

筋強直性ジストロフィー患者を対象とした
MYD-0124 の安全性及び有効性を検討する多施設共同プラセボ対照二
重盲検無作為化並行群間比較試験(第 II 相)

治験実施計画書

治験調整医師： 中森 雅之

大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科

治験計画書番号: MYD-0124-001

版数: 6.0 版

作成年月日: 2021 年 2 月 22 日

秘密の保全に関する記述

本治験実施計画書は、治験実施医療機関の長、治験責任医師、治験分担医師、治験薬管理者及び治験審査委員会等の関係者にのみ提供されるものです。

本治験実施計画書の記載内容については、第三者に漏洩する事なく秘密情報としてお取り扱いいただきますようお願いいたします。

治験実施計画書の概要

治験課題名	筋強直性ジストロフィー患者を対象とした MYD-0124 の安全性及び有効性を検討する多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験（第 II 相）
治験の目的	筋強直性ジストロフィー患者を対象として、MYD-0124（エリスロマイシンとして 1 日 500mg 又は 800mg）の 24 週間投与による安全性（有害事象の有無、種類、重症度、発現期間、因果関係等）及び有効性（スプライシング異常の改善など）を二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により検討する。
開発のフェーズ	第 II 相
治験デザイン	多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験
目標症例数	<p>目標症例数は、登録全症例数 30 例、プラセボ投与群 6 例、被験薬投与群 24 例（低用量群 12 例、高用量群 12 例）とする。プラセボ投与群 6 例中 3 例、低用量群 12 例中 6 例、高用量群 12 例中 6 例において筋生検を行う。</p> <p>※筋生検：前脛骨筋より筋肉を採取（異常スプライシング産物の評価のため）</p> <pre> graph TD A[治験参加者 30例] --> B[筋生検あり 3例] A --> C[筋生検なし 3例] A --> D[筋生検あり 6例] A --> E[筋生検なし 6例] A --> F[筋生検あり 6例] A --> G[筋生検なし 6例] B --- H[プラセボ群 6例] C --- H D --- I[低用量(500mg/日)群 12例] E --- I F --- J[高用量(800mg/日)群 12例] G --- J </pre> <p>※低用量群（エリスロマイシンとして 1 日 500 mg） 高用量群（エリスロマイシンとして 1 日 800 mg）</p>
対象疾患	筋強直性ジストロフィー
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> ① 同意取得時に 20 歳以上 55 歳以下の患者。性別は問わない。 ② DMPK 遺伝子変異が確認されており、CTG リピート長が 100 以上と診断されている筋強直性ジストロフィー患者。 ③ スクリーニング時の筋力計による足関節背屈筋の筋力に再現性がある患者（利き足の 2 回の測定値の相違が 15 %未満）。 ④ スクリーニング時に 6 分間歩行試験で 25 m 以上歩行できる患者。 ⑤ 本治験の参加にあたり十分な説明を受け、理解し、本人による文書同意が得られた患者。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> ① マクロライド系抗菌薬（静脈注射用製剤、経口製剤）をスクリーニング前 60 日以内に投与された患者。 ② スクリーニング検査で心電図上心臓伝導障害をもつ患者および心臓ペースメーカーを装着している患者。 ③ マクロライド系抗菌薬に対して過敏症があり有害事象のリスクが増加すると治験責任（分担）医師が判断する患者。 ④ スクリーニング検査で認知機能低下（MMSE で 28 点以下）のある患者。 ⑤ 抗菌薬が長期に適応となる結核、骨髄炎、感染性心内膜炎等の慢性活動性の感

	<p>染症に罹患している、または、抗生剤を使用している患者</p> <p>⑥ スクリーニング検査において、肝機能（AST、ALT）検査値が年齢、性別における施設基準値上限の3倍を超えた患者。あるいはスクリーニング時血清クレアチニン値が施設基準値上限の2倍を超えた患者。</p> <p>⑦ スクリーニング時に妊娠中又は授乳中の患者。あるいは治験中に妊娠の予定がある患者（自身又はパートナーが）。</p> <p>⑧ スクリーニング前30日以内に筋強直に影響を与える薬剤（メキシレチン、フェニトイン、カルバマゼピン、プロカインアミド）を使用した患者、あるいは治験のすべての評価が終了する前に当該薬使用が予想される患者。</p> <p>⑨ 直ちに外科的介入又は他の治療が必要であったり、治験に安全に参加することができないほど状態が悪いと治験責任（分担）医師が判断する患者。</p> <p>⑩ アルコール依存と判断された者又は薬物依存のある患者。</p> <p>⑪ その他、治験責任（分担）医師が不適格と判断した患者。</p>
治験薬	<p>被験薬：MYD-0124 （MYD-0124 エリスロマイシンエチルコハク酸エステルをエリスロマイシンとして含有する顆粒製剤）</p> <p>対照薬：プラセボ （エリスロマイシンを含まない外見上被験薬と識別不能な顆粒製剤）</p>
用法・用量及び投与期間	<p>治験薬を1日2回（エリスロマイシンとして1日0mg又は500mg又は800mg）を朝夕に経口投与する。投与期間は24週間とする。</p>
評価項目	<p>安全性評価項目：有害事象の有無、種類、重症度、発現期間、因果関係等の評価</p> <p>有効性評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 筋生検における骨格筋でのスプライシング異常の改善度 2) 針筋電図検査におけるミオトニアスコア 3) 筋力計による筋力評価（上肢、下肢、足関節背屈筋） <ol style="list-style-type: none"> ① 筋力計により測定した上肢筋力合計点数（UEC点数） ② 筋力計により測定した下肢筋力合計点数（LEC点数） ③ 筋力計により測定した足関節背屈筋における下肢筋力 4) 6分間歩行における歩行距離による下肢機能 5) 神経筋疾患患者のQOLアンケート（INQoL）により測定した健康関連のQOL 6) 臨床全般印象度（CGI）により臨床医が評価した被験者の症状の重症度および改善度 7) 筋傷害の指標としてのクレアチンキナーゼ（CK） <p>薬物動態に関する評価項目：血中薬物濃度 （測定時期は、治験薬初回投与時の治験薬投与開始0時間、治験薬投与開始40分後、90分後の3回とする。対象被験者は、被験薬投与群の筋生検あり12例及びプラセボ投与群の筋生検あり3例とする。）</p>

併用禁止薬剤	<p>本治験では、筋強直に影響を与える薬剤（メキシレチン、フェニトイン、カルバマゼピン、プロカインアミド）及びエリスロシンドライシロップ W20%の添付文書の併用禁忌欄・併用注意欄に示された以下の薬剤、並びにロスバスタチン、フルバスタチンを同意取得時から併用禁止とする。</p> <p>アスナプレビル、エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤、ピモジド（以上、エリスロシンドライシロップ W20%の併用禁止薬）</p> <p>アトルバスタチンカルシウム水和物、アミノフィリン水和物、イリノテカン塩酸塩水和物、エドキサバントシル酸塩水和物、エバスチン、エプレレノン、エベロリムス、エレトリプタン臭化水素酸塩、カルバマゼピン、キニジン硫酸塩水和物、コルヒチン、サキナビルメシル酸塩、ザフィルルカスト、シクロスポリン、ジゴキシシン、ジソピラミド、シメチジン、シルデナフィルクエン酸塩、シロスタゾール、シンバスタチン、セレギリン塩酸塩、タクロリムス水和物、タダラフィル、テオフィリン、ドセタキセル水和物、トリアゾラム、パクリタキセル、バルデナフィル塩酸塩水和物、バルプロ酸ナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、ビンブラスチン硫酸塩、フェロジピン、副腎皮質ホルモン※、プロモクリプチンメシル酸、プロナンセリン、ベラパミル塩酸塩、ミダゾラム、リトナビル、ワルファリンカリウム（以上、エリスロシンドライシロップ W20%の併用注意薬）（五十音順）</p> <p>※副腎皮質ホルモンについては、外用剤は含まない。</p>
中止基準	<p>以下のいずれかの基準に該当した場合、治験責任（分担）医師は、被験者ごとの治験を中止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 治験実施計画書の遵守が不可能となった場合 2) 被験者より同意撤回の申し出があった場合 3) 治験開始後、被験者が適格基準を満たしていなかったことが判明した場合 4) 治験期間中に女性被験者が妊娠した場合（男性被験者のパートナーが妊娠した場合は治験を継続するが、パートナーの出産について追跡調査を行う） 5) 原疾患の悪化により、治験の継続が適当でないと治験責任（分担）医師が判断した場合 6) 有害事象の発現により、治験の継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合 7) 被験者が定められた日に来院せず、治験の継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を適切と判断した場合
統計的手法	<p>安全性評価項目の解析には、安全性解析対象集団を対象として、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定されない有害事象、重症度別の有害事象、発現時期別の有害事象の頻度集計及び発現割合を投与群別に算出する。</p>

	<p>有効性評価項目の解析には、ITT の原則に従い、最大の解析対象集団（FAS）で実施する。被験薬低用量群、高用量群と併合した被験薬投与群及びプラセボ群について、要約表及び解析を提示する。なお、群間比較は、①被験薬投与群とプラセボ群、②高用量群とプラセボ群、③低用量群とプラセボ群について行うが、探索的検討のため多重性は考慮しない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 骨格筋でのスプライシング異常の改善度：PCR により異常スプライシング産物を評価し、治験薬投与前（ベースライン）から投与開始後 24 週時までの変化量 2) 針筋電図検査におけるミオトニアスコアの推移 3) 筋力計による筋力評価（上肢、下肢、足関節背屈筋）：各筋群における左右の筋力の平均の合計値について投与前値からの変化量 4) 6 分間歩行における歩行距離による下肢機能：6 分間の総歩行距離（m）の治験薬投与前から投与 8 週後、24 週後までの変化量 5) 神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL）：INQoL の各サブスケールの治験薬投与前から投与 8 週後、16 週後、24 週後までの変化量 6) 臨床全般印象度（CGI）の治験薬投与前から 24 週後までの変化量 7) クレアチンキナーゼ（CK）の治験薬投与前から 24 週後までの減少量 <p>変化量を評価する項目については、データの性質に応じて、t 検定、Wilcoxon の順位和検定を有意水準（両側）5%で行うとともに、群間差の 95%信頼区間を求める。スコアあるいはカテゴリカルなデータを評価する項目については、Fisher の正確検定を適用し、群間差の 95%信頼区間を求める。ただし、CGI については、群間比較は実施せず、各測定時点について記述統計量を用いて要約する。</p> <p>また、探索的検討として、主要な被験者特性（性別、年齢など）及び投与開始前（ベースライン）の測定値を共変量とした調整解析（変化量に関する項目は ANCOVA モデル、割合はロジスティック回帰モデル）を用いて解析を行う。感度解析として PPS を対象に同様の解析を行う。</p> <p>薬物動態に関する評価項目の解析には、筋生検が実施され血中薬物濃度が適切に測定された被験者を対象として、血中薬物濃度測定機関で測定された各採血時期の血中薬物濃度について、要約統計量を投与群別に算出する。</p>
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院、国立病院機構青森病院、国立病院機構大阪刀根山医療センター
治験実施期間	2019 年 11 月から 2023 年 3 月まで

語句の定義・略号

略号・用語	略していない表現	日本語表記又は説明
Alb	Albumin	アルブミン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
ATS/ ERS	American Thoracic Society/ European Respiratory Society	アメリカ胸部医学会/ヨーロッパ呼吸器学会
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAS 登録 番号	Chemical Abstracts Service Registry Number	ケミカル・アブストラクト・サービス登録番号
CGI	Clinical Global Impressions	臨床全般印象度
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	Chlorine	クロール
CRC	Clinical Research Coordinator	治験コーディネーター
Cre	Creatinine	血清クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CYP3A4	cytochrome P450 3A4	シトクロム P450
DM	Myotonic Dystrophy	筋強直性ジストロフィー
DM1	Myotonic Dystrophy type 1	筋強直性ジストロフィー1 型
DM2	Myotonic Dystrophy type 2	筋強直性ジストロフィー2 型
DMPK 遺伝子	Dystrophia Myotonica Protein Kinase gene	ミオトニン蛋白リン酸化酵素遺伝子
EDC	Electronic Data Capture	インターネットを利用した臨床試験支援システム
EM	Erythromycin	エリスロマイシン
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HHD	Hand Held Dynamometer	携帯型筋力計
HSA ^{LR} マウス	Human Skeletal Actin Long Repeat	骨格筋アクチンプロモーターの下流に約 CTG200 リピートをつないだトランスジェニックマウス
INQoL	Individualized Neuromuscular Quality of Life questionnaire	神経筋疾患患者の生活の質アンケート
JAN	Japanese Accepted Name	医薬品一般的名称
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LEC 点数	Lower Extremity muscle strength Composite score	下肢筋力合計点数
MBNL	muscleblind-like	RNA 結合タンパク質の 1 つ

略号・用語	略していない表現	日本語表記又は説明
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
MMT	Manual Muscle Testing	徒手筋力検査法
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令リボ核酸
MVIC	Maximum Voluntary Isometric Contraction	最大随意等尺性収縮
Na	Sodium	ナトリウム
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PLT	Platelet count	血小板数
POC	Proof of Concept	コンセプト実証
PPS	Per Protocol Set	実施計画書適合対象集団
PSUR	Periodic Safety Update Report	市販医薬品に関する定期的安全性最新報告
QOL	Quality of Life	生活の質
RBC	Red Blood Cell	赤血球数
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
T-BIL	Total bilirubin	総ビリルビン
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
tid	ter in die (ラテン語)	1日3回
TP	Total protein	総タンパク
TRI Reagent	—	total RNA を抽出するための試薬
UEC 点数	Upper Extremity muscle strength Composite score	上肢筋力合計点数
WBC	White Blood Cell	白血球数
γ -GTP	γ -Glutamyl transpeptidase	γ グルタミルトランスペプチダーゼ
治験薬 GMP	—	治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準

