表 2.5.4-4　有効性の評価項目の定義（国内 763 試験）

評価項目	定義
日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）	ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを客観的かつ定量的に評価するために作成された臨床評価尺度（大橋靖雄，ほか，2001）。ALS 患者の四肢の運動機能，球機能，呼吸機能の障害を臨床的に評価できる。球機能（3 項目；合計 0～12 点），四肢の運動機能（6 項目；合計 0～24 点），呼吸機能（3 項目；合計 0～12 点）の合計 12 項目からなり，それぞれ 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価した。合計点数の範囲は 0～48 点。
イベント発生までの期間	非侵襲的呼吸補助装置の 22 時間以上の装着（終日装着）が開始された日，侵襲的呼吸補助装置の装着が開始された日又は死亡日までの期間。割付日を起点とした。
%FVC（治療期のみ）	FVC（努力性肺活量）は，最大量の吸気を行った後に強制的に呼出する空気の最大量。%FVC は，年齢や体重に基づいて算出した予想努力性肺活量に対する FVC の割合。測定位は，立位，座位のいずれでもよいが，可能な限り同一被験者に関して同一の測定位にて計測することとした。
血中ホモシステイン濃度（治療期のみ）	ホモシステインは多様な神経毒性機序が想定され ALS の病態への関与が示唆されている（Zoccolella S, et al., 2010）。メコバラミンの作用機序を検討するために血中ホモシステイン濃度を測定することとした。
MMT（治療期のみ）	「MMT 検査票」に基づき，MRC スコアを用いて頸部前屈，肩関節外転（左右），肘関節屈曲（左右），手関節背屈（左右），股関節屈曲（左右），足関節背屈（左右）の合計 11 筋の筋力をそれぞれ 0［筋の収縮なし］～5［正常］の 6 段階で評価した（Brinkmann JR, et al., 1997）。合計点数の範囲は 0～55 点。
握力（治療期のみ））	握力計を用い，原則として左右交互に 2 回ずつ測定して，左右の各最高値を評価に用いた。
Norris スケール（治療期のみ）	四肢症状尺度（21 項目），球症状尺度（13 項目）の合計 34 項目を 0（機能全廃）～3（正常）の 4 段階で評価した（小田英世，ほか，1996）。合計点数の範囲は 0～102 点。
ALSAQ-40（治療期のみ）	ALS の QOL 尺度である。「ALSAQ-40 アンケート用紙」に基づいて，被験者又は介護者が 40 項目についてそれぞれ 1～5 の 5 段階で回答した（山口拓洋，ほか，2004）。合計点数の範囲は 40～200 点［低い方が良好］。

（表 2.7.3-2 を引用）

メコバラミン製剤は原薬に起因する赤色を呈する。メコバラミン及びその代謝物は尿中に排泄されるため，メコバラミン製剤を投与された被験者では尿が赤色を呈することが予測された。そこで，国内 763 試験では，盲検性を確保するため，実施医療機関において有効性評価，ALSFRS-R 評価，安全性評価及び治験薬投与を原則として別々の担当者が実施することとした。

有効性評価者

有効性評価者は，副次的評価項目（イベント発生，%FVC，MMT，握力検査，Norris スケール，ALSAQ-40）の結果を評価するとともに，イベント発生日を確定した。

有効性評価者は，以下の全てを満たす者とした。

- 治験責任医師又は治験分担医師
- 神経内科医（神経内科医以外でも ALS 治療経験が豊富であれば所属診療科を問わない）
- 安全性評価者以外の医師
- 治験薬投与者以外の医師

ALSFRS-R 評価者

ALSFRS-R 評価者は，以下の全てを満たす者とし，主要評価項目の ALSFRS-R について評価した。

- 治験薬投与者以外の治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者の医師又は看護師。ただし，有効性評価者の医師が実施することも可能。
- 研修用資材を用いて事前に学習を行うこと。

2.5.4.1.1.3 国内 763 試験と国内 761 試験の試験デザインの比較

国内 763 試験は，国内 761 試験における ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月以下の患者における部分集団解析結果をもとに，その結果を再現することを企図してデザインした。国内 763 試験と国内 761 試験の主な試験デザインの異同について以下の表 2.5.4-5 に示す。

表 2.5.4-5　国内 763 試験及び国内 761 試験のデザインの比較

	国内 763 試験	国内 761 試験
対象患者	孤発性 ALS 又は家族性 ALS	孤発性 ALS 又は家族性 ALS
	Updated Awaji 診断基準で definite ALS，probable ALS 又は probable-laboratory supported ALS の患者	El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で clinically definite ALS，clinically probable ALS，clinically probable-laboratory-supported ALS の患者
	観察期間開始時において発症後 1 年以内の患者	観察期間開始時において発症後 3 年以内の患者
	ALS の重症度基準 1 度又は 2 度の患者	ALS の重症度基準 1 度又は 2 度の患者
	観察期間中（12 週間）に，ALSFRS-R の合計点数が 1-2 点低下した患者	観察期間中（12 週間）に，ALSFRS-R の合計点数が 1-3 点低下した患者
治験薬投与量・投与方法	メコバラミン 50 mg 又はプラセボを週 2 回筋肉内投与	メコバラミン 25 mg，50 mg 又はプラセボを週 2 回筋肉内投与
治療期間（治験薬投与期間）	治療期：16 週間 継続期：20[redacted] 年 [redacted] 月（予定）まで	182 週間
主要有効性評価項目	ベースライン［観察期 12 週終了時］から治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量	1. ベースライン［観察期 12 週終了時］から治療期 182 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量 2. ベースラインからイベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生までの期間
副次有効性評価項目	割付日からイベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生までの期間，%FVC の変化量，血中ホモシステイン濃度の変化量，MMT 合計点数の変化量，握力（左右それぞれ）の変化量，Norris スケール合計点数の変化量，ALSAQ-40 合計点数の変化量	%FVC の変化量，MMT 合計点数の変化量，握力（左右それぞれ）の変化量，Norris スケール合計点数の変化量，ALSAQ-40 合計点数の変化量

国内 761 試験，国内 763 試験とも孤発性 ALS 又は家族性 ALS 患者を対象とした。

国内 761 試験では診断基準に El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準を用い，clinically definite ALS，clinically probable ALS，clinically probable-laboratory-supported ALS の患者を対象とした。一方，国内 763 試験では Updated Awaji 診断基準で definite ALS，probable ALS 又は probable-

laboratory supported ALS の患者を対象とした。

El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は広く受け入れられていたが，診断感度の低さが問題となっていた（Costa J, et al., 2012; 野寺裕之，ほか，2007）。その原因として早期には広範な脱神経をきたす症例が少ないことが考えられ，また，ALS で早期にみられる線維束性収縮電位（fasciculation potential）を電気診断基準に含んでいないことが El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の欠点であるとも指摘されている。Updated Awaji 診断基準では，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準と同一の枠組み（definite, probable, probable-laboratory supported, possible）を維持し，電気生理学的診断基準のみ Awaji 電気診断基準に置き換えられた。Updated Awaji 基準を適応すると El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準を用いるより感度が高くなったデータが 8 論文中 7 本（87.5%）で認められ，Updated Awaji 診断基準の優位性を明らかにした。以上を踏まえ，国内 763 試験では病初期の患者を対象に含めるため，診断感度を高めた Updated Awaji 基準を採用した。

2.5.4.1.2 有効性の解析方法

国内 763 試験は，観察期終了時から 16 週までの ALSFRS-R 合計点数の変化量によるプラセボ群に対するメコバラミン 50 mg 群の有効性を検証する二重盲検比較試験である。

主要な解析対象集団は，最大の解析対象集団（FAS）とし，治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は，感度分析的な観点から FAS から得られた結果との整合性を確認するための副次的な解析対象集団と位置づけた。検定での有意水準は両側 5%とし，信頼区間の算出は全て両側 95%とした。

