多型の頻度に違いがあることが知られているが、アジアの民族間で表現型に影響を与える遺伝子型の頻度は類似していることが報告されている (Myrand SP et al, Clin Pharmacol Ther, 84: 347-361, 2008)。また、日本人及び外国人健康成人における薬物動態に大きな差異は認められておらず、外国人統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析 (白人 396 例、黒人 217 例、ヒスパニック 53 例、アジア人 15 例及び その他の人種 13 例) では、本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子として人種差の影響は認められなかったことから、アリピプラゾールの薬物動態にも民族差は認められないと考えられた。

以上の結果から、東アジア地域と東南アジア地域での有効性の比較が可能であったアリピプラゾールについては、薬物動態と有効性においては臨床的に意味のある民族差はみられないと考えられた。

E. 結論

新規経口抗凝固薬である DOAC と向精神薬であるアリピプラゾールの有効性について、日本を含む東アジア地域や東南アジア地域での臨床試験データを比較したところ、臨床的に意味のある民族差はないと推測された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Asano K., Aoi Y., Kamada S., Uyama Y., Tohkin M. Points to consider for implementation of the ICH E17 guideline: learning from past multi-regional clinical trials (MRCTs) in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* doi.org/10.1002/cpt.2121
- Ito Y, Ambe K, Hayase T, Kobayashi M, Tohkin M. Comparison of efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors between Japanese and non-Japanese patients: a meta-analysis. *Clin Transl Sci.* 2020 May;13:498-508. doi: 10.1111/cts.12732
- Sai, K., Nakatani, E., Iwama, Y., Hiraoka, S., Tohkin, M., Uyama, Y., Saito, Y. Efficacy comparison for a schizophrenia and a dysuria drug among East Asian populations: A retrospective analysis using multi-regional clinical trial data *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2021 May;55(3):523-538. doi: 10.1007/s43441-020-00246-9.
- Sato, T., Cheng, C.-L., Park, H.-W., Kao Yang, Y.-H., Min-Suk Yang, M.-S., Fujita, M., Kumagai, Y., Tohkin, M., Saito, Y., Sai, K. Real World Evidence of Population Differences in Allopurinol-related Severe Cutaneous Adverse Reactions in East Asians: A Population-based Cohort Study *Clin Transl Sci.* 2020 Dec 31. doi: 10.1111/cts.12964.

2. 学会発表

- 秋田彩佑、魏捷、安部賀央里、頭金正博 システムティックレビューによる心房細動患者における直接経口抗凝固薬の有効性と安全性に関する民族差(地域差)の研究 第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 9月11日(金)・12日(土) 東京
- 浅野邦仁,青井陽子, 鎌田修二, 宇山佳明, 頭金正博 ICH-E17ガイドラインに適応した国際共同治験の開発状況に関する検討 第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 9月11日(金)・12日(土) 東京
- 魏捷、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博 Systematic Reviewによる臨床試験データを用いた直接経口抗凝固薬(DOAC)の長期投与患者での有効性と安全性に関するAsia地域とNon-Asia地域の比較 第41回日本臨床薬理学会学術総会 12月3日～5日 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当無し