目次

1. 開発の経緯	1
1.1. 対象疾患	1
1.1.1. 筋強直性ジストロフィー（DM1）の病態等	1
1.2. 治験薬名及びその概要	1
1.2.1. 治験薬名	1
1.2.2. 被験薬開発の経緯	1
1.3. 治験実施が可能であると判断した理由	2
1.4. 被験者にとって予測される利益及び危険性	2
2. 治験の目的	2
3. 対象	3
3.1. 選択基準	3
3.2. 選択基準の設定根拠	3
3.3. 除外基準	3
3.4. 除外基準の設定根拠	4
4. 被験者への説明と同意（インフォームドコンセント）	4
4.1. 同意説明及び同意取得の時期及び方法	4
4.2. 同意説明文書の改訂	5
5. 登録・割付	5
5.1. 登録・割付の手順	5
5.2. 登録に際しての注意事項	5
5.3. 割付方法	5
5.4. 盲検性の維持	6
5.5. 割付表・緊急用キーコードの作成、保管	6
5.6. 緊急用キーコードの開封	6
6. 治験薬	7
6.1. 治験薬の名称	7
6.2. 被験薬の原薬の名称、構造及び一般特性	7
6.3. 治験薬の組成及び性状	7
6.4. 治験薬の包装及び表示等	8
6.5. 治験薬提供者	9
6.6. 治験薬の管理・保管	9
6.7. 治験薬の回収・返却・廃棄	9
7. 治験方法	9
7.1. 治験デザイン	9
7.1.1. 治験デザインの設定根拠	10
7.2. 目標被験者数・治験実施期間	10
7.3. 治験実施の手順	10
7.3.1. 同意取得	10
7.3.2. 治験薬投与方法	10
7.3.3. 用法用量の設定根拠	11

7.3.4. 併用治療	12
7.3.5. 併用禁止薬剤	12
7.3.6. 避妊	13
7.4. 評価項目	13
7.4.1. 安全性の評価項目	13
7.4.2. 安全性の評価項目の設定根拠	13
7.4.3. 有効性の評価項目	13
7.4.4. 有効性の評価項目の設定根拠	15
7.4.5. 薬物動態に関する評価項目	16
7.4.6. 薬物動態に関する評価項目の設定根拠	16
7.5. 観察・検査項目とスケジュール	17
7.5.1. 治験スケジュール	17
7.5.2. 観察・検査項目	18
7.5.3. 被験者毎の治験中止時の観察・検査	20
8. 被験者の管理	20
8.1. 他科・他院を受診中又は受診予定の場合の措置	20
8.2. 治験終了もしくは治験中止後の経過観察	21
9. 被験者の安全性の確保	21
9.1. 被験者の安全性の確保	21
9.2. 被験者毎の治験中止	21
9.2.1. 被験者毎の治験中止基準	21
9.2.2. 被験者毎の治験中止の手順	21
10. 有害事象	22
10.1. 有害事象の定義	22
10.2. 有害事象の判定	22
10.3. 本治験において予測される主な有害事象	22
10.3.1. 添付文書に示された副作用 ⁶⁾	22
10.3.2. 医薬品インタビューフォームに示された副作用情報 ⁹⁾	24
10.3.3. 慢性下気道感染症等に対する長期投与臨床研究における副作用・有害事象	24
10.3.4. 筋強直性ジストロフィー患者に対する投与における有害事象 ²⁸⁾	27
10.4. 有害事象の評価及び症例報告書への記録	27
10.5. 有害事象発生時の対応	30
10.5.1. 医学的対応	30
10.5.2. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の追跡調査	30
10.6. 重篤な有害事象の取扱い	30
10.7. 妊娠	30
10.8. 治験中に入手した安全性情報の扱い	31
11. 治験の倫理的及び科学的実施	31
11.1. 法規制等の遵守	31
11.2. 治験審査委員会	31
11.3. 被験者の秘密の保全	32

12. 統計学的事項.....	33
12.1. 目標被験者数の設定根拠.....	33
12.2. 解析対象集団の定義.....	34
12.2.1. 最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）.....	34
12.2.2. 実施計画書適合対象集団（PPS：Per Protocol Set）.....	34
12.2.3. 有効性解析対象集団.....	34
12.2.4. 安全性解析対象集団.....	34
12.3. 解析項目・方法.....	34
12.3.1. 被験者背景.....	34
12.3.2. 安全性評価項目.....	34
12.3.3. 有効性評価項目.....	34
12.3.4. 薬物動態に関する評価項目.....	35
12.3.5. 臨床検査値の解析.....	35
12.4. 中間解析.....	35
12.5. 解析計画の変更手順.....	35
13. 治験実施計画書から逸脱もしくは治験実施計画書の改訂、治験全体の中断・中止.....	36
13.1. 治験実施計画書の遵守.....	36
13.2. 治験実施計画書からの逸脱.....	36
13.3. 治験実施計画書の改訂.....	36
13.4. 治験全体の中断基準及び手順.....	36
13.4.1. 治験全体の中断基準.....	36
13.4.2. 治験全体の中断・中止手順.....	36
14. 症例報告書.....	36
14.1. 症例報告書の様式.....	36
14.2. 症例報告書の作成.....	37
14.3. 症例報告書作成上の注意事項.....	37
14.4. 症例報告書の確認、電子署名及び提出.....	37
15. 原データ及び症例報告書に直接記録され、かつ原データとすべき資料の特定.....	37
15.1. 原データ.....	37
15.2. 症例報告書に直接記録され、かつ原データとすべき資料.....	37
16. 文書又は記録の保存とその保存先.....	38
16.1. 保存すべき文書又は記録.....	38
16.2. 保存期間.....	38
17. 治験の品質管理及び品質保証.....	38
17.1. 原資料の閲覧に関する事項.....	38
17.1.1. モニタリング.....	39
17.1.2. データ管理.....	39
17.2. 品質保証.....	39
17.2.1. 監査.....	39
18. 効果安全性評価委員会.....	39
19. 治験費用並びに健康被害の補償.....	39

19.1. 治験の資金源及び利益相反.....	39
19.2. 治験に関する費用負担、被験者に対する負担軽減費の支払い.....	40
19.3. 健康被害に対する補償.....	40
20. 成果の帰属及び治験結果の公表に関する取り決め.....	40
21. 治験実施期間.....	40
22. 筋組織の医学研究使用について（大阪大学医学部附属病院の被験者に限る）.....	40
23. 治験総括報告書の作成.....	41
24. 治験実施体制.....	41
25. 参考文献.....	41

1. 開発の経緯

1.1. 対象疾患

筋強直性ジストロフィー（Myotonic Dystrophy 1；以下 DM1）

1.1.1. 筋強直性ジストロフィー（DM1）の病態等

筋強直性ジストロフィーには原因遺伝子により 1 型（DM1）と 2 型（DM2）の 2 種類の病型がある。本治験で対象とする DM1 は、成人で最も多い筋疾患の一つである。本邦では 1 万人前後の患者が存在すると推計され、DM1 は厚生労働省の指定難病となっている。常染色体優性遺伝形式をとり、患者割合は男女ほぼ同数である。DM1 は筋強直や進行性筋萎縮といった骨格筋症状だけではなく、心伝導障害や腸管運動障害といった心筋・平滑筋症状、および耐糖能異常や認知機能障害、白内障など、多彩な全身症状を呈する¹⁾。根本的な治療法はなく、対症療法等が行われている。多くの患者は緩徐に進行する全身の筋力低下のため慢性臥床状態となり、呼吸不全や嚥下障害による誤嚥性肺炎、あるいは致死性不整脈により不幸な転帰をとる。平均寿命は 55 歳程度といわれている。

DM1 の原因は DMPK 遺伝子の 3'非翻訳領域にある CTG 塩基繰り返し配列（リピート）の異常伸長である。この変異遺伝子より転写された CUG リピートをもつ異常な RNA が細胞核内で凝集体を形成し、スプライシング制御因子である MBNL を凝集させ、その結果広汎なスプライシング異常をきたす²⁾。これまでに DM1 では、100 を超える遺伝子のスプライシング異常が見出されており³⁾、さまざまな症状を引き起こすことがわかっている。

1.2. 治験薬名及びその概要

1.2.1. 治験薬名

被験薬：MYD-0124

（エリスロマイシンエチルコハク酸エステルをエリスロマイシンとして含有する顆粒製剤）

対照薬：プラセボ

（エリスロマイシンを含まない外見上被験薬と識別不能な顆粒製剤）

1.2.2. 被験薬開発の経緯

1) 抗生物質としての開発の経緯

MYD-0124 の有効成分であるエリスロマイシンエチルコハク酸エステルは、マクロライド系抗生物質として、日本においては、1955 年 10 月 13 日に承認されている。現在日本では、マイラン EPD 合資会社（東京）、及び沢井製薬から販売されている。また、エリスロマイシンは日本薬局方第 17 局に記載されている。1975 年 12 月、1993 年 9 月、2004 年 9 月に再評価結果の公示を受け、現在まで使用されている。米国のマイラン EPD 合資会社は PSUR を作成しており、1994 年 6 月 1 日におけるオーストラリアで承認以降、2017 年 4 月 30 日までの約 23 年間の市販後データがまとめられている（1954 年から 1994 年 5 月 31 日までの期間は、データはない；no exposure date available）。PSUR によれば 1994 年 6 月 1 日から 2017 年 4 月 30 日の期間に推定で、エリスロマイシンは世界で延べ 83,929,433 人に投与されている（投与総量：83,929,432,600mg）⁴⁾

2) DM1 治療薬としての開発の経緯

大阪大学医学部研究科神経内科学の中森らは、これまでに異常 RNA とスプライシング制御因子の結合を防ぐ低分子化合物を数多く報告してきた。その中でも、マクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンに筋強直性ジストロフィー1 型 (DM1) での異常 RNA によるスプライシング制御因子凝集を抑制する作用が強いことが認められた。DM1 モデルマウスにエリスロマイシンを経口投与することで、スプライシング異常や筋強直が改善することを明らかにした⁵⁾。DM1 モデルマウスは、骨格筋に 220CUG リピートを発現するマウスで、ミオトニアやスプライシング異常を引き起こす (DM1 の他の症状である心臓障害や中枢神経障害は示さない)。非臨床薬理試験において、DM1 モデルマウスである HSA^{LR} マウスに EM300/600/900 mg/kg/day を 5 日間、50/100 mg/kg/day を 21 日間、もしくは 0/50 mg/kg/day を 90 日間 1 日 1 回経口投与して評価した結果、スプライシング異常及び筋強直の改善がみられた¹⁾。

1.3. 治験実施が可能であると判断した理由

現在、DM1 の根本的な治療法はなく、対症療法等が行われている。DM1 は厚生労働省の指定難病であり、治療法の開発が切望されている。MYD-0124 の有効成分であるエリスロマイシンエチルコハク酸エステルは、マクロライド系抗生物質として世界 5 か国でも承認されており、日本においては 60 年以上にわたり臨床で使用されているため、安全性のプロファイルはある程度明らかになっている。また、エリスロマイシンは、びまん性汎細気管支炎等の慢性化気道感染症患者に対して長期投与されている実績がある。それらの実績から、長期投与の安全性に対する懸念は低いと考える。有効性については、DM1 モデルマウスをもちいた非臨床試験において、骨格筋症状の改善が確認されている。よって、DM1 患者を対象に、本剤の有効性と安全性の検討を目的とする本治験を実施することは可能であると判断した。

1.4. 被験者にとって予測される利益及び危険性

MYD-0124 により、DM1 での異常 RNA によるスプライシング制御因子凝集を抑制する作用が示されれば、網羅的に遺伝子のスプライシング異常を抑制することができると考えられる。スプライシング異常により引き起こされるさまざまな症状を抑制できることが期待され、筋力低下については進行抑制、筋強直については改善を目指している。具体的には、6 分間歩行における歩行距離による下肢機能、筋力計により測定した四肢筋力の低下の進行抑制、針筋電図検査におけるミオトニアスコアの改善が期待できる。心臓障害や中枢神経障害にも効果が期待できる可能性はあるが、症状の変動が極めて緩徐であるため、本治験での症状変化の確認は難しいと考えられる。

一方、本治験薬によって、エリスロシンの添付文書に示された有害事象、筋生検による有害事象が認められる可能性がある。

2. 治験の目的

筋強直性ジストロフィー患者を対象として、MYD-0124（エリスロマイシンとして1日500mg又は800mg）の24週間投与による安全性（有害事象の有無、種類、重症度、発現期間、因果関係等）及び有効性（スプライシング異常の改善など）を二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により検討する。

3. 対象

対象患者（筋強直性ジストロフィー患者）の選択基準、除外基準を以下に示した。

3.1. 選択基準

スクリーニング時の評価・検査により、以下の選択基準を全て満たす患者を対象とする。

- ① 同意取得時に20歳以上55歳以下の患者。性別は問わない。
- ② DMPK 遺伝子変異が確認されており、CTG リピート長が100以上と診断された筋強直性ジストロフィー患者。
- ③ スクリーニング時の筋力計による足関節背屈筋の筋力に再現性がある患者（利き足の2回の測定値の相違が15%未満）。
- ④ スクリーニング時に6分間歩行試験で25 m以上歩行できる患者。
- ⑤ 本治験の参加にあたり十分な説明を受け、理解し、本人による文書同意が得られた患者。