ALSFRS-R 合計点数の 4 週，8 週及び 16 週のベースラインからの変化量について，ベースライン値を共変量に，投与群，4 週，8 週及び 16 週の各時点，最小化因子（病型，ベースラインの ALS の重症度，初発から観察期開始までの期間，ベースラインの%FVC，エダラボン投与歴），時点と投与群の交互作用を母数効果，被験者を変量効果に含む，混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）をあてはめた。このモデルにより，治療期 16 週目の ALSFRS-R の合計点数の変化量のプラセボ群と 50 mg 群の差（メコバラミン 50 mg 群－プラセボ群）の調整平均（最小二乗平均［LS Mean］）の 95%信頼区間の下限が 0 を上回る場合を有意と判断した。

副次評価項目については，イベント発生までの期間に関して Kaplan-Meier 法により投与群ごとと全体で生存曲線を作成し，累積生存率とその 95%信頼区間を算出した。また，%FVC の変化量，MMT 合計点数の変化量，握力（左右それぞれ）の変化量，Norris スケール合計点数の変化量，ALSAQ-40 合計点数の変化量について，各時点での主要評価項目に準じた検定及び解析を実施した。血中ホモシステイン濃度については，ベースラインからの変化量を応答変数，ベースライン値を共変量，投与群，最小化因子（病型，ベースラインの ALS の重症度，初発から観察期開始までの期間，エダラボン投与歴）を母数効果に含む共分散分析により，主要評価項目に準じた解析を実施した。

継続投与期においては，観察期開始時から継続投与期終了までの ALSFRS-R について，各時点の測定値と観察期終了時からの変化量の要約統計量を全体及び投与群ごとに算出した。変化量については，符号付順位検定により検定を行った。また，イベント発生までの期間に関して Kaplan-Meier 法により投与群ごとと全体で生存曲線を作成し，25%分位点，中央値，75%分位点

とその95%信頼区間を算出した。プラセボ群は継続投与期の50 mg投与開始日を起点とした期間についても同様な集計を行った。

2.5.4.1.3 解析したデータセット（治療期）

解析対象集団の内訳を表 2.5.4-6 に示す。ランダム化され，治療期に登録された 130 例のうち，129 例（プラセボ群 64 例，50 mg 群 65 例）を FAS に採用した。FAS から除外された被験者はプラセボ群の 1 例（症例 ID：020-001）であり，除外理由は「投与開始後に不適格であると判明したにも関らず中止されなかったため」であった。

表 2.5.4-6　解析対象集団（国内 763 試験，治療期登録例）

解析対象集団		プラセボ群 (n=65)		50mg 群 (n=65)		合計 (n=130)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
最大の解析対象集団（FAS）	採用	64	(98.5)	65	(100.0)	129	(99.2)
	除外	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)

（表 2.7.6.8-5 を引用）

2.5.4.1.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

国内 763 試験の FAS の投与群合計における人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に示した。

FAS において，年齢は 61.0±11.7（平均値±標準偏差，以下同様）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 48.1%（62/129 例）であった（表 2.7.3-32）。

ALS の初発症状は，上肢型が 50.4%（65/129 例），下肢型が 20.2%（26/129 例），球型が 29.5%（38/129 例）であり，ALS 発症型は家族性 ALS が 0.8%（1/129 例），孤発性 ALS が 99.2%（128/129 例）であった。また，ALS 発症から観察期開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は，8.4 ヵ月（3.1～11.5）であった。エダラボン投与歴が有の被験者は 7.8%（10/129 例），リルゾールの併用が有の被験者は 89.9%（116/129 例）であった（表 2.7.3-35）。

ALSFRS-R 合計点数の中央値（最小値～最大値）は，観察期開始時 44 点（33～48），観察期終了時 43 点（31～47）であり，観察期間 ALSFRS-R 合計点数の変化は-2 点が 45.7%（59/129 例），–1 点が 54.3%（70/129 例）であった（表 2.7.3-38）。

%FVC の中央値（最小値～最大値）は，観察期開始時 96%（62.9～138.7），観察期終了時 92%（60.1～138.2）であり，観察期間%FVC 変化量の中央値（最小値～最大値）は–2.6%（–49.7～16）であった（表 2.7.3-41）。

観察期終了時の Updated Awaji 基準による診断は，definite が 30.2%（39/129 例），probable が 48.1%（62/129 例），probable-laboratory supported が 21.7%（28/129 例）であり，観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による診断は，臨床的に確実な ALS（clinically definite ALS）が 17.1%（22/129 例），臨床的に可能性大な ALS（clinically probable ALS）が 46.5%（60/129 例），臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられる ALS（clinically probable-laboratory-supported ALS）が 30.2%（39/129 例），臨床的に ALS の可能性あり（clinically possible ALS）が 6.2%（8/129 例）であった。観察期終了時の ALS の重症度基準は，1 度が 32.6%（42/129 例），2 度が 67.4%

（87/129 例）であった（表 2.7.3-44）。

観察期間にリルゾールを服用していた被験者は 89.9%（116/129）であった（表 2.7.3-47）。

人口統計学的及び他の基準値の特性について，投与群間の偏りは認められなかった。

2.5.4.1.5 国内 763 試験におけるメコバラミンの有効性評価

2.5.4.1.5.1 主要有効性評価項目 ALSFRS-R に対する有効性

メコバラミンの有効性を検証するため，プラセボ対照二重盲検比較試験（国内 763 試験）を実施した。主要有効性評価項目である ALSFRS-R 合計点数変化量及び LS Mean の推移をそれぞれ表 2.5.4-7，図 2.5.4-2 に示した。FAS でのベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量（LS Mean）において，プラセボ群–4.6，50 mg 群–2.7 であり，両群とも ALSFRS-R 合計点数の低下が認められたが，その程度はプラセボ群より 50 mg 群で小さかった。群間差（メコバラミン 50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）は 2.0（0.4，3.5；*P*=0.012）であり，50 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

ベースラインから治療期 4 週目までの変化量（LS Mean）はプラセボ群–1.2，50 mg 群–0.2 で，群間差は 1.0（0.3，1.6；*P*=0.003）であり，ベースラインから治療期 8 週目までの変化量の LS Mean はプラセボ群–2.3，50 mg 群–1.3 で，群間差は 1.0（0.0，2.0；*P*=0.042）であった。

治療期を通じ，ALSFRS-R 合計点数の変化量（LS Mean）は両群とも経時的に低下し，いずれの評価時期でも 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度は有意に小さかった。

表 2.5.4-7　ALSFRS-R 合計点数変化量－主解析及び副次解析（国内 763 試験，治療期，FAS）

ALSFRS-R 合計点数		変化量		群間差（50 mg 群－プラセボ群）
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	
治療期 4 週（副次解析）	例数	64	65	
	LS Mean	–1.2	–0.2	1.0
	標準誤差	0.3	0.4	0.3
	95%信頼区間	–1.9, –0.5	–0.9, 0.5	0.3, 1.6
	P 値	*P*<0.001	*P*=0.585	*P*=0.003
治療期 8 週（副次解析）	例数	64	64	
	LS Mean	–2.3	–1.3	1.0
	標準誤差	0.4	0.4	0.5
	95%信頼区間	–3.2, –1.5	–2.2, –0.5	0.0, 2.0
	P 値	*P*<0.001	*P*=0.003	*P*=0.042
治療期 16 週（主解析）	例数	63	63	
	LS Mean	–4.6	–2.7	2.0
	標準誤差	0.6	0.6	0.8
	95%信頼区間	–5.8, –3.4	–3.9, –1.5	0.4, 3.5
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.012

LS Mean：観察期終了時（ベースライン）からの変化量を応答変数，ベースライン値を共変量，最小化因子（病型，ベースラインの ALS の重症度，初発から観察期開始までの期間，ベースラインの%FVC，エダラボン投与歴），投与群，時点，時点と投与群の交互作用を母数効果，被験者を変量効果に含む混合効果モデルにより算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