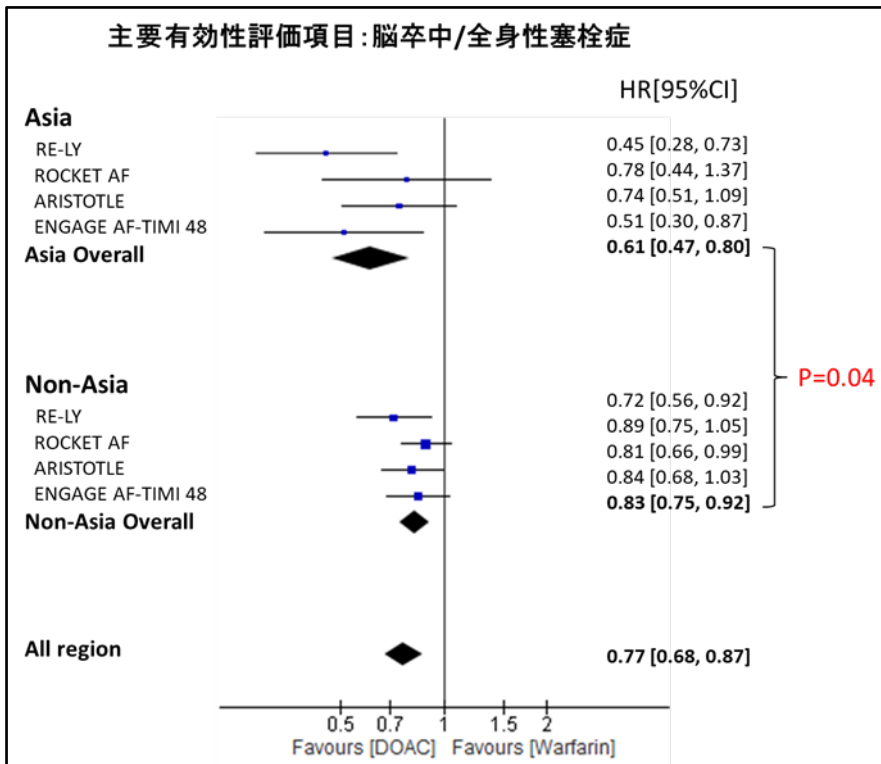


Figure 1 有効性主要評価項目脳卒中/全身性塞栓症の HR フォレストプロット

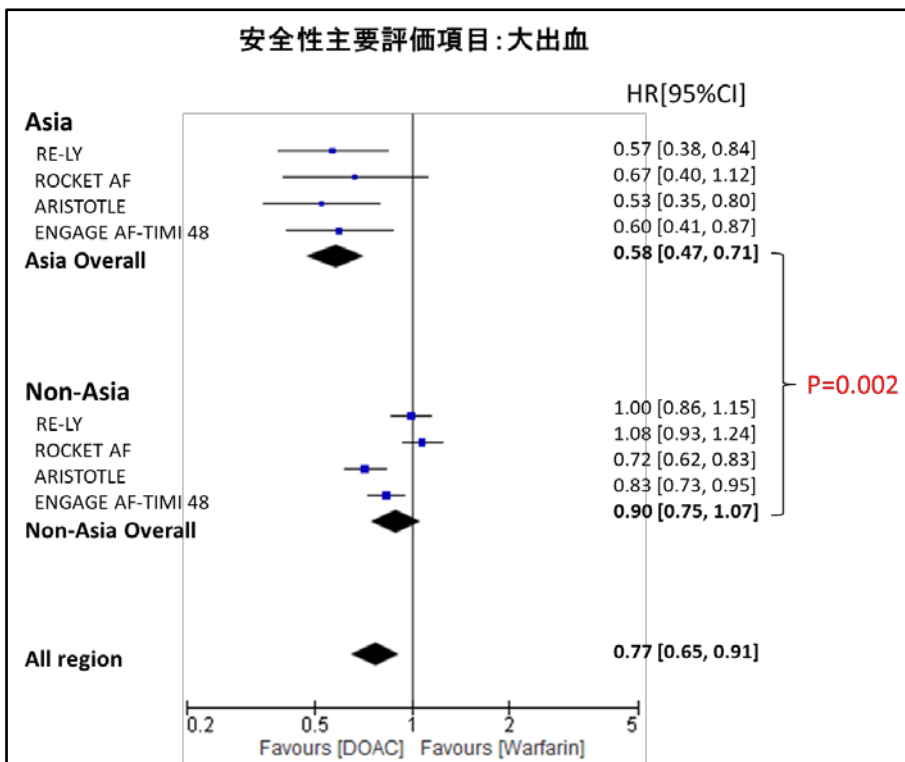


Figure 2 安全性主要評価項目大出血の HR フォレストプロット

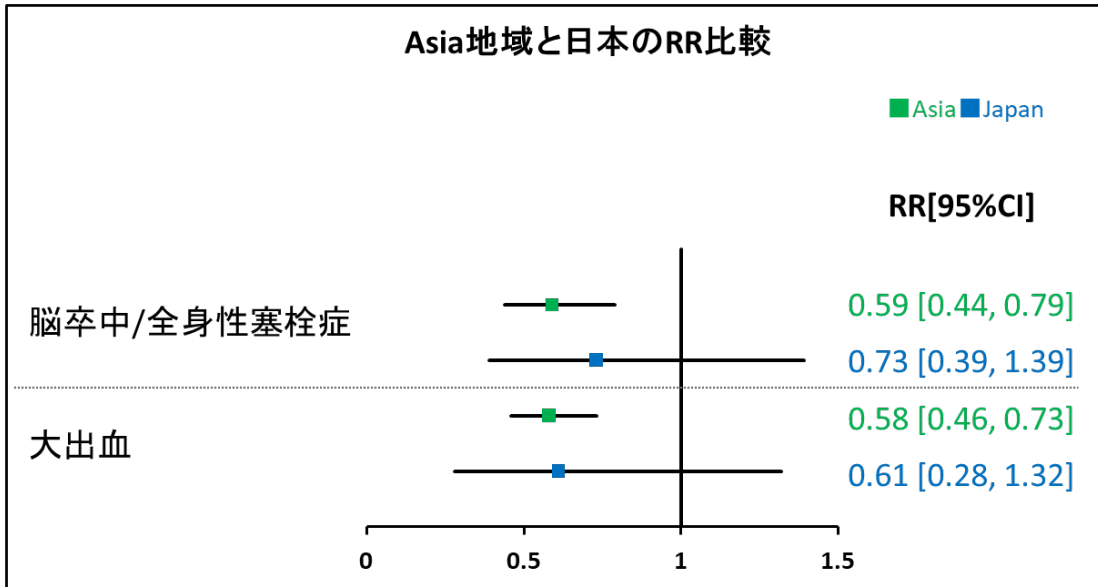


Figure3 アジア地域と日本の RR の比較

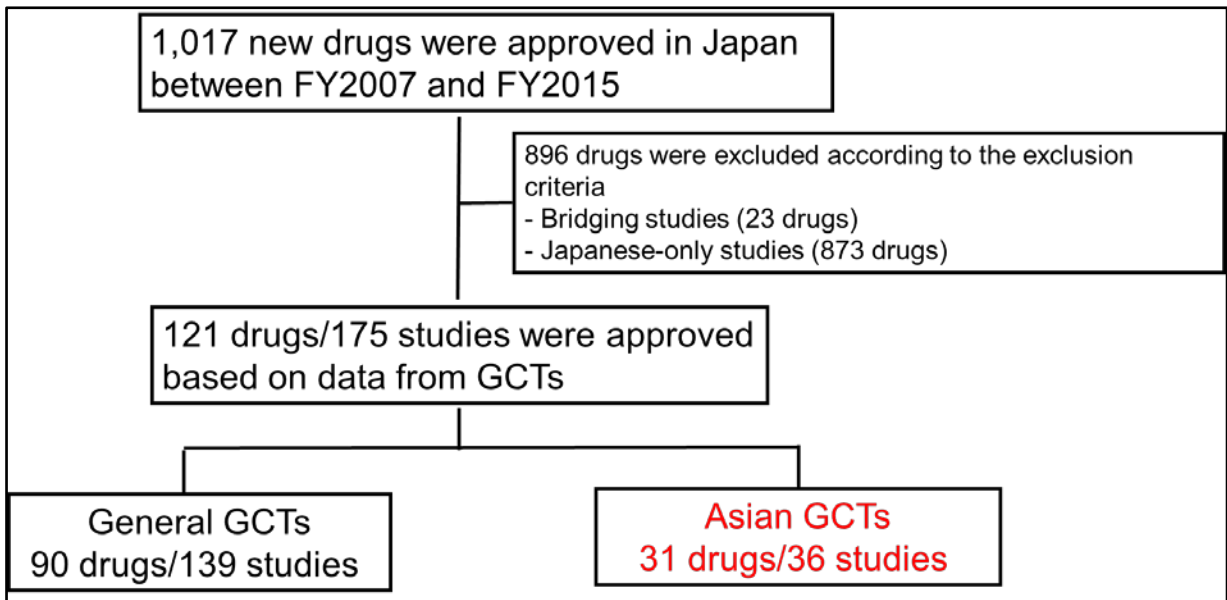


Figure 4

Table 1

一般名	疾患分類 (ICD-10)	効能・効果	各試験の日本以外のアジア実施国
インスリン ゲルリジン(遺伝子組換え)	内分泌,栄養および代謝疾患	インスリン療法が適応となる糖尿病	・韓国
ペラミビル水和物	感染症および寄生虫症	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	・韓国、台湾
テムシロリムス	新生物	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	・中国、韓国
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	感染症および寄生虫症	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療	・韓国、香港、台湾