3.2. 選択基準の設定根拠

- ① 小児および高齢患者を除外するため。
- ② 同様の症状を呈する他疾患を除外するため、遺伝子検査での確定診断例のみを対象とする。
- ③ 有効性評価項目（筋力計により測定した足関節背屈筋における下肢筋力）を正確に判定するため。
- ④ 有効性評価項目（6分間歩行における歩行距離による下肢機能）を正確に判定するため。
- ⑤ 本治験を理解し、治験計画を遵守することができる患者を組み入れるため。

3.3. 除外基準

以下のいずれかの除外規定に該当する患者は治験から除外する。

- ① マクロライド系抗菌薬（静脈注射用製剤、経口製剤）をスクリーニング前60日以内に投与された患者。
- ② スクリーニング検査で心電図上心臓伝導障害をもつ患者および心臓ペースメーカーを装着している患者。
- ③ マクロライド系抗菌薬に対して過敏症があり有害事象のリスクが増加すると治験責任（分担）医師が判断する患者。
- ④ スクリーニング検査で認知機能低下（MMSEで28点以下）のある患者。

- ⑤ 抗菌薬が長期に適応となる結核、骨髄炎、感染性心内膜炎等の慢性活動性の感染症に罹患している、または、抗生剤を使用している患者
- ⑥ スクリーニング検査において、肝機能（AST、ALT）検査値が年齢、性別における施設基準値上限の3倍を超えた患者。あるいはスクリーニング時血清クレアチニン値が施設基準値上限の2倍を超えた患者。
- ⑦ スクリーニング時に妊娠中又は授乳中の患者。あるいは治験中に妊娠の予定がある患者（自身又はパートナーが）。
- ⑧ スクリーニング前30日以内に筋強直に影響を与える薬剤（メキシレチン、フェニトイン、カルバマゼピン、プロカインアミド）を使用した患者、あるいは治験のすべての評価が終了する前に当該薬使用が予想される患者。
- ⑨ 直ちに外科的介入又は他の治療が必要であったり、治験に安全に参加することができないほど状態が悪いと治験責任（分担）医師が判断する患者。
- ⑩ アルコール依存と判断された者又は薬物依存のある患者。
- ⑪ その他、治験責任（分担）医師が不適格と判断した患者。

3.4. 除外基準の設定根拠

- ① 本治験の適切な有効性評価および耐性菌評価の複雑化の回避のため。
- ② 治験薬による心臓伝導障害悪化のリスクを回避するため。
- ③ 治験薬による過敏症のリスクを回避するため。
- ④ 認知機能低下による服薬コンプライアンス不良患者を除外するため。
- ⑤ 耐性菌評価の複雑化を回避するため。
- ⑥ 治験薬による肝機能障害悪化、腎機能障害悪化のリスクを回避するため。
- ⑦ 治験薬による胎児もしくは被授乳児への影響を回避するため。
- ⑧ 当該薬剤による筋強直への影響を除外するため。
- ⑨ 治験期間中の他の疾患による影響を除外するため。
- ⑩ アルコールもしくは依存薬物の影響を除外するため。
- ⑪ 治験実施による患者への不利益を回避するため

4. 被験者への説明と同意（インフォームドコンセント）

4.1. 同意説明及び同意取得の時期及び方法

治験責任医師及び治験分担医師は、被験者の人権の保護の観点から被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を十分考慮し、本治験への参加を求めることの適否について慎重に検討する。

治験への参加の意思を持つ者に対し、治験責任医師もしくは治験分担医師が、本治験の同意説明文書を提供し、治験に関し十分な説明を行う。単独で同意を取得できない者は被験者とししない。

治験責任医師又は治験分担医師は、同意説明文書を用いて被験者に十分な説明を行い、内容をよく理解したことを確認した上で、被験者の自由意思による同意を文書にて取得する。

治験責任医師又は治験分担医師は、文書による同意を取得する前に治験目的の検査等を実施してはならない。

同意書には、被験者本人の署名と同意日を記入する。なお、治験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該治験協力者も同意書に署名し、日付を記入する。

治験責任医師又は治験分担医師は、同意書原本を保管し、同意説明に用いた文書一式と同意書の写しを被験者に渡す。治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は同意を得た日付を症例報告書に入力する。

4.2. 同意説明文書の改訂

治験開始後に、被験者の同意に影響しうる新たな知見が得られた場合、治験責任医師は速やかに当該知見に基づき同意説明文書を改訂する。治験責任医師は、同意説明文書を改訂した場合は、実施医療機関の長に提出し、治験審査委員会の承認を得る。治験審査委員会で承認されたのちは、改訂された同意説明文書を用いて同意取得を行う。

5. 登録・割付

5.1. 登録・割付の手順

1) 被験者名簿の作成

治験責任医師又は治験分担医師は、本治験の参加に文書で同意を得た対象患者に対して被験者識別コードを付与し、被験者名簿に記載したのち必要なスクリーニング検査を実施する。

2) 適格性の判断、症例登録・割付システムへの登録・割付

治験責任医師又は治験分担医師は、スクリーニング検査の結果から被験者の適格性を判断する。適格と判断された被験者について、治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は、被験者の選択・除外基準に関する情報を、症例登録・割付システムの画面に入力する。

「登録適格性判定」画面に「適格」と表示された場合には「薬剤番号」が付与されるので、本治験に「登録・割付」されたものとし、被験者名簿に「薬剤番号」を転記する。

3) 治験薬の投与

治験責任医師又は治験分担医師は、症例登録・割付システムに表示され、被験者名簿に転記した「薬剤番号」の治験薬を被験者に投与する。

5.2. 登録に際しての注意事項

- 1) 治験薬投与開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 一度登録された被験者の登録取り消し（データベースから抹消）はできない。
- 3) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡する。
- 4) 誤登録・重複登録があった場合も一度割り付けられた薬剤番号は再利用できない。

5.3. 割付方法

治験調整医師より指名された割付責任者が、別途作成する「治験薬割付手順書」に従い割り付けを行う。薬剤番号は 3 桁の番号とし、阪大は 100 番台、大阪刀根山医療センターは

200 番台、青森病院は 300 番台としてそれぞれ連番とする。また、「筋生検あり」の情報は薬剤番号の末尾に”_Biop”の文字列を付加することで表現する。

なお、治療群への割り付けは、プラセボ群：低用量群：高用量群＝1：2：2 かつ各群の被験者は筋生検あり又はなしに 1：1 の割合でブロック法により無作為に割り付けられる。

※筋生検の有無については非盲検扱いのため、文字列の付加によって盲検性の維持には影響しない。

5.4. 盲検性の維持

- 1) 治験薬割付責任者は、治験薬割付表を作成して保管する。
- 2) 治験薬割付責任者は、治験薬の割付に際し、被験薬と対照薬の識別不能性を確認する。
- 3) 治験薬割付責任者は、治験薬の割付後、治験薬割付表を封筒に入れて封印し、保管する。
- 4) 治験薬割付責任者は、緊急用キーコードを作成し、保管する。重篤な有害事象が発現して緊急用キーコードの開封が必要な場合は、予め別途定められた手順に従い開封する。
- 5) 治験薬割付責任者は、開鍵に先立ち、盲検性が維持されている（開封された緊急時キーコード以外のキーコードが破られていない）こと及び全てのデータが固定されていることを確認する。

5.5. 割付表・緊急用キーコードの作成、保管

治験薬割付責任者は別途作成した「治験薬割付手順書」に従い、割付表を作成する。治験薬割付責任者あるいは治験薬割付責任者が指名した担当者（割付責任者補助）は、薬剤番号ごとに緊急用キーコードを作成し、薬剤番号を記入した封筒に入れる。封筒は治験薬割付責任者が確認・承認して封印する。

割付表は治験薬割付責任者が封筒に入れて封印し、封緘状態を維持した状態で包装工程を行う工場に送付する。工場では割付表に基づき薬剤番号を記載したラベルを治験薬の外箱に貼付し、再度封緘の後、治験薬割付責任者に返却する。返却された割り付け表は治験が終了し開鍵されるまで治験薬割付責任者が保管する。

緊急用キーコードは治験責任医師が保管し、緊急開鍵の要請があった場合、「5.6. 緊急用キーコードの開封」に従う。治験薬割付責任者は返却された緊急用キーコードの封印状況を確認し、盲検性が治験期間を通じて維持されていたことを全症例の開鍵前に確認し、保証する。

5.6. 緊急用キーコードの開封

本治験では、治験薬割付責任者が、「割付表」に基づいて、「緊急用キーコード」を薬剤番号ごと（症例ごと）に封印し保管する。封筒の未開封状態は治験終了時まで維持される。封筒の開封（開鍵）は被験者に重篤な有害事象等が発生し、適切な医学的治療を施すため被験者に投与された治験薬を特定する必要性が生じた場合等、緊急時にのみ、治験責任（分担）医師に許容される。詳細は、「緊急用キーコード開封に関するマニュアル」に定める。

6. 治験薬

6.1. 治験薬の名称

被験薬：MYD-0124

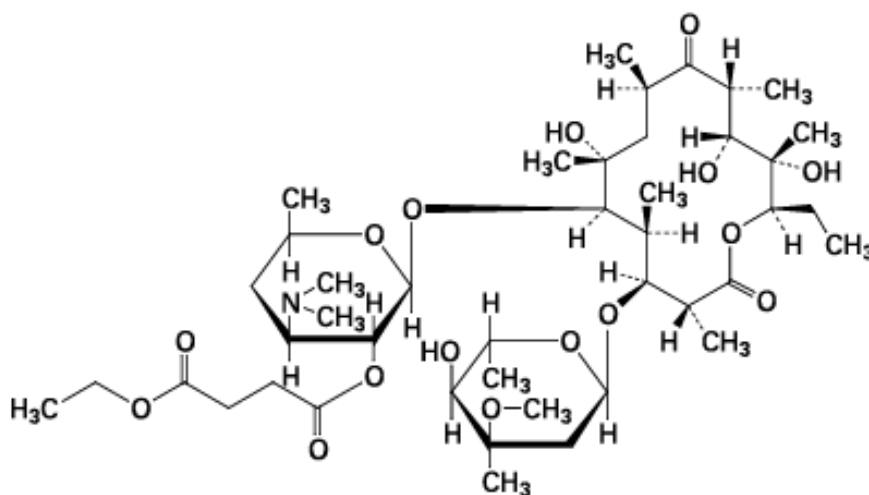
(エリスロマイシンエチルコハク酸エステルをエリスロマイシンとして含有する顆粒製剤)

対照薬：プラセボ

(エリスロマイシンを含まない外見上被験薬と識別不能な顆粒製剤)

6.2. 被験薬の原薬の名称、構造及び一般特性

- ・ 一般名 (JAN)
エリスロマイシンエチルコハク酸エステル (和名)、Erythromycin Ethylsuccinate (洋名)
- ・ CAS 登録番号：1264-62-6
- ・ 分子式：C₄₃H₇₅NO₁₆
- ・ 分子量：862.05
- ・ 性状：白色粉末
- ・ 構造式



6.3. 治験薬の組成及び性状

治験薬の組成、性状等は以下のとおりである。

表 1 治験薬の組成・性状

		治験薬 1g 中のエリスロマイシン*含量 (力価)	剤形	におい・味
治験薬	対照薬 (プラセボ)	0 mg	白色の顆粒	わずかに特異な芳香があり、味は甘い。
	被験薬 (MYD-0124)	200 mg	白色の顆粒	わずかに特異な芳香があり、味は甘い。

6.4. 治験薬の包装及び表示等

表示：下記に示す

貯法：室温保存

包装：被験薬、対照薬はともに、0.5g/包、0.75g/包の2規格。1回投与分として3包がアルミピロー1袋（個包装）に入り、さらに14袋を透明バンドで結束したものを1セットとして白箱1箱に4セット（56袋）入っている。白箱はセキュリティーシールで封緘されている。

表示：個装箱上の治験薬名等表示位置を図1に、個装箱天面表示記載見本を図2に、個装箱側面表示記載見本を図3に示した。薬剤番号は別途表示位置2か所にラベルを貼付する。

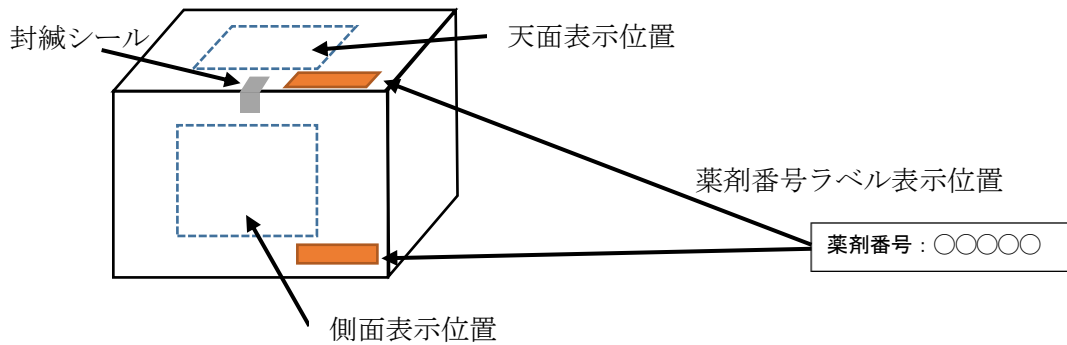


図1. 個装箱と表示位置

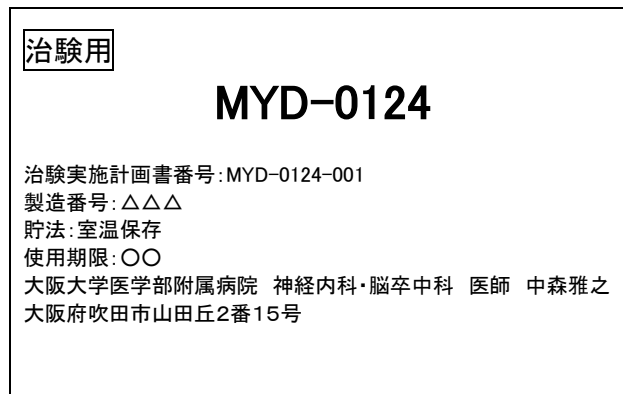


図2. 個装箱天面表示記載見本



図 3. 個装箱側面表示記載見本

6.5. 治験薬提供者

治験薬提供者：マイラン EPD 合同会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 5-11-2 オランダヒルズ森タワー