（表 2.7.3-4 を引用）

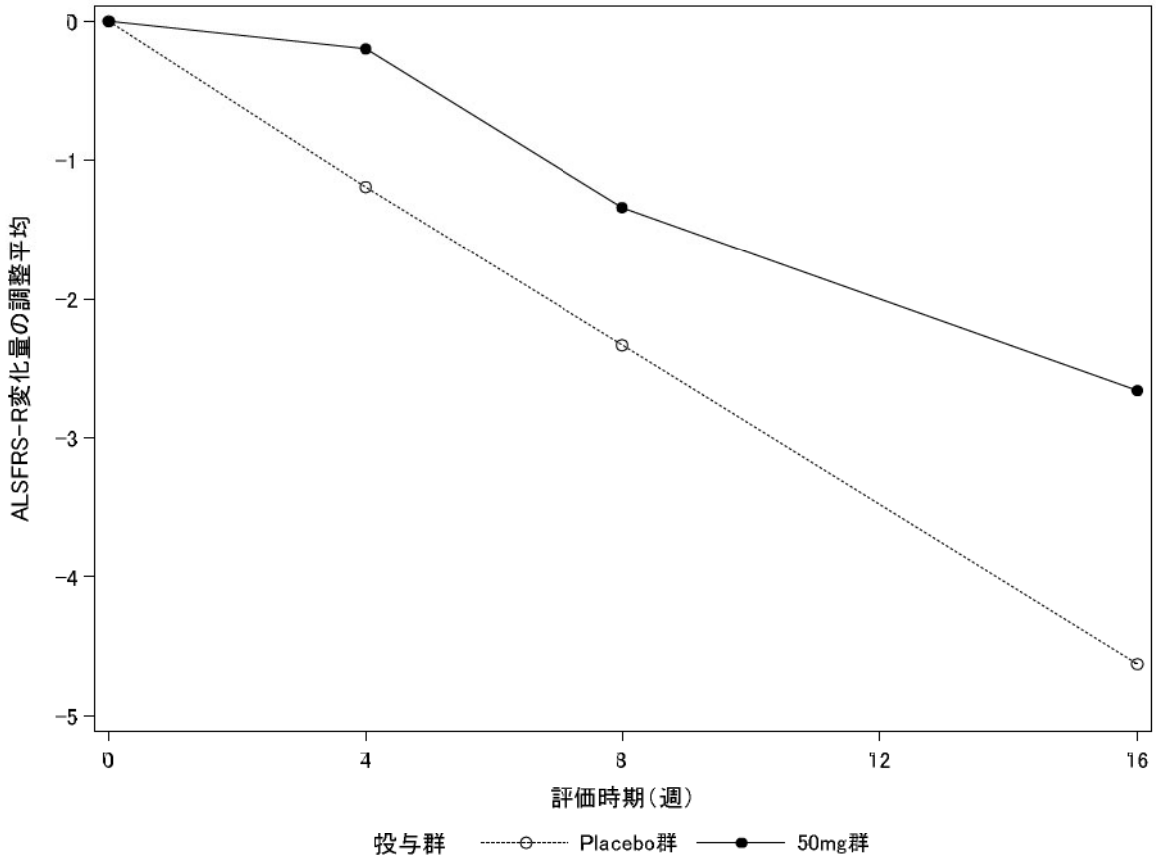


図 2.5.4-2　ALSFRS-R 合計点数変化量の LS Mean の推移－主・副次解析（国内 763 試験，治療期，FAS）

LS Mean（調整平均）：観察期終了時（ベースライン）からの変化量を応答変数，ベースライン値を共変量，最小化因子（病型，ベースラインの ALS の重症度，初発から観察期開始までの期間，ベースラインの%FVC，エダラボン投与歴），投与群，時点，時点と投与群の交互作用を母数効果，被験者を変量効果に含む混合効果モデルにより算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

（図 2.7.3-3 を引用）

国内 763 試験と，国内 763 に先んじて実施された国内 761 試験では異なる診断基準を用いたため，その有効性評価への影響を確認するため，観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による clinically definite ALS，clinically probable ALS，clinically probable-laboratory-supported ALS に該当する部分集団に絞った補足的解析を行い，主要評価項目に与える影響を検討した。FAS における ALSFRS-R 合計点数について，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による結果は，ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量において，LS Mean プラセボ群–4.8，50 mg 群–2.7 であり，群間差は 2.1（0.5，3.7；*P*=0.011）であり，Updated Awaji 基準による結果と同様であった。

全期間（治療期及び継続投与期（データカットオフ日［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）までの FAS における ALSFRS-R は，全期間を通じ，ALSFRS-R 合計点数，球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能の平均値が，経時的に低下した。

2.5.4.1.5.2 副次有効性評価項目イベント発生に対する有効性

治療期を通じ，50 mg 群，プラセボ群ともイベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）の発生は認められなかった。

全期間（治療期及び継続投与期）における累積イベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生率（95%信頼区間）発生率を表 2.5.4-8 及び図 2.5.4-3 に示した。累積イベント発生率（95%信頼区間）は，いずれの評価時期でも 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低かった。治験薬割付日からイベント発生までの期間の解析において，イベント発生率（100 人・年）（95%信頼区間）は，プラセボ群 24.4（15.8, 36.0），50 mg 群 16.3（10.0, 25.2）であり，50 mg 群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.66（0.37, 1.19）であった。

表 2.5.4-8　累積イベント発生率（Kaplan-Meier 法による推定）－投与群ごと（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］，FAS）

投与群	例数	イベント発生例数	イベント発生率 (100 人・年)	95%信頼区間
Placebo 群	64	25	24.4	15.8 - 36.0
50mg 群	65	20	16.3	10.0 - 25.2

投与群	分位点	95%信頼区間
Placebo 群	25	39.4 - 85.6
	50	85.6 -
	75	-
50mg 群	25	47.7 - 135.4
	50	129.0 -
	75	-

投与群	ハザード比	95%信頼区間	Logrank 検定
Placebo 群	1.00	-	0.1677
50mg 群	0.66	0.37 - 1.19	.

（添付資料 5.3.5.1.2 表 11.2.4-1 を引用）

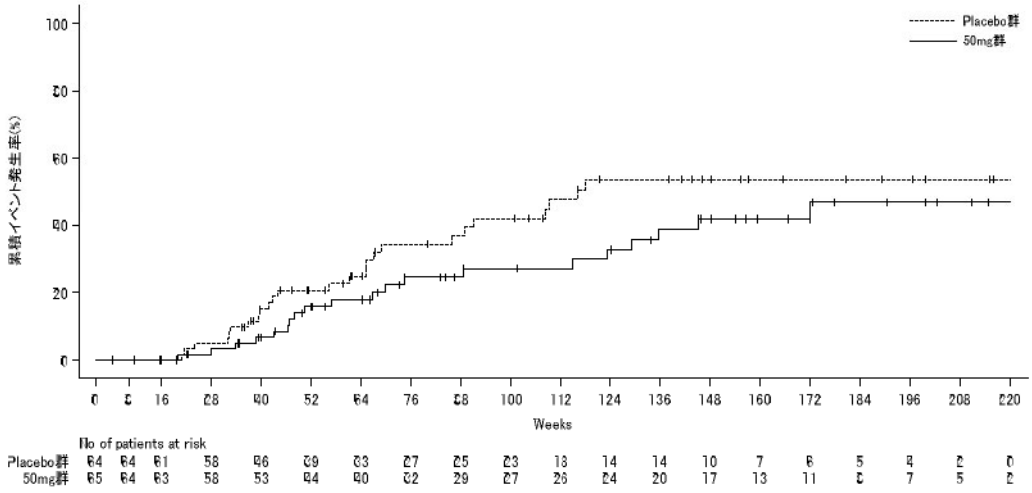


図 2.5.4-3　累積イベント発生率（Kaplan-Meier 法による推定）－投与群ごと（FAS）

（図 2.7.3-5 を引用）

2.5.4.1.5.3 その他の副次有効性評価項目に対する有効性

観察期終了時から治療期 16 週のその他の FAS における副次評価項目の変化量を表 2.5.4-9 に示した。

%FVC の変化量について，ベースラインから治療期 8 週目までの LS Mean はプラセボ群–3.7，50 mg 群–3.2 で，群間差（メコバラミン 50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間，*P* 値，以下同様）は 0.5（–2.2，3.2；*P*=0.736）であり，ベースラインから治療期 16 週目までの LS Mean はプラセボ群–9.4，50 mg 群–7.4 で，群間差は 2.0（–1.9，5.8；*P*=0.313）であった。治療期を通じ，いずれの評価時期でも両群とも経時的に%FVC の変化量の LS Mean が低下し，50 mg 群ではプラセボ群と比較して%FVC の低下の程度が小さかった。