エドキサバントシル酸塩水和物	循環器系の疾患	下記の下肢整形外科手術施行患者における 静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術	・台湾 ・台湾
インダカテロールスルエン酸塩	呼吸器系の疾患	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	・韓国、台湾、インド、香港、シンガポール
ゲノイチニブ	新生物	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	・中国、香港、インドネシア、スロベニア、フィリピン、シンガポール、台湾及びタイ
アリピプラゾール	精神および行動の障害	双極性障害における躁症状の改善	・インドネシア、台湾、中国、スロベニア及びフィリピン ・インドネシア、台湾、中国、スロベニア及びフィリピン ・インドネシア、台湾、中国、スロベニア及びフィリピン
エキセナチド	内分泌,栄養および代謝疾患	2型糖尿病	・インド、韓国、台湾、中国
エソメプラゾールマグネシウム水和物	消化器系の疾患	低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制	・台湾、韓国

Table 1 (※)

一般名	疾患分類 (ICD-10)	効能・効果	各試験の日本以外のアジア実施国
アトモキセチン塩酸塩	精神および行動の障害	注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)	・韓国、台湾
インスリン デグルデク(遺伝子組換え)	内分泌、栄養および代謝疾患	インスリン療法が適応となる糖尿病	・韓国、 ロシア 、台湾、 タイ 、香港
フェニテロジンフル酸塩	尿路性器系の疾患	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	・韓国、台湾、香港
インスリンデグルデク/インスリンアスパルト(遺伝子組換え)	内分泌、栄養および代謝疾患	インスリン療法が適応となる糖尿病	・韓国、 ロシア 、台湾、香港
オファツムマブ(遺伝子組換え)	新生物(希少疾病)	再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病	・韓国
リキシセナチド	内分泌、栄養および代謝疾患	2型糖尿病	・韓国、 フィリピン 、台湾
パリペリドンパルミンチン酸エステル	精神および行動の障害	統合失調症	・韓国、台湾
タダラフイル	尿路性器系の疾患	前立腺肥大症に伴う排尿障害	・韓国、台湾 ・韓国
ラニズマブ(遺伝子組換え)	内分泌、栄養および代謝疾患	糖尿病黄斑浮腫	・中国、香港、韓国、 シンガポール 、台湾
ゴセリン酢酸塩	新生物	閉経前乳癌	(実施国は確認できず)
コアピピラビル	感染症および寄生虫症	新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症	・韓国、台湾
タペンタール塩酸塩	症状、徴候および異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	・韓国

Table 1 (続前)