電話：03-5656-0400（代表）FAX：03-5656-0603

6.6. 治験薬の管理・保管

治験薬管理者は、治験調整医師が作成した「治験薬の管理に関する手順書」に基づき、所定の場所に治験薬を自らの監視下におき、使用までの間、適切に保管・管理する。また、治験薬管理者は、治験薬の使用状況を把握するため「治験薬管理表」を作成し、製造された治験薬の受け払い状況を確認する。

6.7. 治験薬の回収・返却・廃棄

治験薬管理者は「治験薬の管理に関する手順書」に基づき、治験薬を回収する旨の連絡を受けた時に、速やかに未使用の治験薬及び使用済治験薬並びに個装箱（白箱）等を治験調整医師に返却する。治験終了後に治験調整医師に返却された未使用治験薬及び使用済治験薬並びに個装箱については「治験薬の廃棄に関する手順書」に従い、治験調整医師が治験薬廃棄業務担当者に廃棄依頼をして適正に廃棄処分を行う。

7. 治験方法

7.1. 治験デザイン

本治験は、多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験である。

症例数は、登録全症例数 30 例、プラセボ投与群 6 例、被験薬投与群 24 例（低用量群 12 例、高用量群 12 例）とする。プラセボ投与群 6 例中 3 例、低用量群 12 例中 6 例、高用量群 12 例中 6 例において筋生検を行う。

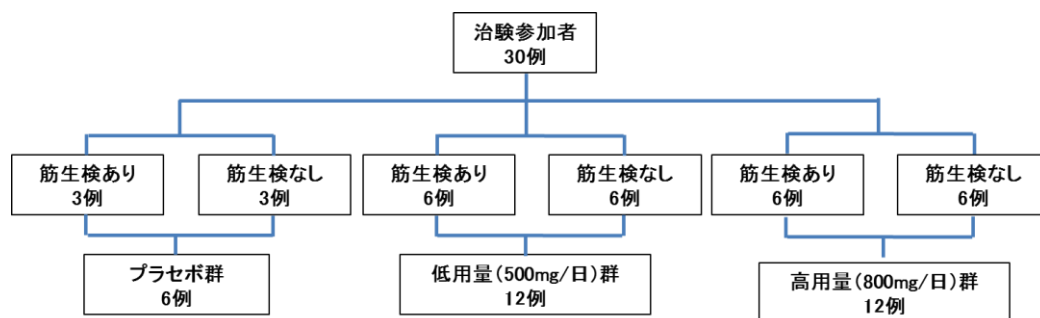


図4 治験デザイン及び症例数

※低用量群（エリスロマイシンとして1日500mg）

高用量群（エリスロマイシンとして1日800mg）

7.1.1. 治験デザインの設定根拠

DM1 患者に対して DM の進行抑制を目指して投与することは初めてであるが、治験薬の使用実績等から安全性のプロファイルがある程度明らかになっているため、本治験は POC 試験として有効性を確認するだけでなく、本試験の結果を踏まえて検証的試験を立案できるように設定した。非臨床試験の用量から臨床用量を推測することは困難であること、及び本開発において組入れ可能な患者数には限界があることを踏まえ、本治験で最大限のデータを得られるように、被験薬群に低用量群と高用量群の2群を設定し、プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験とした。なお、倫理的な観点から、筋生検は全例には行わないこととした。

7.2. 目標被験者数・治験実施期間

目標被験者数：30例

プラセボ投与群：6例

被験薬投与群：24例（低用量群12例、高用量群12例）

治験実施期間：2019年11月から2023年3月まで

7.3. 治験実施の手順

7.3.1. 同意取得

治験責任医師又は治験分担医師は、治験の実施に先立ち、被験者候補本人に対して同意説明文書を用いて十分に治験の説明を行い、被験者候補本人から文書による同意を取得する。

同意説明及び同意取得の時期及び方法は本実施計画書の4.1項に示した。

7.3.2. 治験薬投与方法

治験薬を1日2回（エリスロマイシンとして1日0mg又は500mg又は800mg）朝夕に経口投与する。投与期間は24週間とする。原則投与開始日の夕から服用を開始する。飲み忘れた際は、次回服用時刻までに6時間以上間隔がある場合には気が付いた時点で服用し、6

時間未満の場合は1回分スキップするよう被験者に指導する。また、治験薬を服薬したか否かを服薬日誌に記載してもらう。

服用方法については、1回分の治験薬3包をまとめてカップに入れてから水に溶解し、内服する。

各群の治験薬の内容は、以下のとおりである（表2）。

表2 各群の治験薬の内容

	プラセボ群	低用量群 (エリスロマイシンとして1日500mg)	高用量群 (エリスロマイシンとして1日800mg)
朝	プラセボ0.75g/包×2包 プラセボ0.5g/包×1包	実薬0.75g/包×1包 実薬0.5g/包×1包 プラセボ0.75g/包×1包	実薬0.75g/包×2包 実薬0.5g/包×1包
夕	プラセボ0.75g/包×2包 プラセボ0.5g/包×1包	実薬0.75g/包×1包 実薬0.5g/包×1包 プラセボ0.75g/包×1包	実薬0.75g/包×2包 実薬0.5g/包×1包

※各群とも、1回分3包（計2.0g）がアルミピロー1袋に入っている。

7.3.3. 用法用量の設定根拠

1) 用量（1日0g、500mg、800mg）の設定根拠

添付文書上の用法用量の記載は、「通常、成人にはエリスロマイシンとして1日800～1200mg（力価）を4～6回に分割経口投与する。」となっている⁶⁾。1回投与量は、エリスロマイシンとして133mg～300mg/回となるため、エリスロマイシンとして250mg/回の投与（低用量群（エリスロマイシンとして1日500mg））を設定した。一方で、1日量を考慮しさらに高用量を検討すると、エリスロマイシンの長期投与臨床研究では1200mg/tid（1回400mg）で投与されている実績^{7)、8)}がある。よって400mg/回（高用量群（エリスロマイシンとして1日800mg））の投与を設定した。

2) 用法（1日2回の経口分割投与）の設定根拠

DM患者の性格特性上飲み忘れが多いため、1日2回の服用が限界と考え設定した。また、エリスロマイシンの長期投与臨床研究においても1日2回投与は行われている。

3) 投与期間（24週間）の設定根拠

エリスロマイシンの長期投与臨床研究が国内外で数多く実施されており、それら臨床研究の結果から安全性に対する懸念は低いと考える。また、有効性について、自験例及び臨床研究の24週間の経過で、握力、6分間歩行距離及び下肢筋力の低下が認められていることから、投与期間24週間で治験薬の有効性評価指標の探索が可能と考え設定した。

7.3.4. 併用治療

治験開始前から理学療法、作業療法、運動療法を行っている場合は治験期間中も継続して実施する。

治験責任(分担)医師等は、治験期間中の運動治療について調査し、以下の項目について記録する。

- ① 実施時期又は実施期間
- ② 治療内容及び実施理由

併用薬については可能な限り他の治療薬を服用しないことが望ましいが、既に投与されている場合は、原則として用法・用量を変更せずに投与を継続することは可とし、薬剤名、用法・用量、投与経路、投与期間、使用理由を記録する。これらの薬剤は原則として用法・用量を変更せずに試験期間中使用する。

ただし、有害事象の発現等で治験責任(分担)医師がやむを得ず必要と判断した場合に新たな薬剤の併用は可能とする。この場合、治験責任(分担)医師はその薬剤名、用法・用量、使用期間、使用理由等について記録する。

7.3.5. 併用禁止薬剤

本治験では、筋強直に影響を与える薬剤(メキシレチン、フェニトイン、カルバマゼピン、プロカインアミド)及びエリスロシンドライシロップ W20%の添付文書の併用禁忌欄・併用注意欄に示された以下の薬剤、並びにロスバスタチン、フルバスタチンを同意取得時から併用禁止とする。

アスナプレビル、エルゴタミン(エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩)含有製剤、ピモジド

(以上、エリスロシンドライシロップ W20%の併用禁止薬)

アトルバスタチンカルシウム水和物、アミノフィリン水和物、イリノテカン塩酸塩水和物、エドキサバントシル酸塩水和物、エバスチン、エプレレノン、エベロリムス、エレトリプタン臭化水素酸塩、カルバマゼピン、キニジン硫酸塩水和物、コルヒチン、サキナビルメシル酸塩、ザフィルルカスト、シクロスポリン、ジゴキシシン、ジソピラミド、シメチジン、シルデナフィルクエン酸塩、シロスタゾール、シンバスタチン、セレギリン塩酸塩、タクロリムス水和物、タダラフィル、テオフィリン、ドセタキセル水和物、トリアゾラム、パクリタキセル、バルデナフィル塩酸塩水和物、バルプロ酸ナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、ビンブラスチン硫酸塩、フェロジピン、副腎皮質ホルモン※、プロモクリプチンメシル酸、ブロナンセリン、ベラパミル塩酸塩、ミダゾラム、リトナビル、ワルファリンカリウム

(以上、エリスロシンドライシロップ W20%の併用注意薬)(五十音順)

※副腎皮質ホルモンについては、外用剤は含まない。

7.3.6. 避妊

男性及び妊娠可能な女性被験者*は担当医師と相談のうえ、同意取得日から治験期間を通じて、適切な避妊法**を医師の指導に従い用いる。治験責任（分担）医師は、該当する被験者の同意取得にあたっては、同意説明文書を用いて、治験中の避妊の必要性及び適切な避妊法を説明し、被験者の十分な理解を得たうえで同意を取得する。

*：妊娠可能な女性被験者とは、永久的な不妊手術を受けた者（子宮摘出術・両側卵巣摘出術等）及び閉経後のもの（閉経とは、別の医学的理由を伴わずに月経のない状態が12ヶ月以上にわたる場合）以外を指す。

**：避妊法としては、子宮内避妊器具、経口避妊薬や男性用コンドームを正しく使用する、あるいは性交渉そのものを行わない等を選択する。

7.4. 評価項目

7.4.1. 安全性の評価項目

有害事象の有無、感染症の有無（菌種）、種類、重篤度、重症度、発現頻度及び発現期間、因果関係

7.4.2. 安全性の評価項目の設定根拠

エリスロマイシンは、抗生物質として臨床で長年使用されており、副作用は一般に軽微で頻度も高くないとされている。一方で、筋強直性ジストロフィー患者に対して、筋強直性ジストロフィーに対する効果を期待してエリスロマイシンを投与することは初めてであり、投与期間も感染症の場合に比べ長期になるため、設定した。

7.4.3. 有効性の評価項目

1) 骨格筋でのスプライシング異常の改善度

針生検により前脛骨筋より採取（筋生検）した骨格筋でのスプライシング異常（CLCN1 エクソン 7a、ATP2A1 エクソン 22、DTNA エクソン 11 および 12、BIN1 エクソン 11、DMD エクソン 78）を評価する。

前脛骨筋筋腹正中部を目標に、まず皮下に局所麻酔薬を投与する。数 mm 大の皮切後、皮膚との 45 度の角度をなすようにバード モノプティ生検針（メディコン）を刺入し、筋組織を採取する。採取した筋はただちに組織保存試薬（RNAlater）に浸漬する。採取した骨格筋より mRNA を TRI Reagent により抽出し、逆転写後、PCR により異常スプライシング産物を評価し、治験薬投与前（ベースライン）から投与開始後 24 週時までの変化量を改善度とする。

2) 針筋電図検査におけるミオトニアスコア

被験者前脛骨筋筋腹正中に針電極を刺入し、筋強直（ミオトニア）放電の有無を計測する。20 回刺入し、ミオトニア放電頻度を表 3 のとおりスコア化し評価する。ミオトニアスコアは 0～3 であり、スコアが大きいほど重症である⁵⁾。

表3 ミオトニアスコア

ミオトニアスコア	ミオトニア放電頻度
0	なし
1	1回～10回
2	11回～18回
3	19回以上

3) 筋力計による筋力評価（上肢、下肢、足関節背屈筋）

携帯型筋力計（Hand held dynamometer（HHD））により最大随意等尺性収縮（MVIC）に基づく筋力を以下の表4に示した筋群について測定する。

測定は全て両側で行う。各筋群について最高値を集積し、データ解析に使用する。上肢筋力合計点数（UEC）は左右の筋力（握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋）の平均の合計値（kg）である。下肢筋力合計点数（LEC）は左右の筋力（膝屈筋、股関節屈筋、股関節内転筋、股関節外転筋）の平均の合計値（kg）である。UEC、LECとも投与前値からの変化量を評価する。

表4 筋力計による筋力評価（上肢、下肢、足関節背屈筋）

		筋群
1	上肢筋力合計点数（UEC）	握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋
2	下肢筋力合計点数（LEC）	膝屈筋、股関節屈筋、股関節内転筋、股関節外転筋
3	足関節背屈筋における下肢筋力	足関節背屈筋