血中ホモシステイン濃度の変化量について，ベースラインから治療期 16 週目までの LS Mean はプラセボ群 0.0，50 mg 群–1.7 で，群間差は–1.7（–2.2，–1.2；*P*<0.001）であり，プラセボ群では変化がなかったが，50 mg 群ではプラセボ群と比較して血中ホモシステイン濃度が有意に低下した。

MMT 合計点数の変化量について，ベースラインから治療期 8 週目までの LS Mean はプラセボ群-1.8，50 mg 群–1.5 で，群間差は 0.3（–0.8，1.3；*P*=0.583），ベースラインから治療期 16 週目までの LS Mean はプラセボ群–3.7，メコバラミン 50 mg 群–2.9 で，群間差は 0.8（–0.6，2.3；*P*=0.266）であった。治療期を通じ，いずれの評価時期でも両群とも経時的に MMT 合計点数の変化量の LS Mean が低下し，50 mg 群ではプラセボ群と比較して MMT 合計点数の低下の程度が小さかった。

握力の変化量について，ベースラインから治療期 8 週目までのプラセボ群，50 mg 群の LS Mean 及び群間差は，右が–0.7，–1.3 及び–0.6（–1.9，0.7；*P*=0.347），左が–0.8，–1.3 及び–0.5（–1.7，0.6；*P*=0.358），ベースラインから治療期 16 週目までのプラセボ群，50 mg 群の LS Mean 及び群間差は，右が–2.5，–2.7 及び–0.2（–1.6，1.3；*P*=0.834），左が–2.5，–2.1 及び 0.4（–0.9，

1.7；*P*=0.538）であった。両群とも経時的に握力の変化量の LS Mean が低下し，握力の低下の程度に明らかな群間差は認められなかった。

Norris スケール合計点数の変化量について，ベースラインから治療期 8 週目までの LS Mean はプラセボ群–5.2，50 mg 群–2.5 で，群間差は 2.7（0.3，5.0；*P*=0.025）であり，ベースラインから治療期 16 週目までの LS Mean はプラセボ群–9.9，50 mg 群–7.0 で，群間差は 2.9（–0.5，6.3；*P*=0.095）であった。治療期を通じ，いずれの評価時期でも両群とも経時的に Norris スケール合計点数の変化量の LS Mean が低下し，50 mg 群ではプラセボ群と比較して Norris スケール合計点数の低下の程度が小さかった。

ALSAQ-40 合計点数の変化量について，ベースラインから治療期 8 週目までの LS Mean はプラセボ群 7.2，50 mg 群 8.5 で，群間差は 1.3（–4.7，7.3；*P*=0.678），ベースラインから治療期 16 週目までの LS Mean はプラセボ群 18.2，50 mg 群 15.4 で，群間差は–2.8（–10.0，4.5；*P*=0.455）であった。治療期を通じ，いずれの評価時期でも両群とも経時的に ALSAQ-40 合計点数の変化量の LS Mean が増加し，増加の程度に明らかな群間差は認められなかった。また，いずれの ALSAQ-40 の下位項目の中央値についても，いずれの評価時期でも明らかな群間差は認められなかった。

表 2.5.4-9　観察期終了時から治療期 16 週の各副次評価項目の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

項目	プラセボ群		50 mg 群		群間差（50 mg 群－プラセボ群）
	例数	LS Mean（95%信頼区間）	例数	LS Mean（95%信頼区間）	
%FVC	62	–9.4 (–12.9，5.9)	63	–7.4 (–11.0，5–3.8)	2.0 (*P*=0.313)
血中ホモシステイン濃度	63	0.0 (–0.5，0.5)	63	–1.7 (–2.3，–1.1)	–1.7 (*P*<0.001)
MMT 合計点数	63	–3.7 (–5.0，–2.4)	63	–2.9 (–4.3，–1.5)	0.8 (*P*=0.266)
握力（右手）（kg）	62	–2.5 (–3.9，–1.1)	63	–2.7 (–4.1，–1.2)	–0.2 (*P*=0.834)
握力（左手）（kg）	62	–2.5 (–3.7，–1.2)	62	–2.1 (–3.4，–0.8)	0.4 (*P*=0.538)
Norris スケール合計点数	63	–9.9 (–12.9，–6.8)	63	–7.0 (–10.1，–3.8)	2.9 (*P*=0.095)
ALSAQ-40 合計点数	62	18.2 (11.2，25.1)	63	15.4 (8.1，22.7)	–2.8 (*P*=0.455)

LS Mean：観察期終了時（ベースライン）からの変化量を応答変数，ベースライン値を共変量，最小化因子（病型，ベースラインの ALS の重症度，初発から観察期開始までの期間，ベースラインの%FVC，エダラボン投与歴），投与群，時点，時点と投与群の交互作用を母数効果，被験者を変量効果に含む混合効果モデルにより算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

（表 2.7.3-7，表 2.7.3-8，表 2.7.3-9，表 2.7.3-10，表 2.7.3-11，表 2.7.3-12 を引用）

2.5.4.2 国内 761 試験，国内 762 試験の有効性概括

2.5.4.2.1 国内 761 試験，国内 762 試験デザイン

国内 763 試験は，先んじて実施された国内 761 試験において，ALS の進行が緩徐であったと予想される患者の集団（予後良好な患者集団）を除いた患者集団（予後不良な患者集団）である「発症から 12 ヵ月以下」の ALS 患者での開鍵後追加有効性解析結果を再現することを企図して計画，実施された。

国内 763 試験デザインの基となった国内 761 試験及びその継続投与試験である国内 762 試験の治験デザインを図 2.5.4-4 に示した。

国内 761 試験は，ALS 患者を対象とした多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間二重盲検比較試験である。12 週間の観察期（無投与）終了後，適格性が確認された被験者について，

動的割付けによりプラセボ群，25 mg 群，50 mg 群に割り付け，治療期登録例とした。なお，割付は最小化法の変法にて行い，被験者の登録順に，投与群の施設内のバランス及び全体のバランスを考慮した上で，病型（球発症型，上肢発症型，下肢発症型），リルゾール併用（なし，あり），ALSFRS-R の観察期終了時の合計点数（37 点以下，38～42 点，43 点以上）及び観察期 ALSFRAS-R 変化量（1 点，2 点，3 点）を割付調整因子として割り付け，その後 182 週間の治療期を実施した（ただし，イベントが発生した場合には，その時点で投与完了とした）。

国内 762 試験は，国内 761 試験を完了した ALS 患者（治療期完了例又はイベント発生による完了例）を対象とした多施設共同，オープン試験である。

なお，国内 762 試験において試験終了後，本治験に組み入れられた被験者 3 例（10041001，10041002 及び 10041003）について，実施医療機関から原資料を全て廃棄した（2020 年 8 月 31 日）旨の報告を受けた（2021 年 3 月 10 日）ため，当該 3 例を GCP 違反例と判断し，当該 3 例を除いた再解析を実施し，その結果に基づいて総括報告書（中間報告書-2）補遺（評価資料 5.3.5.2.2）を作成した。