一般名	疾患分類 (ICD-10)	効能・効果	各試験の日本以外のアジア実施国
ルキソリチニグリン酸塩	新生物	骨髄線維症	・韓国、中国、台湾
ラモトリギン	神経系の疾患	てんかん患者の下記発作に対する単剤療法、部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作	・韓国
アクリベルセプト（遺伝子組換え）	眼および付属器の疾患	病的近視における脈絡膜新生血管	・香港、 シンガポール 、韓国、台湾
ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）	新生物	骨髄異形成症候群に伴う貧血	・韓国
ガドトロール	健康状態に影響をおよぼす要因および保健サービスの利用	磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影	・中国、韓国
アリピプラゾール水和物	精神および行動の障害	統合失調症	・ ロシア 、 フィリピン 、台湾
ラモトリギン	神経系の疾患	てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 定型欠神発作	・韓国
レベチラセタム	神経系の疾患	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	・中国
アセナピンマレイン酸塩	精神および行動の障害	統合失調症	・韓国及び台湾 ・韓国及び台湾

Table 2 アリピプラゾールの地域別（東アジア）の主要評価項目(YMRS)の変化量

	投与群	例数	変化量	プラセボ群との差
全体	プラセボ群	125	-6.0 ± 14.4	-6.1 (-9.4, -2.6)
	本剤群	122	-12.0 ± 12.9	
日本	プラセボ群	40	-8.0 ± 13.3	-7.9 (-13.4, -2.4)
	本剤群	39	-16.4 ± 11.5	
中国	プラセボ群	28	-2.9 ± 12.9	-4.2 (-11.4, 2.9)
	本剤群	28	-7.4 ± 13.4	
台湾	プラセボ群	18	-7.9 ± 15.7	-3.2 (-12.5, 6.1)
	本剤群	17	-10.4 ± 11.3	

Table 3 アリピプラゾールの地域別（東南アジア）の主要評価項目(YMRS)の変化量

	投与群	例数	変化量	プラセボ群との差
全体	プラセボ群	125	-6.0 ± 14.4	-6.1 (-9.4, -2.6)
	本剤群	122	-12.0 ± 12.9	
インドネシア	プラセボ群	8	6.3 ± 14.5	-19.6 (-36.0, -3.2)
	本剤群	7	-13.3 ± 13.3	
	プラセボ群	13	-14.0 ± 10.9	
マレーシア	本剤群	12	-10.0 ± 11.7	3.5 (-5.7, 12.7)
	プラセボ群	18	-4.1 ± 16.6	
フィリピン	本剤群	19	-12.5 ± 15.6	-7.6 (-18.3, 3.0)
	プラセボ群			

Table 4 アリピプラゾールの地域別の主な有害事象(1)

有害事象	日本		日本以外	
	プラセボ群 % (39)	本剤群 % (40)	プラセボ群 % (86)	本剤群 % (83)
アカシジア	2.6 (1)	17.5 (7)	7.0 (6)	24.1 (20)
不眠症	2.6 (1)	10 (4)	12.8 (11)	19.3 (16)
振戦	0	7.5 (3)	4.7 (4)	14.5 (12)
頭痛	2.6 (1)	10.0 (4)	9.3 (8)	4.8 (4)
血中CPK増加	2.6 (1)	12.5 (5)	0	3.6 (3)

Table 5 アリピプラゾールの地域別の主な有害事象(2)

有害事象	日本		日本以外	
	プラセボ群 % (10)	本剤群 % (22)	プラセボ群 % (32)	本剤群 % (32)
アカシヅア	10 (1)	31.8 (7)	18.8 (6)	34.4 (11)
不眠症	0	9.1(2)	21.9 (7)	15.6 (5)
体重増加	0	18.2 (4)	3.1 (1)	15.6 (5)
流涎過多	0	13.6 (3)	6.3 (2)	9.4 (3)
運動緩慢	0	4.5 (1)	0	12.5 (4)