4) 6分間歩行における歩行距離による下肢機能

米国胸部学会ガイドライン（ATS/ERS 2002）に基づき、6分間の総歩行距離（m）を記録する。治験薬投与前と、投与8週後、24週後に実施する。

5) 神経筋疾患患者のQOLアンケート（INQoL）

INQoLは、筋疾患を持つ成人のために特別に開発された健康関連のQOLアンケートである。アンケート用紙を被験者に提供し機能試験の実施前に記入してもらう。（別添1）

6) 臨床全般印象度（CGI）

投与開始前に「臨床的全般印象度 - 重症度」、「臨床的全般印象度 - 治療標的症候」を評価する。治験薬投与開始後24週に「臨床的全般印象度 - 改善度」を評価する。（別添2）

7) クレアチンキナーゼ（CK）

CKは多くの筋障害の筋肉損傷の生化学指標である。筋強直性ジストロフィー患者の約70%でCK値は中等度の上昇を示し、正常上限の2倍以上である。治療により血清CK値

がどれ程減少するか評価する。

7.4.4. 有効性の評価項目の設定根拠

有効性の評価項目 1)~4)に関して、多様な症状を呈する DM1 において、骨格筋のスプライシング異常、筋力及び筋強直の評価を設定した根拠は、筋力低下及び筋強直以外の本疾患の症状（心臓障害、中枢神経障害等）は本治験において評価不能であるためである。

治験薬の作用機序は、異常 RNA による MBNL 凝集阻害作用であることから、心筋や中枢神経へ薬剤が移行し、心筋や中枢神経において異常 RNA による MBNL 凝集阻害作用がみられれば長期的には心臓障害や中枢神経障害にも効果が期待できないわけではないが、症状の変動が極めて緩徐であるため、本治験の 24 週間の観察での症状変化の確認は不可能である。

また、非臨床薬理試験で用いた DM1 モデルマウスは心臓障害や中枢神経障害を示さないため、EM の DM マウスモデルを用いた心臓症状や中枢神経症状に対する非臨床薬理試験は実施していない。

1) 骨格筋でのスプライシング異常の改善度

スプライシング異常は DM の病態の根幹に直結する指標であり、また非臨床試験で筋強直性ジストロフィーの臨床症状の改善とスプライシング異常の改善に相関性があり、客観的に評価可能であるため設定した。

5 つの遺伝子について、CLCN1 は DM での筋強直と直結するスプライシング異常であり、その改善は筋強直の改善に連動する。BIN1、DMD、DTNA、ATP2A1 は、DM での筋変性への関与が示唆されているスプライシング異常である。また骨格筋に豊富に発現しており、安定した測定が可能であるため設定した³⁾。

2) 針筋電図検査におけるミオトニアスコア

ミオトニアの評価のために設定した。

3) 筋力計による筋力評価（上肢、下肢、足関節背屈筋）

筋力改善を評価するために設定した。

4) 6 分間歩行における歩行距離による下肢機能

筋力改善を評価するために設定した。

5) 神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL）

6) 臨床全般印象度（CGI）

DM1 患者は骨格筋障害に加えて多臓器の障害が日常生活や社会生活に制約をもたらす QOL に影響を及ぼす。そのような QOL の変化を適切に把握するためには、一般的な QOL 評価法でなく、DM1 の全般的な臨床症状を評価する方法が望ましいと考え設定した。

7) クレアチンキナーゼ (CK)

血中クレアチンキナーゼは筋肉の障害の指標となることから、筋障害の程度を評価するために設定した。

7.4.5. 薬物動態に関する評価項目

血中薬物濃度を測定する。

測定時期は、治験薬初回投与時の治験薬投与開始 0 時間、治験薬投与開始 40 分後、90 分後の 3 回とする。対象被験者は、被験薬投与群の筋生検あり 12 例及びプラセボ投与群の筋生検あり 3 例とする。

7.4.6. 薬物動態に関する評価項目の設定根拠

DM 患者に対して治験薬を経口投与した際の薬物動態が、すでに得られているデータと大きくかけ離れていないことを確認するため設定した。

7.5.2. 観察・検査項目

下記の項目について、観察・検査を行い、その結果を電子症例報告書に入力する。

1) 被験者背景

観察項目：年齢（同意取得時）、性別、現病歴（発症年、初発症状、左右前脛骨筋の MMT）、
既往歴、合併症、

観察時期：スクリーニング検査※

※MMSE を実施する

2) 体重

観察項目：体重

観察時期：投与開始前、投与開始後 8、16、24 週

3) 診察

観察項目：自他覚所見

観察時期：スクリーニング検査、投与開始前、投与開始後 8、16、24 週、中止時

4) バイタルサイン

観察項目：血圧、脈拍、体温

観察時期：スクリーニング検査、投与開始前、投与開始後 8、16、24 週、中止時

5) 胸部レントゲン

観察項目：胸部レントゲン

観察時期：スクリーニング検査

6) 12 誘導心電図

観察項目：12 誘導心電図

観察時期：スクリーニング検査、投与開始前、投与開始後 4、8、16、24 週、中止時

7) ホルター心電図

観察項目：ホルター心電図

観察時期：スクリーニング検査、投与開始前、投与開始後 24 週、中止時

8) 臨床検査

観察項目：血液学的検査、血液生化学検査、尿検査（①～③を参照）

観察時期：スクリーニング検査、投与開始前、投与開始後 4※、8、16、24 週、中止時

① 血液学的検査

検査項目：WBC、RBC、Hb、PLT、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、
好酸球、好塩基球）

② 血液生化学検査

検査項目：Na、K、Cl、BUN、Cre、AST、ALT、ALP、LDH、T-BIL、TP、
Alb、CRP、CK

③ 尿検査

検査項目：尿たんぱく、尿糖、ウロビリノゲン、尿潜血

※投与開始後 4 週目は、BUN、Cre、AST、ALT、ALP のみ検査する。

9) 妊娠検査

観察項目：妊娠検査（血清 hCG または尿中 hCG）

観察時期：スクリーニング検査

※妊娠可能な女性を対象とする

10) 筋生検

観察項目：スプライシング異常割合

観察時期：投与開始前、投与開始後 24 週

※筋生検ありの被験者のみ行う

11) 針筋電図

観察項目：ミオトニアスコア

観察時期：投与開始前、投与開始後 24 週

12) 筋力測定

観察項目：上肢筋力合計点数（UEC）、下肢筋力合計点数（LEC）、足関節背屈筋における
下肢筋力

観察時期：スクリーニング検査※、投与開始前、投与開始後 8、16、24 週

測定は、携帯型筋力計（HHD）を用いて、全て両側で行う。

試験実施時に最大随意等尺性収縮（MVIC）に基づく合計の筋力（kg）を記録する。上肢筋力合計点数（UEC）については握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の合計、下肢筋力合計点数（LEC）については膝屈筋、股関節屈筋、股関節内転筋、股関節外転筋の合計を記録する。詳細な手順については、別途作成する「筋力測定に関する手順書」に従う。

※スクリーニング検査は足関節背屈筋の筋力のみ測定。

13) 6 分間歩行試験

観察項目：6 分間歩行距離

観察時期：スクリーニング検査、投与開始前、投与開始後 8、24 週

14) INQoL

観察項目：INQoL

観察時期：投与開始前、投与開始後 8、16、24 週

15) 臨床全般印象度

観察項目：「臨床的全般印象度 - 重症度」※1、「臨床的全般印象度 - 治療標的症候」※1、
「臨床的全般印象度 - 改善度」※2

観察時期：投与開始前※1、投与開始後 24 週※2

16) 血中薬物濃度

観察項目：血中薬物濃度

観察時期：治験薬初回投与時の治験薬投与開始 0 時間、治験薬投与開始 40 分後、90 分後。許容範囲は、治験薬投与開始 0 時間 - 24 時間、治験薬投与開始 40 分後 ± 5 分、90 分後 ± 10 分とする。

対象被験者は、被験薬投与群の筋生検あり 12 例及びプラセボ投与群の筋生検あり 3 例とする。

17) 併用薬、併用療法調査

観察項目：薬剤名又は療法名、治療期間、併用理由

観察時期：治験薬投与開始時～投与開始後 24 週、中止時

18) 治験薬の服用状況

観察項目：服薬開始日、服薬開始時刻※、服薬終了日、朝／夕、服薬回数

観察時期：投与開始日～投与開始後 24 週、中止時（服薬日誌に記載する。4 週（± 4 日）毎に服薬状況を確認する。）

※：血中薬物濃度を測定する被験者のみ

19) 安全性追跡調査

観察項目：担当医より電話にて問診

観察時期：治験薬の最終服用後 1 週（± 4 日）、治験薬の中止後 1 週（± 4 日）

7.5.3. 被験者毎の治験中止時の観察・検査

- 1) 血液検査、尿検査、心電図、画像検査など必要な検査を実施する。
- 2) 治療方針を決定し、適切な治療を行う。また、必要に応じて専門医による治療を受ける。
- 3) 今後の生活・健康状態に関する注意事項や、治験責任医師あるいは治験分担医師からの連絡の可能性などについて、状況に応じて適宜説明する。

8. 被験者の管理

8.1. 他科・他院を受診中又は受診予定の場合の措置

被験者が治験期間中に他科・他院を受診する場合、治験責任医師又は治験分担医師は、他科・他院の医師に被験者が治験に参加していること及び治験薬に関する情報等、必要な情報を連絡する。また、治験責任医師又は分担医師は、他科・他院での治療に関する情報を入手し、症例報告書に記録する。

8.2. 治験終了もしくは治験中止後の経過観察

被験者は、治験責任医師もしくは治験分担医師の指示に従い、治験終了後もしくは治験中止後に、治験期間中に認められた有害事象の経過観察を必要に応じて受ける。

9. 被験者の安全性の確保

9.1. 被験者の安全性の確保

被験者の安全性を確保するために、治験責任医師及び治験分担医師は、以下の基本的事項を遵守する。

- 1) 治験責任医師及び治験分担医師は、本治験実施計画書を遵守する。
- 2) 治験責任医師及び治験分担医師は、有害事象の早期発見に努め、被験者に有害事象が生じ治療が必要であると認めるときは、その旨を当該被験者に伝え、適切な医療を提供する。治験責任医師及び治験分担医師は、本治験実施計画書 9.2 に従って、有害事象の程度により当該被験者の治験を中止する。
- 3) 治験責任医師及び治験分担医師は、被験者の参加に影響すると思われる被験薬に関連する新たな安全性情報・副作用情報を得た場合、本治験実施計画書 10.8 に従って被験者に速やかに伝達する。

9.2. 被験者毎の治験中止

9.2.1. 被験者毎の治験中止基準

治験責任医師又は治験分担医師は、以下の場合には、当該被験者の治験を中止する。

- 1) 治験実施計画書の遵守が不可能となった場合
- 2) 被験者より同意撤回の申し出があった場合
- 3) 治験開始後、被験者が適格基準を満たしていなかったことが判明した場合
- 4) 治験期間中に女性被験者が妊娠した場合（男性被験者のパートナーが妊娠した場合は治験を継続するが、パートナーの出産について追跡調査を行う）
- 5) 原疾患の悪化により、治験の継続が適当でないと治験責任（分担）医師が判断した場合
- 6) 有害事象の発現により、治験の継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合
- 7) 被験者が定められた日に来院せず、治験の継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合
- 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を適切と判断した場合

9.2.2. 被験者毎の治験中止の手順

治験責任医師又は治験分担医師は当該被験者の治験の継続が可能かどうかを判断し、不可能な場合は中止の手続きを行う。

- 1) 治験責任医師もしくは治験分担医師は、治験を中止する旨を当該被験者に速やかに説明し、適切な医療の提供・健康管理の指導その他必要な措置を講じる。
- 2) 治験中止までに治験実施計画書に従って収集された被験者に関する情報は、本治験実施計画書 12 に従い解析を行う。
- 3) 治験薬を投与された被験者については、治験薬投与中止後の安全性を確認する。

10. 有害事象

10.1. 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あらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、必ずしも治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、治験薬との因果関係の有無は問わず、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことである。

10.2. 有害事象の判定

治験責任医師及び治験分担医師は下記の判定基準に従って、有害事象の有無判定を行う。

なお、原疾患（筋強直性ジストロフィー）の悪化（慢性進行性の筋力低下に起因するもののみ）については、有害事象としない。

1) 自覚症状及び他覚所見

治験責任医師及び治験分担医師は、治験薬投与開始時に認められなかった自覚症状・他覚所見が、治験薬投与後に新たに発現した場合、あるいは治験薬投与開始時に認められた自覚症状・他覚所見が治験薬投与開始後に悪化した場合、臨床的意義を勘案して有害事象の有無を判定する。

2) 臨床検査値又は他の安全性評価項目

治験責任医師及び治験分担医師は、基準となる観察時期から変動した臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）又は他の安全性評価項目（例えば、診察、バイタルサイン、心電図検査）の異常について、臨床的意義を勘案して有害事象の有無を判定する。

治験責任医師及び治験分担医師は、基準となる観察時期が異常値で治験薬投与開始後に悪化した臨床検査値又は他の安全性評価項目についても、臨床的意義を勘案して有害事象の有無を判定する。

10.3. 本治験において予測される主な有害事象

本治験において予測される副作用/有害事象を以下に示した。

10.3.1. 添付文書に示された副作用⁶⁾

3,487 例中 138 例 (4.0%) に副作用がみられ、主なものは悪心・嘔吐 (1.2%)、下痢 (1.0%)、食欲不振 (0.8%) 等の消化器症状であった。(再評価結果)

1) 重大な副作用

(1) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）：

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 心室頻拍、QT 延長（頻度不明）：

心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) ショック、アナフィラキシー（0.03%）：

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 急性腎障害（急性間質性腎炎）（頻度不明）：

急性腎障害（急性間質性腎炎）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：

AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

表 6 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	—	蕁麻疹
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、 胃部不快感、下痢	胃痛、腹部痙攣	鼓腸、便秘、痔炎
眼	—	—	視力低下、霧視