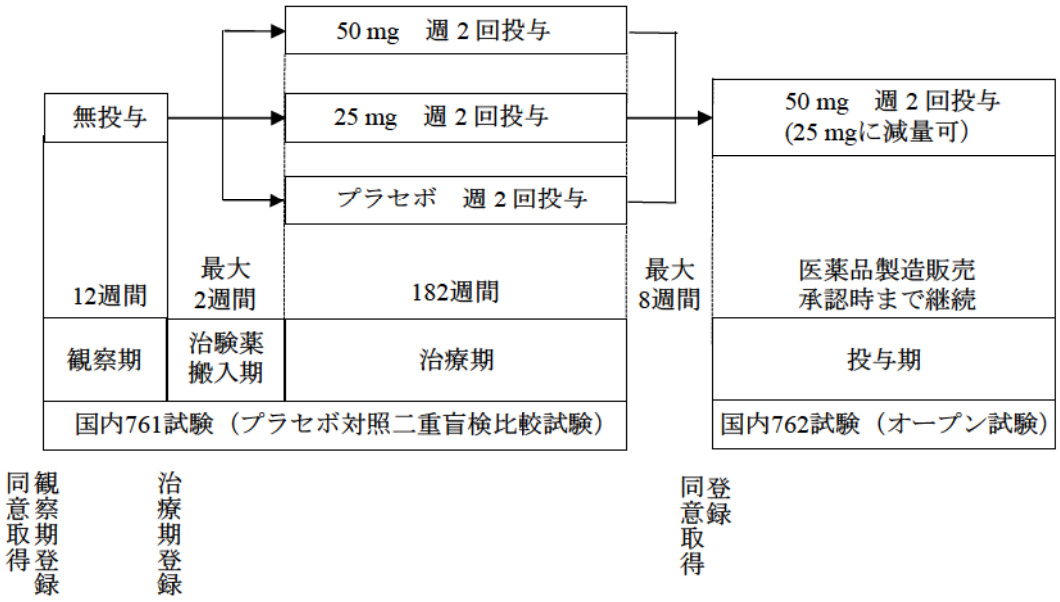


図 2.5.4-4　治験デザイン（国内 761 試験及び国内 762 試験）

（図 2.7.3-2 を引用）

2.5.4.2.1.1 被験者の選択

2.5.4.2.1.1.1 選択基準

国内 761 試験及び国内 762 試験の主な選択基準を表 2.5.4-10 に示した。

ALS 臨床試験ガイドラインにおいて，ALS の診断基準に世界神経学会による El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準を用いることが推奨されている。国内 761 試験では，この基準に基づいて clinically definite ALS，clinically probable ALS，clinically probable-laboratory-supported ALS と診断された患者を対象とした。また，重症度 1 度又は 2 度で外来通院が可能な発症後 3 年以内の，観

察期に ALSFRS-R 合計点数が 1～3 点低下の患者を対象とした。

国内 762 試験は，国内 761 試験の完了例を対象とした継続投与試験であり，登録時点において ALS の重症度は問わないこととした。

表 2.5.4-10　主な選択基準（国内 761 試験及び国内 762 試験）

項目	国内 761 試験 （プラセボ対照二重盲検比較試験）	国内 762 試験 （継続投与オープン試験）
年齢，性別	同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者（性別は問わない）。	国内 761 試験の完了例（中止例を除く）。 すなわち，国内 761 試験において治療期を完了した被験者，非侵襲的呼吸補助装置の終日装着又は侵襲的呼吸補助装置の装着に至った被験者。なお，国内 762 試験の登録時点では，ALS の重症度は問わないこととした。
Airlie House 診断基準	clinically definite ALS，clinically probable ALS，clinically probable-laboratory-supported ALS に該当する患者。	
ALS の重症度基準	重症度 1 度又は 2 度の患者。	
発症後の経過期間	観察期開始時において，発症後 3 年以内の患者。	
ALS の進行状況	観察期間中（12 週間）に，ALSFRS-R 合計点数が 1～3 点低下した患者。	
	外来通院が可能な患者。	

（表 2.7.3-29 を引用）

2.5.4.2.1.1.2 除外基準

国内 761 試験及び国内 762 試験の主な除外基準を表 2.5.4-11 に示した。

呼吸機能が低下している被験者を除外するため，気管切開を施行している患者，非侵襲的呼吸補助装置を装着したことのある患者及び%予想努力性肺活量（%FVC）が 60%以下の患者を除外した。また，多巣性運動性多発ニューロパチー及び亜急性連合性脊髄変性症の患者を除外するための基準を設けた。また，本治験の薬効評価に影響を与える可能性を考慮し，リルゾールの併用状況についても除外基準を設けた。

なお，国内 762 試験では，呼吸器関連の基準を設けず，リルゾールの併用状況についても問わないこととした。

表 2.5.4-11　主な除外基準（国内 761 試験及び国内 762 試験）

項目	国内 761 試験 （プラセボ対照二重盲検比較試験）	国内 762 試験 （継続投与オープン試験）
呼吸器関連事項	気管切開を施行している患者。	国内 761 試験において非侵襲的呼吸補助装置の終日装着又は侵襲的呼吸補助装置の装着に至った被験者も対象とした。また%FVC についての基準は設けなかった。
	非侵襲的呼吸補助装置を装着したことのある患者。	
	%FVC が 60%以下の患者。	

項目	国内 761 試験 （プラセボ対照二重盲検比較試験）	国内 762 試験 （継続投与オープン試験）
神経伝道，神経症状関連事項	神経伝導検査上，多重伝導障害が認められる患者。	国内 761 試験で規定した左記事項に関する基準は設けなかった。
	ビタミン B_{12} 欠乏に基づく神経症状を有する患者。	
リルゾール併用に関する事項	観察期開始時以降，リルゾールの服用を新たに開始した患者。また，リルゾールの投与量を減量又は中止した後，増量，あるいは再投与した患者。	リルゾール併用に関する基準は設けなかった。

（表 2.7.3-30 を引用）

2.5.4.2.1.2 有効性の評価項目

国内 761 試験における有効性の主要評価項目は，イベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生までの期間及び ALSFRS-R とした。また，副次的評価項目は，%FVC，MMT，握力検査，Norris スケール，ALSAQ-40 及び睡眠中 SpO_2 とした。

国内 762 試験における有効性評価項目は，生存期間，イベント発生までの期間，ALSFRS-R 及び%FVC とした。

2.5.4.2.1.3 有効性の解析方法

国内 761 試験は，2 つの主要評価項目による 3 群（プラセボ群，25 mg 群及び 50 mg 群）の二重盲検比較試験である。多重性を調整するために以下の 4 つの対比を設定し，並べ替えにより調整 *P* 値を算出した上で，これらの有意性によって検討及び解釈を行った。

4 つの対比及び検定手法

- 治療期登録からイベント発生までの期間（ログランクスコアを用いた検定）
  - ［プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群］＝［–1，0，1］（用量反応性：単調）
  - ［プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群］＝［–2，1，1］（用量反応性：飽和）
- 観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（Wilcoxon スコアを用いた検定）
  - ［プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群］＝［–1，0，1］（用量反応性：単調）
  - ［プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群］＝［–2，1，1］（用量反応性：飽和）

調整 *P* 値の算出方法

1) 4 つの対比における *P* 値（片側）を算出し，小さい順に並べる。
2) 乱数により並べ替えを発生させ，4 つの *P* 値の最小値，2 番目に小さい値，3 番目に小さい値，最大値の並べ替え分布を計算する。
3) 以上の経験分布から算出される各対比の *P* 値を調整 *P* 値とし，各 *P* 値の小さい順に調整 *P* 値が片側 2.5%を下回る対比までを検証できた対比と判断する。

国内 761 試験において，有効性に関する解析対象集団は FAS と PPS の 2 つとした。主要な解析対象集団は FAS とし，PPS は，感度解析的な観点から，FAS から得られた結果との整合性を確認するための，副次的な解析対象集団と位置づけた。なお，PPS は，FAS から「治験薬の累積施注率が 70%未満であった被験者」，「評価可能な主要評価項目の全データに関して治験薬投与 52 週後以降がなく，イベントを発現しなかった被験者」，「52 週未満にリルゾールの 1 日投与量を変更した被験者」，「投与開始時に併用禁止薬を使用した被験者」等を除いた集団とした。また，検定の有意水準は，有効性評価項目については片側 2.5%，その他を両側 5%とした。

国内 762 試験においては，カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに中止・完了した被験者及び投与継続例のうちカットオフ日までに 52 週時評価に至った被験者を対象とした。登録例 149 例のうち，未投与例 2 例を除く 147 例を有効性解析対象集団に採用した。なお，試験終了後，本治験に組み入れられ，原資料を全て廃棄した被験者 3 例（10041001，10041002 及び 10041003）を GCP 違反例と判断し，当該 3 例を除いた再解析を実施し，総括報告書（中間報告書-2）補遺（添付資料 5.3.5.2.2）を作成した。本項では，この補遺に基づく解析結果（有効性解析対象集団から GCP 違反例 3 例を除外した 144 例の結果）を示した。

2.5.4.2.1.4 国内 761 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性

国内 761 試験の FAS の投与群合計における人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に示した。また，投与群別の結果については 2.7.3.3.1.2.1 項の各表に示した。

性別の構成比は男性 60.3%（223/370 例），女性 39.7%（147/370 例）であった。また，年齢は 61.8±10.1（平均値±標準偏差，以下同様）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 45.1%（167/370 例）であった（表 2.7.3-33）。

ALS の発症型は孤発性 96.5%（357/370 例），家族性 3.5%（13/370 例）であった。また，ALS 発症から治療期開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は，18.0（5～38）ヵ月であった（表 2.7.3-36）。

ALSFRS-R の合計点数の中央値（最小値～最大値）は，観察期開始時 43.0（30～48）点，観察期終了時 40.0（28～47）点であり，観察期間の変化は–1 点 34.9%（129/370 例），–2 点 35.7%（132/370 例），–3 点 29.5%（109/370 例）であった（表 2.7.3-39）。

観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準に基づく分類は，clinically definite ALS 33.8%（125/370 例），clinically probable ALS 46.2%（171/370 例），clinically probable-laboratory-supported ALS 20.0%（74/370 例）であった。観察期終了時の ALS の重症度基準は，1 度 13.8%（51/370 例），2 度 86.2%（319/370 例）であった（表 2.7.3-45）。

観察期間にリルゾールを服用していた被験者は 89.7%（332/370 例）であった（表 2.7.3-48）。

2.5.4.2.1.5 国内 761 試験におけるメコバラミン長期投与の有効性

ALS は上位及び下位運動ニューロンの障害により進行性に骨格筋力が低下して種々の症状を呈し，呼吸機能を含む自発的な運動機能を完全に喪失するまで進展する原因不明の難治性神経変性疾患であり，ALS は通常，呼吸筋の麻痺による呼吸不全を主たる原因とし，人工呼吸器を装着しなければ発症後約 3～6 年以内に死に至る疾患である。国内 761 試験では試験実施中に年間イベント発生率（17.8%～19.2%）が計画時の想定年間イベント発生率（50%～55%）より低い

ことが確認され，投与期間を 130 週間［2.5 年］から 182 週間［3.5 年］に延長した。本治験では発症から 3 年以内の患者を登録したため，この変更により発症後 3.5～6.5 年までのイベント発生を確認することになった。一般的な ALS 患者の生存期間から考察すると，国内 761 試験は ALS 患者の全イベントに対するメコバラミンの長期有効性を確認する試験となった。

国内 761 試験の FAS において，ALSFRS-R 合計点数の変化量に対する Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定の *P* 値は *P*=0.087 であり，対応する調整 *P* 値は *P*=0.187 であった。また，治療期登録からイベント発生までの期間の解析において，プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は，25 mg 群 0.831（0.576，1.200），50 mg 群 0.924（0.646，1.322），メコバラミン群合計 0.877（0.642，1.196）であった。主要評価項目である ALSFRS-R 合計点数の変化量及びイベント発生までの期間のいずれについてもメコバラミン 25 mg，50 mg 群，並びにメコバラミン群合計において，プラセボ群に対する優越性は示されなかったものの，プラセボを上回る効果が認められ，メコバラミンの長期投与での有効性が示唆された（表 2.7.3-13）。

国内 761 試験のプラセボ群（FAS）の最終時（3.5 年時）のイベント発生率は 60.5%（年率 23.3%）であった。一方，「発症から 12 ヵ月以下」の集団では最終時のプラセボ群のイベント発生率は 75.6%，「発症から 12 ヵ月超」集団では 51.8%であった。ALSFRS-R 合計点数については，国内 761 試験のプラセボ群の観察期終了時から最終時の変化量（中央値）は，「発症から 12 ヵ月以下」の集団では–26.5，「発症から 12 ヵ月超」集団では–21.0 であり，「発症から 12 ヵ月超」集団では変化量が小さかった。

以上より，国内 761 試験の対象患者は，ALS の進行が緩徐であり，進行に対する薬剤の抑制効果を適切に評価することが難しい集団であったと考えられた。

表 2.5.4-12　プラセボ群のイベント発生率の観察期終了時から最終時の変化量（国内 761 試験）

集団	最終時のイベント発生率（95%信頼区間）	観察期終了時から最終時の ALSFRS-R の変化量の中央値（最小値～最大値）
FAS	60.5%（50.6%，70.5%）	–24.0（–42～1）
発症から 12 ヵ月以下 [a]	75.6%（61.1%，90.1%）	–26.5（–40～–3）
発症から 12 ヵ月超 [a]	51.8%（38.8%，64.7%）	–21.0（–42～1）

a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.3-13，表 2.7.3-14，表 2.7.3-22，表 2.7.3-23，添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.2.26 を引用）

開鍵前に作成した解析計画書に基づく部分集団解析の結果，「ALS 発症から治療期開始までの期間が 18 ヵ月未満」の部分集団で ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（単調）が認められ，イベント発生までの期間の延長にも用量反応性（単調）の傾向が認められた。この結果を受け，発症から早期に診断し，早期に治療介入することがメコバラミンの有効性の発現に重要である可能性があると考えた。また，ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月超の患者では 12 ヵ月以下の患者と比べてその後の生存期間が有意に長かったとする疫学研究（Traxinger K, et al., 2013; 桃井浩樹，ほか，2004）があり，発症から初回診察又は診断までの期間と ALS の予後との関係については，その期間が長い患者で予後が良好であると国内外で多数報告されている（表 2.5.4-13）。

国内 761 試験のプラセボ群（FAS）の最終時（3.5 年時）のイベント発生率は 60.5%（年率

23.3%），「発症から 12 ヵ月以下」の集団では 75.6%，「発症から 12 ヵ月超」集団では 51.8%であった。

先にも述べたように，ALS 患者は数が限られている上，ヘテロ性が高く，臨床試験において薬剤の有効性を確認するのが非常に難しい事が課題となっている。過去において，事後解析の結果，罹病期間が長い集団を除いたことにより有効性が捉えられやすくなったと考えられた臨床試験結果もある。上記のように文献報告から，発症から診断までの期間が長い患者では予後が良好，すなわち ALS の進行が緩徐であることが示唆され，国内 761 試験のプラセボ群における生存期間から，国内 761 試験では文献報告と同様の傾向が示されたと考えられた。文献報告結果を表 2.5.4-13 に示す。