10.3.2. 医薬品インタビューフォームに示された副作用情報⁹⁾

表 7 再評価結果：副作用発現頻度一覧

(エリスロマイシンエチルコハク酸エステル)

評価例数	3487
副作用発現例数	138
副作用発現件数	167
副作用発現率 (%)	4

副作用の種類	件数	%
食欲不振	27	0.77
悪心	4	0.11
嘔気	21	0.60
嘔吐	17	0.49
胃痛	2	0.06
腹痛	4	0.11
下痢	35	1.00
軟便	6	0.17
胃部不快感	5	0.14
胃部膨満感	4	0.11
胃腸障害	5	0.14
胃けいれん	2	0.06
発疹	5	0.14
薬疹	1	0.03
アナフィラキシーショック	1	0.03
そう痒感	1	0.03
舌炎	2	0.06
口腔内のあれ	2	0.06
黒舌症	2	0.06
モニリア症	1	0.03
悪寒	1	0.03
めまい	1	0.03
頭痛	2	0.06
頭がふらつく	1	0.03
心窩部不快感	1	0.03
口渇	1	0.03
心悸亢進	2	0.06
肩こり	1	0.03
倦怠感	1	0.03
咳嗽	1	0.03
くしゃみ	1	0.03
不明	7	0.20

再評価結果(1972年7月)

10.3.3. 慢性下気道感染症等に対する長期投与臨床研究における副作用・有害事象

1) COPD 患者への長期投与臨床研究 (投与期間：1年間)¹⁰⁾

COPD 患者に対して、エリスロマイシンとして1回 250 mg を1日2回投与する1年間

の長期投与試験において、特に問題となる有害事象は観察されていない（表8）。

表8 COPD患者へのエリスロマイシン1年間投与における有害事象（件数）

有害事象名	プラセボ群	エリスロマイシン群
上部消化管（悪心、嘔吐、消化不良）	5	5
下部消化管（下痢、けいれん）	3	3
発疹	2	3
その他	2	3

2) エリスロマイシンの国内外における長期投与試験

エリスロマイシンは、慢性下気道感染症等に対して長期投与されている実績がある。表9に国内外における長期投与試験の報告の概略（対象症例、例数、投与期間、エリスロマイシン投与量、有害事象・副作用）の一覧を示した。

表9 エリスロマイシンの国内外における長期投与臨床報告

番号	対象症例	例数	投与期間	エリスロマイシン投与量	有害事象・副作用
Ery-001 11)	びまん性汎細気管支炎（DPB）患者	5例	2年以上	600 - 800mg/day tid	6ヵ月以上の投与による肝機能障害、胃腸障害は確認されず。
Ery-002 12)	両側慢性副鼻腔炎患者	53例（男性：29例、女性24例）	（1～15ヵ月、平均5.5±0.53ヵ月）	600mg/day tid	・下痢等の消化器症状 4例 ・AST、ALT上昇 1例 投与中止後、回復
Ery-003 13)	難治性副鼻腔炎患者	26例（男性：15例、女性11例）	平均7.9ヵ月（3-19ヵ月）	400- 600mg/day	・胃痛（一過性）3日間の休薬で回復 継続投与1ヵ月の休薬で正常値に回復
Ery-004 14)	びまん性汎細気管支炎（DPB）患者	・エリスロマイシン投与群 34例（評価症例） ・プラセボ投与群 39例（評価症例）	3ヵ月	600mg/day tid	副作用中止例 エリスロマイシン投与群 1例
Ery-005 15)	慢性副鼻腔炎患者	130例（男性：73例、女性57例）	平均5.4ヵ月（3-27ヵ月）	・成人 400～600mg/day tid ・小児 200～300mg/day tid	・一過性の軽度肝機能障害 2例 ・一過性の胃痛 6例 いずれも短期間（1ヵ月以内）に回復
Ery-006	慢性下気道感染症患者	11例（男性：3例、女性：8例）	平均14.9ヵ月（2-33ヵ月）	400mg/day bid	・気分不良 1例

番号	対象症例	例数	投与期間	エリスロマイシン投与量	有害事象・副作用
16)					
Ery-007 7)	慢性下気道感染症の患者	31 例のうち有用性検討症例の 20 例 (男性：12 例、女性 8 例)	・3 年 6 例 ・4 年 5 例 ・5 年 5 例 ・6 年 4 例	600mg/day or 1200mg/day tid	・長期投与可能症例(有用性検討症例) 20 例では、副作用は認められなかった。 ・中止症例 11 例中 口内炎 1 例、胃腸障害 1 例 回復
Ery-008 17)	慢性下気道感染症	9 例(男性：8 例、女性 1 例)	7~9 年 1 ヶ月	・ 600mg/day tid 5 例 ・ 1200mg/day tid 4 例	エリスロマイシンに因果関係があると考えられる副作用や臨床検査値の異常は認められず。
Ery-009 18)	小児副鼻腔炎	58 例(男児：27 例、女児：31 例)	4-24 週間	10mg/kg/day bid	投与期間中の主な副作用 軟便
Ery-010 8)	慢性気管支炎、副鼻腔気管支炎小症候群、精神運動発達遅延を有し肺炎を反復した例	7 例(男性：5 例、女性：2 例)(1 歳 8 ヶ月から 19 歳)	6 ヶ月-1 年以上	20mg/kg/day or 600mg/day bid	AST、ALT の軽度上昇 1 例
Ery-011 19)	びまん性汎細気管支炎患者	13 例(男性：11 例、女性：2 例)	12-41 ヶ月	・ 600mg/day tid 5 例 ・ 1200mg/day tid 8 例	長期投与による副作用や臨床検査値異常を認めた症例はなし
Ery-012 20)	びまん性汎細気管支炎患者(施設を対象としたアンケート調査)	-	-	-	・胃腸障害 13 施設 ・皮疹 6 施設 ・肝障害 5 施設 ・過敏症 1 施設 ・腓かえり 1 施設 ・心肥大 1 施設 ・放屁 1 施設
Ery-013 21)	慢性下気道感染症	26 例(男性：9 例、女性：17 例)	10 年以上	記載なし	・エリスロマイシン療法 なし ・クラリスロマイシン療法 ・軽微味覚異常 1 例 ・嘔気 1 例 ・肝機能異常 1 例 ・いずれも投与中止で消失。 再投与後の発現なし

番号	対象症例	例数	投与期間	エリスロマイシン投与量	有害事象・副作用
					・アジスロマイシン療法 なし
Ery-f001 22)	症状が安定している特発性気管支拡張症患者	11例(男性:3例、女性:8例)	8週間	500mg/day bid	エリスロマイシン群に有害事象は認められなかった
Ery-f002 23)	コントロール不良の喘息を有し、反復性の下気道感染症により入院している患者(小児)	14例(男性:10例、女性:4例)	6ヵ月以上、平均13.4±7ヵ月(6ヵ月-23ヵ月)	10-20mg/kg/day bid	治療期間中に有害事象は認められなかった
Ery-f003 24)	肺機能の悪化を伴う気管支拡張症の患者	24例(男性:9例、女性15例)	12ヵ月	400mg/day	・嘔気 1例 ・頭痛 1例 肝機能検査はすべて正常
Ery-f004 25)	肺機能の悪化を伴う非膿胞性線維症性気管支拡張症の患者	59例(男性:21例、女性38例)	48週間	400mg/day bid	17/59例(28.8%) 主な有害事象 ・QT延長 1例 ・急性副鼻腔炎 1例 ・結腸癌 1例 ・関節リウマチ 1例
Ery-f005 26)	非結核性抗酸菌症患者	31例(男性:6例、女性25例)	—	・400mg/day 30例 ・600mg/day 1例	・重篤な有害事象の発現はなし ・軽度肝機能障害 1例 薬剤投与は継続
Ery-f006 27)	慢性副鼻腔炎術後患者	29例(男性:17例、女性:12例)	12+12週間(24週間)	250mg/day once a day	・13/29例の有害事象発現 ・Churg-Strauss症候群 1例 ・鼻血 1例 主な事象 急性副鼻腔炎、気管支炎、中耳炎、胃腸障害(5例)

10.3.4. 筋強直性ジストロフィー患者に対する投与における有害事象²⁸⁾

DM患者10症例に対して消化管機能改善を目的として、エリスロマイシンが1日150-600mg/dayを毎食前に3回に分けて4週間投与されたが、重篤な有害事象はみられなかった。

10.4. 有害事象の評価及び症例報告書への記録

治験責任医師又は治験分担医師は、治験期間中(治験薬投与開始後～投与開始後24週又は中止時)に観察された有害事象について、以下の1)～10)の項目を症例報告書に記録する。有害事象が複数観察された場合には、事象ごとに記録する。

1) 有害事象名

徴候又は症状から診断名が特定される場合は、個々の徴候及び症状に優先して診断名を記録する。徴候又は症状から診断名が特定されず徴候から症状が特定される場合は、個々の徴候に優先して症状名を記録する。

2) 感染症の有無

有害事象が感染症であるか否かを判定する。

3) 発現日

有害事象発現日を確認する。

4) 有害事象の重症度

治験責任医師及び治験分担医師は、有害事象の重症度を以下の3段階で判定する。

- ① 軽度：被験者がその症状に気付くが、容易に許容できる程度
- ② 中等度：症状により被験者の日常生活が妨げられないが、制限される程度
- ③ 高度：被験者の日常生活が不可能となる程度

5) 有害事象の重篤性

下記基準に従い、「非重篤」又は「重篤」のいずれかに判定する。

ただし、治験開始前より予定していた手術、検査目的のための入院については重篤な有害事象とはしない。

- ・重篤：① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 先天異常を来すもの
- ⑥ その他医学的に重要な状態*1

*1 「即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記①～⑤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事象」とする。

- ・非重篤：上記に該当しないもの

6) 治験薬と有害事象との因果関係

下記基準に従い、いずれかのカテゴリーに判定する。なお、本治験薬との因果関係ありと評価した有害事象を「副作用」と定義する。

因果関係なし：治験薬との因果関係がないことを示す十分な情報がある反応であり、患者の臨床状態から知られている特徴によって合理的に説明が可能である。

因果関係あり：臨床検査の異常変動を含む臨床症状が、治験薬投与後に妥当な時間的關係で発現し合併症あるいは併用薬により説明できない。治験薬投与により臨床的にありうると考えられる反応を示す。

7) 有害事象の予測可能性

重篤な有害事象が発生した場合は、下記基準に従い、いずれかのカテゴリーに判定する。

- ・予測可能（既知）：当該事象の発生、あるいは発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が、治験薬概要書から予測できるもの。
- ・予測不可能（未知）：当該事象の発生、あるいは発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が、治験薬概要書から予測できないもの。

8) 本治験の処置

当該症例における本治験の処置を「継続」、「中止」、「非該当」のいずれかに判定する。

表 10 本治験の処置の評価と判定基準

評価	判定基準
継続	治験を継続した
中止	治験を中止した
非該当	治験薬の投与終了後に発生した有害事象

9) 有害事象に対する処置

併用薬剤、併用治療、追加検査等の有害事象に対する処置の「なし」又は「あり」のいずれかに判定する。

「あり」の場合、併用薬剤や併用治療の追加・変更及び追加検査等の内容を確認する。

10) 有害事象の転帰と転帰日又は転帰確認日

有害事象発現後の転帰を下記基準(表 11)に従い評価し、転帰日を確認する。なお、回復又は死亡した場合はその確認日、それ以外の場合は治験薬投与後 24 週又は中止時における転帰を評価する。

表 11 有害事象の転帰

評価	評価基準
回復	有害事象が消失又は回復した
軽快	有害事象の程度が軽減又はほぼ消失した
未回復	有害事象の程度に変化がない、又は最終観察時の程度が発現時より悪化した
回復したが後遺症あり	有害事象は消失（又は回復）したが、後遺症がある
死亡	有害事象が原因で死亡した

不明	転院、転居などの理由により、治験薬投与後の治験実施計画書に記載されている追跡が不能となった
----	---

10.5. 有害事象発生時の対応

10.5.1. 医学的対応

有害事象の発現に際しては、治験責任医師及び治験分担医師が適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、専門医師による診断・治療を必要時に受けさせることにより解決及び原因究明に努める。

10.5.2. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の追跡調査

治験期間中に発現した有害事象は回復するか、又は臨床上必要がないと判断されるまで、可能な限り追跡調査する。通院又は入院による加療の必要性、追跡調査する期間、頻度、方法等は、該当する有害事象の種類及び程度により、治験責任医師又は治験分担医師が決定する。ただし、途中で追跡調査を打ち切る妥当な理由がある場合には、治験責任医師又は治験分担医師はその理由を診療録等の原資料に記載して追跡調査を終了できる。

10.6. 重篤な有害事象の取扱い

次の手順に従い当該有害事象情報を取り扱う。

重篤な有害事象が発現した場合、治験責任医師は、因果関係に関わらず速やかに実施医療機関の長に対し、「重篤な有害事象に関する報告書（第1報）」を作成し、書面で報告する。同時に治験調整医師及び治験薬提供者へ報告する。

治験調整医師は、治験責任医師から入手した有害事象報告の内容を確認し、他の実施医療機関の治験責任医師、効果安全性評価委員会に通知する。

各実施医療機関の治験責任医師は、治験調整医師から入手した報告内容を確認し、必要に応じ治験調整医師と協議し、治験責任医師としての意見（厚生労働大臣への報告の必要性を含む）を治験調整医師に報告する。