表 2.5.4-13　発症から初回診察又は診断までの期間と ALS の予後との関係に関する文献報告

報告者（資料） 報告年	報告された内容
Wolf J, et al., 2014	ALS 患者 176 例 診断から 1 年以内の死亡率は 34.1%であった。また，発症から診断まで 6 ヵ月の患者 60 例中 27 例（45%）が診断後 1 年以内に死亡した。 多変量解析の結果から，発症から診断までが 6 ヵ月以内の集団と比べて，7～12 ヵ月の集団，13～24 ヵ月の集団，25 ヵ月以上の集団では，診断後 1 年以内の死亡率が低かった（オッズ比［95%信頼区間］7～12 ヵ月：0.42［0.15，1.17］，13～24 ヵ月：0.45［0.14，1.4］，25 ヵ月以上：0.050［0.005，0.48］）。
Traxinger K, et al., 2013	ALS 患者 728 例 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月超の集団では，12 ヵ月以下の集団と比べ初回診察からの生存期間が有意に長かった（*P*<0.001）。 発症から初回診察までの期間 12 ヵ月以下：初回診察からの生存期間の中央値 11.9 ヵ月（95%信頼区間：10.4，13.8） 発症から初回診察までの期間 12 ヵ月超：初回診察からの生存期間の中央値 16.7 ヵ月（95%信頼区間：14.8，18.7）
Mateen FJ, et al., 2010	ALS 患者 94 例 発症からの生存期間の平均値は 2.95 年（95%信頼区間：2.54，3.35）であった。 全体の 14%の患者が発症から 5 年以上生存し，これらの患者の平均生存期間は 7.04 年（95%信頼区間：6.14，7.94）であった。 ALS 発症から診断までの期間は，生存 5 年未満の ALS 患者では 0.94 年（95%信頼区間：0.75，1.13），生存 5 年以上の ALS 患者で 1.77 年（95%信頼区間：0.95，2.58）であり，生存 5 年以上の ALS 患者で長かった。
Kollewe K, et al., 2008	ALS 患者 479 例 発症から初回診察までの期間が短い集団（<245 日）では，長い集団（≥245 日）に比べ生存期間が有意に短かった（ハザード比［95%信頼区間］：2.1［1.5，2.9］，*P*<0.001）。 発症から初回診察までの期間が短い集団（<245 日）：初回診察からの生存期間の中央値 26 ヵ月（95%信頼区間：23，29） 発症から初回診察までの期間が長い集団（≥245 日）：初回診察からの生存期間の中央値 46 ヵ月（95%信頼区間：39，53）（245 日は発症から初回診察までの期間の中央値）
Zoccolella S, et al., 2008b	ALS 患者 128 例 発症から診断までの期間の中央値（最小値～最大値）： 生存期間が短い集団（下位 10%の集団：13 例）：6 ヵ月（1～8） 生存期間が長い集団（上位 10%の集団：13 例）：13 ヵ月（3～59） 平均的な集団（上記を除いた集団：102 例）：10 ヵ月（1～70.7） 多変量解析の結果，発症から診断までの期間が 9 ヵ月超の集団では，9 ヵ月以下の集団に比べ生存期間が長い集団に含まれる割合が有意に高かった（オッズ比［95%信頼区間］：7.9［1.3，47］，*P*=0.02）。

報告者（資料） 報告年	報告された内容
Czaplinski A, et al., 2006b	ALS 患者 1034 例 生存期間（中央値）は 3.45 年（95%信頼区間：3.27，3.74）であった。 発症から診断までの期間が 12 ヵ月超の集団では，12 ヵ月以下の集団に比して生存期間が有意に長かった（生存期間の中央値［95%信頼区間］：12 ヵ月以下 2.61 年［2.38，2.84］，12 ヵ月超 4.04 年［3.75，4.32］；$P<0.001$）。 多変量解析の結果，初発から診断までの期間が長いほど生存期間が有意に長かった（ハザード比［95%信頼区間］：0.97［0.96，0.98］，$P<0.001$）。
桃井浩樹，ほか，2004	ALS 患者 612 例 初発症状出現から医療機関受診までの期間が 1 年未満の被験者と比較して，1 年以上の被験者では有意に生存期間が長かった（ログランク検定；$P<0.0001$）。
リルテック錠 50 再審査報告書，2012	リルテック製造販売後調査（1999 年 3 月～2008 年 12 月）：解析対象 1513 例 罹病期間「1 年未満」，「1～2 年未満」，「2～5 年未満」及び「5 年以上」の症例のイベント非発生率は，それぞれ 48.7%，49.3%，54.9%及び 81.8%であり，罹病期間が長くなるに従ってイベント非発生率が高くなる傾向がみられた。

以上から，メコバラミンの有効性を評価する上で，ALS 発症から治験開始日（観察期開始時の診断日）まで 12 ヵ月以下の集団（以下，「発症から 12 ヵ月以下」）における有効性を評価することを検討した。本部分集団の結果は，国内 761 試験の開鍵後に追加した解析に基づくものである。

「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団では，イベント発生までの期間の延長に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれ $P=0.010$ 及び $P=0.011$；ログランクスコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 25 mg 群 0.640（0.377，1.085），50 mg 群 0.498（0.267，0.929），メコバラミン群合計 0.565（0.349，0.915）であった（表 2.7.3-22）。なお，「発症から 12 ヵ月超」の部分集団では，プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は，25 mg 群 0.973（0.583，1.623），50 mg 群 1.339（0.847，2.117）であった（表 2.7.3-23）。

「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団では，ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれ $P=0.003$ 及び $P=0.013$；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群–26.5（–40～–3），25 mg 群–26.5（–40～0），50 mg 群–22.0（–38～1）であった（表 2.7.3-22）。なお，「発症から 12 ヵ月超」の部分集団では，ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–21.0（–42～1），25 mg 群–16.5（–42～2），50 mg 群–20.0（–39～1）であった（表 2.7.3-23）。

以上より，国内 761 試験で追加解析した ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下の部分集団解析結果は，メコバラミンの長期投与時の有効性を示していると考えられた。

2.5.4.2.1.6 国内 762 試験，国内 761/762 試験の統合解析におけるメコバラミンの有効性

国内 762 試験の GCP 違反例を除いた有効性解析対象集団における Kaplan-Meier 法による生存率（95%信頼区間）は 28 週時 92.9%（88.6%，97.1%），52 週時 85.7%（79.7%，91.7%）であった。生存期間の 25%点には達しなかった（表 2.7.3-26）。また，762 試験登録前までにイベントが発生しなかった被験者を対象とした Kaplan-Meier 法による累積イベント発生率（95%信頼区間）は，28 週時 7.5%（1.7%，13.2%），52 週時 20.6%（11.2%，30.0%）で，イベント発生率 25%までの期間には達しなかった（表 2.7.3-27）。一方，ALSFRS-R 合計点数の投与前の中央値（最小値～最大値）は 13.0（0～48）であり，最終評価日（52 週）における投与前からの変化量の中央値は -1.0（-17～3）であった（表 2.7.3-28）。以上の結果から，ALS の進行に対するメコバラミンの抑制効果が維持されていることが示唆された。なお，GCP 違反例を除いたことによる有効性の解析結果への影響は軽微であった。

さらに，国内 761 試験の FAS の「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団を対象とし，治療期登録からイベント発生までの期間について継続投与試験の国内 762 試験（GCP 違反例を除く）と統合して解析した（国内 761/762 試験の統合解析）。なお当該統合解析は，国内 761 試験の各投与群に対し，イベント発生までの期間について国内 761 試験及び国内 762 試験通期（52 週まで：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）で Kaplan-Meier 法により投与群ごとの生存曲線を算出したものである。国内 761 試験で中止又はイベント発生により完了した被験者は統合解析でも同様に打ち切り又はイベントとして扱った。また，国内 761 試験の治療期（182 週）を完了した被験者のうち，国内 762 試験に移行した被験者は，国内 762 試験の 52 週までのイベント，中止，打ち切り日をもって国内 761 試験登録日からの期間を計算し，国内 762 試験に移行しなかった被験者は，投与後 182 週評価時の許容期間の下限である 180 週目（1261 日目）をもって打ち切りとした。

統合解析においても，国内 761 試験のみの解析結果（2.5.4.2.1.5 項）と同様，発症から 12 ヵ月以下」の部分集団において，イベント発生までの期間の延長に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれ P=0.006 及び P=0.009；ログランクスコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 25 mg 群 0.659（0.394，1.102），50 mg 群 0.471（0.253，0.875），国内 761/762 試験メコバラミン群合計 0.557（0.346，0.896）であり，各投与群におけるイベント発生までの期間の中央値（95%信頼区間）は，プラセボ群 570（465，720）日に対し，25 mg 群 1087（564，1544）日，50 mg 群 1197（609，–）日であった（表 2.7.3-78，図 2.7.3-28）。

以上のように，国内 762 試験の有効性解析結果，及び ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下の部分集団の国内 761/762 試験の統合解析結果は，いずれもメコバラミンの長期投与時の有効性を支持するものであった。

2.5.4.2.1.7 国内 761 試験における ALS 発症から 12 ヵ月超の患者に対するメコバラミンの有効性

Castrillo-Viguera 等は ALSFRS-R の臨床的に意味のある変化量について調査を実施し（Castrillo-Viguera C, et al., 2010），ALS 患者における機能障害の進行について，ALSFRS-R 合計点数の低下が 50%抑制された場合，調査に参加した医師の 93%が「臨床的に著しく意味のある効果（very meaningful）」であると回答したとする結果を得ている。本調査に基づいて，