治験調整医師の調整のもと厚生労働大臣への報告が必要と判断した場合には、治験調整医師は、「様式第7及び第8（治験薬副作用・感染症症例報告書別紙）」及び「整理票」を作成し、所定の期間内に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告する。

治験責任医師は、厚生労働大臣への報告がなされた場合には、治験調整医師より入手した「様式第7及び第8」の内容を、可能な限り速やかに実施医療機関の長に報告する。

当該有害事象が発生した実施医療機関の治験責任医師は、当該事象に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに実施医療機関の長に追加報告を行うとともに、治験調整医師及び治験薬提供者に報告する。

なお、安全性情報の取り扱いの詳細な手順については、別途作成する「安全性情報の取り扱いに関する手順書」に従う。

10.7. 妊娠

治験中に女性被験者の妊娠が判明した場合には、治験薬の投与を直ちに中止する。治験責任医師又は治験分担医師は、当該被験者に対し、治験薬の割付内容を知る権利がある旨を説明する。被験者が希望した場合には、治験責任医師又は治験分担医師が緊急時キーコ

ードを開封する。治験責任医師又は治験分担医師は、当該被験者の同意のもとに、被験者が妊娠したときに治験に参加していたこと及び治験薬の詳細（必要に応じて、盲検について）を、被験者の主治医（産婦人科医）に報告する。治験責任医師又は治験分担医師は、妊娠が報告されたすべての被験者について、当該被験者の同意のもとに、早産等の結果も含め出産まで追跡調査する。

妊娠は有害事象として扱わないが、自然流産、人工流産、死産又は先天性の異常は、重篤な有害事象として取扱う。男性被験者のパートナーが妊娠した場合は治験を継続するが、パートナーの出産について追跡調査を行う。

10.8. 治験中に入手した安全性情報の扱い

治験責任医師は、本治験の被験薬、及びプラセボに関する情報等（外国症例情報・措置報告・研究報告）の収集に努める。

治験責任医師は、被験薬の品質、及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行なうために重要な情報を得た場合、「安全性情報等に関する報告書」を作成して実施医療機関の長に報告する。また「効果安全性評価委員会審議依頼書」を作成して効果安全性評価委員会に報告し、当該情報が本治験全体の継続に与える影響や、本治験の中断・中止・実施計画の変更・被験者への投与した治験薬の種類の開示等につき、審議を受ける。効果安全性評価委員会は審議の結果を「効果安全性評価委員会からの報告/勧告書」として作成し、治験責任医師に勧告する。

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の同意に影響する新たな知見が得られた場合、直ちに口頭で現在参加中の被験者に説明する。治験審査委員会に改訂した同意説明文書を提出し、その承認を得た後、現在参加中の被験者に対しては、新たな説明文書を用いて説明し、参加の継続について再度同意を得るが、すでに観察期間が終了している被験者にはその限りではない。なお、被験者の同意に影響する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報等を指す。

11. 治験の倫理的及び科学的実施

11.1. 法規制等の遵守

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、昭和35年8月10日付法律第145号（「医薬品医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」）、平成9年3月27日付厚生省令第28号（以下「GCP省令」と称する）及びその関連通知並びに本実施計画書を遵守して実施する。

11.2. 治験審査委員会

本治験の実施に先立ち、治験審査委員会は、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から本治験の実施について審議を行う。また、本治験に変更が生じた場合治験審査委員会は審査を行う。本治験が何らかの理由で1年以上に及ぶ場合、治験審査委員会は少なくとも1年に1回以上の頻度で本治験が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。

11.3. 被験者の秘密の保全

被験者の個人情報については、適切なデータプライバシーに関する法律を遵守しなければならない。被験者の登録及び症例報告書等はすべて被験者識別コードで識別する。治験責任医師は、モニタリング又は監査担当者、規制当局等がデータの確認やデータ収集手順の検証を行うために原資料を直接閲覧させたり、資料提出など行うが、被験者の個人情報は適切な法律や規制の範囲内で守られる。被験者の匿名化された情報を利用、公開または譲渡する可能性がある場合は、適切な同意又は承認が得られていなければならない。

12. 統計学的事項

12.1. 目標被験者数の設定根拠

目標被験者数：30 例

プラセボ投与群：6 例

被験薬投与群：24 例（低用量群 12 例、高用量群 12 例）

プラセボ投与群 6 例中 3 例、低用量群 12 例中 6 例、高用量群 12 例中 6 例において筋生検を行う。

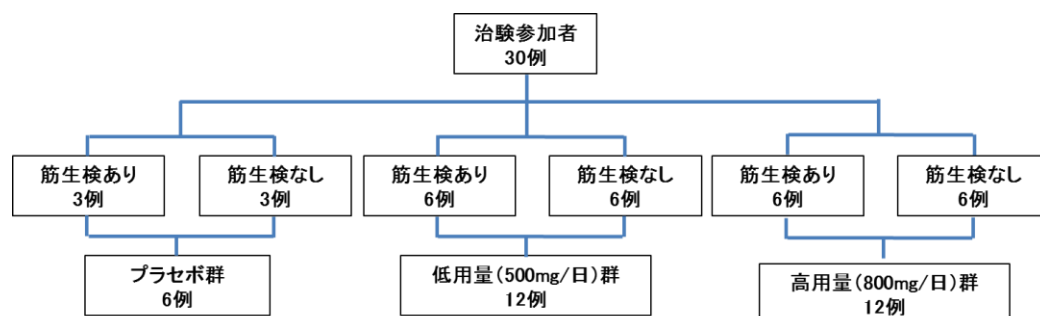


図5 被験者の内訳

設定根拠：

本治験は、筋強直性ジストロフィー患者に対するエリスロマイシン投与時の効果を検討する臨床 POC 試験の位置づけであり、次相以降の主要評価項目を探索する段階であることから、現時点では目標被験者数を統計学的に設定するための事前情報が十分ではない。そこで、目標被験者数については、実施可能性を考慮し、かつ、エリスロマイシン投与時の情報を最大限収集するため、割付比率を 1 : 4 として 30 例（プラセボ群 6 例、エリスロマイシン群 24 例<低用量群 12 例、高用量群 12 例>）と設定した。また、エリスロマイシンの承認用量と 1 回あたりの投与量の関係から（7.3.3.用法用量の設定根拠）、高用量投与時の忍容性の確認を行うため、エリスロマイシン群は 1 : 1 で低用量と高用量に割り付けることとした。さらに、骨格筋でのスプライシング異常の改善度を評価するために必要となる筋生検実施被験者数は筋生検に対する被験者の負担を最小限にするため、各群の半数 15 例で評価を行うこととした。

なお、この 30 例という被験者数では、本治験の有効性評価項目の 1 つである筋力計による上腕筋力のベースラインから 24 週後までの変化率に対して、以下の推定精度での治療効果の推定が可能となる。自施設で利用可能であった無治療で経過観察中の筋強直性ジストロフィー患者 10 例の 24 週間の握力計による握力変化率が右手 5.9 ± 10.1 、左手 10.3 ± 11.3 (%)（変化量：右手 0.7 ± 1.16 、左手 1.1 ± 0.99 (kg)）の低下であり、海外の筋強直性ジストロフィー 1 型患者を対象としたメキシレチンの臨床試験におけるプラセボ群（21 例）ではベースラインから 24 週後までに握力は約 1.0 kg 低下することが報告されている（IDMC-11, Heatwole et al., 2017）。握力計と筋力計の違いはあるものの、筋力計による上腕筋力のベースラインから 24 週後までの変化率として、エリスロマイシン投与群は筋力を維持することを期待して 0 ± 10 (%)、プラセボ投与群は -8.0 ± 10 (%)であると仮定すると、エリスロマイシン併合群（24 例）とプラセボ群（6 例）の群間差の片側 95%信頼区間の下限値は 0 を上回る推定精度である。

12.2. 解析対象集団の定義

12.2.1. 最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set)

登録された症例から、下記の症例を除いた集団とする。

- 1) 治験薬が一度も投与されなかった症例
- 2) 治験薬投与後、有効性評価項目に関するデータが全くない症例
- 3) 適格基準違反症例

12.2.2. 実施計画書適合対象集団 (PPS : Per Protocol Set)

FAS から、下記の症例を除いた集団とする。

- 1) 重大なプロトコル違反のある症例
- 2) 治験期間を通して服薬率が 70%以下の症例

12.2.3. 有効性解析対象集団

主要な有効性解析対象集団は FAS とする。感度解析として PPS を副次的な有効性解析対象集団とする。なお、骨格筋でのスプライシング異常の改善度の評価については、FAS のうち生検が実施された症例を対象とする。

12.2.4. 安全性解析対象集団

登録された症例から、治験薬が一度も投与されなかった症例を除いた集団とする。

12.3. 解析項目・方法

下記に主な解析項目と解析手法を示すが、より詳細に記述した統計解析計画書を別途作成する。

12.3.1. 被験者背景

主要な被験者特性について、被験者ごとに一覧で示し、記述統計量を用いて要約する。

12.3.2. 安全性評価項目

安全性評価項目は、有害事象の有無、感染症の有無（菌種）、種類、重篤度、重症度、発現頻度及び発現期間、因果関係である。

安全性評価項目の解析は、安全性解析対象集団を対象として、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定されない有害事象、重症度別の有害事象、発現時期別の有害事象の頻度集計及び発現割合を投与群別に算出する。

12.3.3. 有効性評価項目

有効性評価項目の解析は、ITT の原則に従い、最大の解析対象集団 (FAS) で実施する。被験薬低用量群、高用量群と併合した被験薬投与群及びプラセボ群について、要約表及び解析を提示する。なお、群間比較は、①被験薬投与群とプラセボ群、②高用量群とプラセボ群、③低用量群とプラセボ群について行うが、探索的検討のため多重性は考慮しない。

- 1) 骨格筋でのスプライシング異常の改善度：PCR により異常スプライシング産物を評価し、治験薬投与前（ベースライン）から投与開始後 24 週時までの変化量
- 2) 針筋電図検査におけるミオトニアスコアの推移
- 3) 筋力計による筋力評価（上肢、下肢、足関節背屈筋）：各筋群における左右の筋力の平均の合計値について投与前値からの変化量
- 4) 6 分間歩行における歩行距離による下肢機能：6 分間の総歩行距離（m）の治験薬投与前から投与 8 週後、24 週後までの変化量
- 5) 神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL）：INQoL の各サブスケールの治験薬投与前から投与 8 週後、16 週後、24 週後までの変化量
- 6) 臨床全般印象度（CGI）の治験薬投与前から 24 週後までの変化量
- 7) クレアチンキナーゼ（CK）の治験薬投与前から 24 週後までの減少量

変化量を評価する項目については、データの性質に応じて、t 検定、Wilcoxon の順位和検定を有意水準（両側）5%で行うとともに、群間差の 95%信頼区間を求める。スコアあるいはカテゴリカルなデータを評価する項目については、Fisher の正確検定を適用し、群間差の 95%信頼区間を求める。ただし、CGI については、群間比較は実施せず、各測定時点について記述統計量を用いて要約する。

また、探索的検討として、主要な被験者特性（性別、年齢など）及び投与開始前（ベースライン）の測定値を共変量とした調整解析（変化量に関する項目は ANCOVA モデル、割合はロジスティック回帰モデル）を用いて解析を行う。感度解析として PPS を対象に同様の解析を行う。

12.3.4. 薬物動態に関する評価項目

FAS のうち、筋生検が実施され血中薬物濃度が適切に測定された被験者を対象として、血中薬物濃度測定機関で測定された各採血時期の血中薬物濃度について、要約統計量を投与群別に算出し、平均値・標準偏差の推移をチャートして示す。

12.3.5. 臨床検査値の解析

血圧、脈拍数、体温、心電図検査、血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査について、検査値の推移を示す。

12.4. 中間解析

本治験では中間解析は行わない。

12.5. 解析計画の変更手順

解析担当者は、治験実施計画書の最終化後速やかに統計解析計画書を作成し、治験薬の割付を明らかにする前までに確定する。統計解析計画書には、本章に記述した統計解析の主要な特徴についてより詳細かつ具体的な規定を記述する。治験開始後に解析計画の変更あるいは追加が生じた場合、その変更あるいは追加の妥当性、及び試験の評価への影響を検討し、解析計画の変更あるいは追加に至った経緯を総括報告書に記載する。

13. 治験実施計画書から逸脱もしくは治験実施計画書の改訂、治験全体の中断・中止

13.1. 治験実施計画書の遵守

本治験は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等、医療上やむを得ない場合を除き、本実施計画書を遵守して実施する。

13.2. 治験実施計画書からの逸脱

治験責任医師及び治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した場合は理由のいかんによらずすべてこれを記録する。治験責任医師及び治験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避する等医療上やむを得ない事情があれば、治験実施計画書からの逸脱を行うことができる。その際治験責任医師は、内容及び理由を、可能な限り早急に実施医療機関の長に報告する。

13.3. 治験実施計画書の改訂

治験責任医師は治験実施計画書を改訂する場合、「治験実施計画書の作成に関する手順書」に従って改訂を行い、実施医療機関の長の承認を得る。実施医療機関の長より審議の依頼を受けた治験審査委員会は、倫理的、科学的及び医学的妥当性について十分検討する。

13.4. 治験全体の中止基準及び手順

13.4.1. 治験全体の中止基準

治験責任医師が、投与開始後に以下の 1) から 5) のいずれかに該当して投与を中止する場合は、その時点で臨床検査、バイタルサイン及び診察を実施して安全性の評価を行う。

- 1) 効果安全性評価委員会から治験の中止の勧告が出された場合
- 2) 実施医療機関の長が治験審査委員会の答申を受け、治験を継続すべきでないと決定し、治験責任医師に通知した場合
- 3) 新たな被験者の安全性もしくは本治験の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な情報を入手した場合
- 4) 実施医療機関が、GCP 省令もしくは治験実施計画書に違反することにより適正な治験の実施に支障を及ぼしたと認める場合
- 5) その他の理由により治験責任医師が、本治験を中断・中止すべきであると判断した場合

13.4.2. 治験全体の中断・中止手順

本治験実施計画書 13.4.1 により治験全体を中止の決定が出た場合、治験責任医師は速やかに実施医療機関の長に報告し、適切な処置および原因究明を行う。また、実施中の被験者の治験を可能な時点で中止し、新たな被験者のエントリーを中止する。治験薬を投与された被験者については、治験薬投与後の安全性を確認する。

14. 症例報告書

14.1. 症例報告書の様式

本治験では、データ収集のために電子データ収集（EDC）システムを使用する。本シス

テムは、治験実施医療機関に対し、電子症例報告書にデータを入力する機能、入力されたデータの点検機能、入力データに関する治験依頼者からの問い合わせに対応する機能及び電子署名機能を有する。

14.2. 症例報告書の作成

治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者は、同意取得後に登録番号を付与されたすべての被験者について、速やかにデータを入力することにより、電子症例報告書を作成する。電子署名した電子症例報告書を原本とする。

14.3. 症例報告書作成上の注意事項

- (1) システム管理担当者は、症例報告書への入力に先立ち、治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者にユーザーID及びパスワードを交付し、ユーザー管理を行う。
- (2) 交付されたユーザーID及びパスワードは、治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者の各々が管理し、共有しない。
- (3) データ入力は、入力権限を付与された治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者が行う。
- (4) 治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者は、電子データ収集（EDC）システム操作マニュアル及び入力規則に従って、症例データを入力する。
- (5) 治験責任医師は電子症例報告書の全項目について入力できる。治験分担医師は、電子署名以外の電子症例報告書の全項目について入力できる。治験協力者は、診療録、臨床検査成績等からの転記等、医学的判断を伴わない項目について、原資料から転記できる。
- (6) 治験薬投与に至らなかった症例（被験者登録されたが、何らかの理由で治験薬の投与開始前に治験を中止した被験者等）は、治験中止時点までの観察・検査・評価結果及び中止理由を入力した電子症例報告書を作成する。

14.4. 症例報告書の確認、電子署名及び提出

- (1) 症例報告書の確認
治験責任医師は、電子症例報告書が正確かつ完全に作成されていること、監査証跡や電子署名情報が参照できることを確認する。
- (2) 症例報告書への電子署名
治験責任医師は、電子データ収集（EDC）システム上で電子症例報告書に電子署名を行う。

15. 原データ及び症例報告書に直接記録され、かつ原データとすべき資料の特定

15.1. 原データ

原データとは、治験における臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録又はその保証付き複写に記録されているあらゆる情報で、治験の再現と評価に必要なものをいう。原データは、原資料（元の記録又はその保証付き複写）の中に含まれる。

15.2. 症例報告書に直接記録され、かつ原データとすべき資料

下記に示す項目は、電子症例報告書に直接入力し、その記載を原資料（原データ）とし

て取り扱うことを可とする。なお、診療録等に同様の記載がある場合は、その内容を原資料（原データ）とする。

- (1) 有効性及び安全性に関する評価（判定）結果
- (2) 有害事象評価（有害事象名、感染症の有無、発現日、重症度、重篤性及び重篤度分類、治験薬との因果関係、予測可能性、治験薬の処置、有害事象に対する処置、転帰、転帰日又は転帰確認日、コメント）
- (3) 個々の被験者の中止日、中止理由
- (4) 併用薬剤の使用目的、併用療法の実施目的
- (5) 薬物動態試験における採血日、服薬時刻、採血時刻
- (6) 治験責任（分担）医師コメント
- (7) 治験薬の服薬状況

16. 文書又は記録の保存とその保存先

自ら治験を実施する者は、下記の治験に関する記録（文書及びデータを含む）を治験実施施設において、保存しなければならない。

16.1. 保存すべき文書又は記録

- 1) 被験者の同意文書、治験実施計画書、承認書（指示決定通知書）総括報告書その他 GCP の規定により自ら治験を実施する者が作成された文書又はその写し
- 2) 症例報告書、症例番号対応表等の関連文書、検査データ、治験審査委員会意見書写し及びその他 GCP の規定により実施医療機関の長、治験責任医師又は治験分担医師から入手した記録、倫理審査委員会の承認書など治験に関する記録等の情報
- 3) モニタリング、監査その他の治験の実施の基準及び管理に係る業務の記録
- 4) 治験を行うことにより得られたデータ
- 5) 治験薬の製造及び品質に関する記録並びに管理（入手、保管及び処分）に関する記録

16.2. 保存期間

自ら治験を実施する者は、自ら治験を実施する者が保存すべき文書または記録を、次の

- 1)、2)、3)のうちいずれかの遅い日まで適切に保管され、その後適切に破棄される。
- 1) 当該治験薬に係る医薬品の製造販売承認日（開発の中止若しくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には開発中止が決定された若しくは申請書に添付されない旨の通知を受けた日から3年が経過した日）。
- 2) 治験の中止または終了から5年が経過した日。
- 3) 結果の最終公表後3年

17. 治験の品質管理及び品質保証

治験の品質管理及び品質保証は、別途定める「治験実施に関わる標準業務手順書」に従い行う。

17.1. 原資料の閲覧に関する事項

自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長は、モニタリング、監査並びに治験審査委

員会及び規制当局の調査時に原資料等のすべての治験関連記録を直接閲覧に応じるものとする。

17.1.1. モニタリング

自ら治験を実施する者は、本治験の実施、データの作成、文書化及び報告が治験実施計画書及びGCPを遵守して行われていることを確認するため、治験の進捗状況に応じたモニタリングを実施する。モニターは、別途定める「モニタリングに関する手順書」に従ってモニタリングを実施する。

17.1.2. データ管理

データマネジメント業務は、データセンターが作成する Project 対応データマネジメント標準業務手順書及びデータマネジメント計画書に従って実施する。

17.2. 品質保証

17.2.1. 監査

治験の品質保証のために、自ら治験を実施する者は、通常のモニタリング及び治験の品質管理業務とは独立分離して、本治験がGCP省令・治験実施計画書・標準業務手順書を遵守して行なわれているか否かに関する監査業務を監査担当者に実施させる。

監査担当者は治験実施医療機関及び開発業務受託機関において監査の実施に関する手順書に従い監査を実施する。

18. 効果安全性評価委員会

治験調整医師は、本治験の継続の可否、本治験実施計画書の改訂を含む治験方法の変更の可否を審議するために、効果安全性評価委員会を設置する。

効果安全性評価委員会は、「効果安全性評価委員会に関する手順書」に従って、治験実施者と独立して、予定された頻度ないし治験調整医師からの要請など必要時に、本治験のデータ及び遵法性を評価し、「効果安全性評価委員会からの報告/勧告書」を作成して治験調整医師に通知する。

本治験中に生じる重篤な有害事象については本治験実施計画書 10.6 項に従って評価する。治験中に入手した安全性の情報は、本治験実施計画書 10.8 項に従って取扱う。

19. 治験費用並びに健康被害の補償

19.1. 治験の資金源及び利益相反

本治験は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業の資金を用いて実施される。なお、治験薬はマイランより無償提供を受ける。マイラン関係者は本試験計画の立案、実施、データ管理、および統計解析には関与しない。また、この治験で用いる筋強直性ジストロフィー治療薬（治験薬 MYD-0124）の特許保有者が本治験に参画する。本治験の実施における利益相反の状況については、実施医療機関の規定に従い適切に管理する。

19.2. 治験に関する費用負担、被験者に対する負担軽減費の支払い

本治験に参加中は通常の治療にかかる医療費は保険外併用療養費の対象となるが、治験に関する検査（12誘導心電図、ホルター心電図、妊娠検査、胸部レントゲン等）の費用については、本治験の研究費負担とする。また、筋生検のための入院費についても研究者が負担をする（ただし差額ベッド代などは除く）。

なお、被験者への交通費等の負担軽減費（原則、治験実施計画書に規定されている来院1回につき7000円、筋生検入院の場合には入退院1回につき7000円）を支払う。

19.3. 健康被害に対する補償

本治験に起因して被験者が何らかの健康被害を受けた場合、治験責任医師及び実施医療機関は補償を適切に行う。また、あらかじめ、本治験に関連して被験者に生じた健康被害に対する補償措置として

保険への加入、有害事象等の治療に関する医療体制の提供、その他必要な措置を講じておく。

医師主導治験保険による補償の内容は、既知・未知の事象に関わらず、治験の遂行に起因して生じた被験者の健康被害に対する医療費（健康保険からの給付を除く被験者の自己負担額分）、医療手当及び補償金（死亡補償金、後遺障害補償金）の支払いとする。詳細な手順については、別途作成する「被験者の健康被害補償に関する手順書」に従う。

また、治験責任医師及び治験分担医師は、医療行為に起因する賠償責任に備えて医師賠償責任保険に加入する。

20. 成果の帰属及び治験結果の公表に関する取り決め

本治験の成果の帰属、ならびに、本治験の結果を医薬品製造販売承認申請等の目的で使用する権利については、必要に応じて協議し、別途定めることとする。なお、論文等への公表の際には治験責任医師の了解を事前に得る。公表に際して治験責任医師は、被験者の名前が直接公表されることがない等、被験者の個人情報の保護について十分に配慮する。

治験責任医師等は、本治験終了後、遅滞なくその結果を公表する。本治験で得られたすべてのデータは、研究組織及び治験組織に帰属する。

21. 治験実施期間

治験実施期間：2019年11月から2023年3月まで

22. 筋組織の医学研究使用について（大阪大学医学部附属病院の被験者に限る）

本治験において、大阪大学医学部附属病院の筋生検ありに割り付けられた被験者は、有効性評価（骨格筋でのスプライシング異常の改善度）のために治験薬投与前と投与開始後24週の2回、筋生検を行うが、被験者の同意が得られた場合は残余組織を保存し、本治験とは別に疾患に関わる検討などを目的として、別途、大阪大学医学部附属病院における研究倫理審査を受けて承認された計画に基づいた研究に使用する。

組織の採取は治験用に行い、残余組織を研究目的に使用するが、研究目的のためだけに組織を採取することはなく、研究目的のために多くの組織を採取することもない。また残余組織を研究目的に使用することについて、被験者が同意しない場合でも不利益を被ることはなく、個人情報も治験と同様、守秘義務の基に管理される。

23. 治験総括報告書の作成

治験責任医師及び治験調整医師は、治験の中止もしくは終了後速やかに総括報告書を作成する。

24. 治験実施体制

別紙1のとおり。

25. 参考文献

- 1) Nakamori M、 Takahashi MP. Myotonic dystrophy. In: Takeda S、 Miyagoe-Suzuki Y、 Mori-Yoshimura M、 editors. Translational research in muscular dystrophy. Tokyo: Springer Japan; 2016. p. 39-61.
- 2) Nakamori M、 Thornton C. Epigenetic changes and non-coding expanded repeats. Neurobiol Dis 2010; 39: 21-7.
- 3) Nakamori M、 Sobczak K、 Puwanant A、 et al. Splicing biomarkers of disease severity in myotonic dystrophy. Ann Neurol 2013; 74: 862-72.
- 4) Periodic Safety Update Report For Erythromycin (2017年8月30日作成)
- 5) Nakamori M、 Taylor K、 Mochizuki H、 et al. Oral administration of erythromycin decreases RNA toxicity in myotonic dystrophy. Ann Clin Transl Neurol 2016; 3: 42-54.
- 6) エリスロシン®ドライシロップ10%、エリスロシン®ドライシロップW 20%添付文書 (2018年6月改訂 (第20版))
- 7) 感染症学雑誌 (1992) 第66巻 第5号 ; 561~567
- 8) 日本小児科学会雑誌 100巻7号 1194~12001 (1996年)
- 9) エリスロシン®医薬品インタビューフォーム (2018年11月改訂 (第7版))
- 10) Seemungal et al., Am J Respir Crit Care Med, Vol 178. pp1139-1147, 2008
- 11) 東邦医会誌 (1991) 38 (2) : 211-220
- 12) 耳鼻臨床 84:4;489~498,1991
- 13) 耳鼻臨床 84:1;41~47,1991
- 14) 厚生省特定疾患 びまん性肺疾患研究調査班 平成2年度研究報告書 (平成3年4月)
- 15) 耳鼻臨床 85:8;1245~1252,1992
- 16) 呼吸 11 巻 6 号 ; 744~749 (1992)
- 17) 感染症学雑誌 (1992) 第 66 巻 第 10 号 ; 1390~1395
- 18) 耳鼻臨床 86:4;603~608,1993
- 19) 日本化学療法学会雑誌 VOL.46,NO.7,JULY1998
- 20) THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS Vol.54 suppl.A
- 21) THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS Vol.61 (2008) suppl.A;92~94
- 22) K.W.T. Tsang*,et al., Eur Respir J 1999; 13: 361-364
- 23) Takamura M.,et al.:Showa Univ J Med Sci 13(1),43~50,March 2001
- 24) D.J. Serisier.,et al.,:Respiratory Medicine (2011) 105, 946-949
- 25) David1. Serisier.,et al.,:JAMA, March 27, 2013-vol 309, No.12
- 26) K. Komiya et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 44 (2014) 131-135
- 27) Boris R. Haxel.,et al.,:Laryngoscope, 125:1048-1055, 2015

28) A. Rönnblom et al.,European Journal of Clinical Investigation (2002)32, 570-574