国内 761 試験における「ALS 発症から 12 ヵ月超」プラセボ群被験者のベースラインからの ALSFRS-R 合計点数の変化量（LS Means）を「発症から 12 ヵ月超」ALS 患者での平均的な機能障害の進行と捉え，国内 761 試験において，「ALS 発症から 12 ヵ月超」50mg 群被験者で，ALSFRS-R 合計点数の低下が対応する時点のプラセボ群の平均変化量に対して 50%抑制された被験者（50% responder）について確認したところ，52 週で 22/61 例（36.1%），100 週で 12/44 例（27.3%），160 週で 8/21 例（38.1%），182 週で 7/20 例（35.0%）存在していることが確認された。一方，「ALS 発症から 12 ヵ月超」プラセボ群被験者のうち，平均的な進行と比べて ALSFRS-R 合計点数の低下が 50%以上抑制された被験者は 52 週で 20/59 例（33.9%），100 週で 8/43 例（18.6%），160 週で 4/25 例（16.0%），182 週で 4/22 例（18.2%）であり，50 mg 群の 50% responder の割合（50% responder rate）は，何れの評価時点においてもプラセボ群の 50% responder rate を上回った（表 2.7.3-58）。

以上の結果から，「ALS 発症から 12 ヵ月超」の患者においても，メコバラミン 50 mg 投与による有効性が期待できる患者が存在することが示唆された。

2.5.4.2.1.8 国内 762 試験における ALS 重症度別のメコバラミンの有効性

国内 762 試験において，ALS の重症度基準別部分集団における ALSFRS-R 合計点数の変化量の解析結果を表 2.5.4-14 に示した。国内 762 試験投与前の ALS 重症度基準が 3 度，4 度又は 5 度の被験者（123/144 例，85.4%）は，1 度又は 2 度の被験者（21/144 例，14.6%）と比較して生存曲線が下方に推移した（図 2.7.3-26）。また，ALS の重症度基準別部分集団の投与前から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量に両集団間に明確な差は認められなかった。国内 762 試験投与前の ALS 重症度基準が 1 度又は 2 度の被験者は，3 度，4 度又は 5 度の被験者と比較して例数が少なかったため，比較は困難であるが，メコバラミンの ALS における機能障害の進行抑制効果に ALS 重症度基準による差はないものと考えられた。

表 2.5.4-14　ALS の重症度基準別部分集団における投与前から最終時 ALSFRS-R 合計点数の変化量の解析結果（国内 762 試験）

部分集団		投与前から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量			
		例数	中央値	最小値	最大値
762 試験投与前の ALS の重症度基準	1 度，2 度	21	–2.0	–17	0
	3 度，4 度，5 度	123	–1.0	–17	3

（添付資料 5.3.5.2.3 表 24 を引用）

2.5.4.3 有効性の結論

ALS 患者に対するメコバラミンの有効性について主な結果をまとめた。

(1) 国内 763 試験における有効性の検証

ALS 患者を対象にプラセボ群とメコバラミン 50 mg 群を比較したメコバラミンの検証試験である国内 763 試験において，主要有効性評価項目である FAS でのベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量（LS Mean）において，プラセボ群–4.6，50 mg 群–2.7，群

間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）2.0（0.4，3.5；*P*=0.012）と，50 mg 群のプラセボに対する優越性が検証された。

さらに，ベースラインから治療期 4 週目，8 週目までの変化量（LS Mean）は各々プラセボ群–1.2，50 mg 群–0.2，群間差 1.0（0.3，1.6；*P*=0.003），プラセボ群–2.3，50 mg 群–1.3，群間差 1.0（0.0，2.0；*P*=0.042）と治療期を通じて 50 mg 群ではプラセボ群と比較して ALSFRS-R 合計点数の低下の程度が有意に小さかった。

副次評価項目については，50 mg 群ではプラセボ群と比較して%FVC，MMT 合計点数，Norris スケール合計点数の変化量において，有意差は認められなかったものの，低下の程度が小さかった。

(2) 国内 761 試験を中心としたメコバラミンの長期投与の有効性

ALS 患者を対象とした治療期 182 週間のプラセボ群，25 mg 群，50 mg 群の 3 群を比較した。

国内 761 試験の FAS では，主要評価項目の ALSFRS-R 合計点数の変化量及びイベント発生までの期間の解析において，メコバラミンのプラセボに対する優越性は示されなかったものの，最終時 ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制（Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定の *P* 値が最小（*P*=0.087），対応する調整 *P*=0.187）に加え，イベント発生までの期間の延長でもプラセボを上回る効果が認められた（プラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］メコバラミン群合計 0.877［0.642，1.196］）。

また，論文報告等に基づき，臨床試験において有効性を捉えるのにより適切と考えられた「発症から 12 ヵ月以下」の集団で有効性を評価した結果，イベント発生までの期間の延長に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれ *P*=0.010 及び *P*=0.011；ログランクスコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 25 mg 群 0.640（0.377，1.085），50 mg 群 0.498（0.267，0.929），メコバラミン群合計 0.565（0.349，0.915）であった。また，最終時における ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれ *P*=0.003 及び *P*=0.013；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。最終時 ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群–26.5（–40～–3），25 mg 群–26.5（–40～0），50 mg 群–22.0（–38～1）であった。

国内 762 試験における Kaplan-Meier 法による生存率並びに累積イベント発生率（95%信頼区間）は各々52 週時 85.7%（79.7%，91.7%），20.6%（11.2%，30.0%）で，生存期間，イベント発生率とも 25%までの期間には達しなかった。ALS の進行に対するメコバラミンの抑制効果が維持されていることが示唆された。

さらに，国内 761 試験並びに国内 761 試験の完了例を対象とした継続投与試験である国内 762 試験の「発症から 12 ヵ月以内」集団を対象とした統合解析においても，国内 761 試験のみの解析結果と同様，イベント発生までの期間の延長に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれ *P*=0.006 及び *P*=0.009；ログランクスコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。

治療期 182 週間の長期に渡る国内 761 試験，その部分集団解析結果，国内 761 試験とその継続試験である国内 762 試験との統合解析において，メコバラミンの長期投与での有効性を支持する

結果が認められた。

(3) メコバラミン投与対象にかかる国内 762 試験部分集団解析及び国内 761 試験探索的解析結果

国内 762 試験において，投与前から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量について，投与前の ALS 重症度基準 1，2 度及び 3，4，5 度の集団に対し，重症度基準別の後付け部分集団解析を実施した。ALS 重症度基準が 1 度又は 2 度の被験者（21/144 例，14.6%）は，3 度，4 度又は 5 度の被験者（123/144 例，85.4%）と比較して例数が少なかったため比較は困難であるものの，両群間に明確な差は認められず，メコバラミンの ALS における機能障害の進行抑制効果に，ALS 重症度基準による差はないものと考えられた

Castrillo-Viguera 等は ALSFRS-R の臨床的に意味のある変化量について調査を実施し（Castrillo-Viguera C, et al., 2010），ALS 患者における機能障害の進行について，調査に参加した医師の 93%が，ALSFRS-R 合計点数の低下を 50%抑制した場合，「臨床的に著しく意味のある効果（very clinically meaningful）」であると回答したとする結果を得ており，ALS 治療薬の臨床評価に用いられている。

本調査に基づき，国内 761 試験の「ALS 発症から 12 ヵ月超」のプラセボ群被験者の ALSFRS-R 合計点数のベースラインからの平均変化量を「発症から 12 ヵ月超」の ALS 患者での平均的な機能障害の進行と捉え，国内 761 試験で「ALS 発症から 12 ヵ月超」の 50 mg 群被験者での ALSFRS-R 合計点数の低下が対応する時点のプラセボ群の平均変化量に対して 50%抑制された被験者（50% responder）について確認したところ，投与から 1 年以上を経過した 52 週で 22/61 例（36.1%），100 週で 12/44 例（27.3%），160 週で 8/21 例（38.1%），182 週で 7/20 例（35.0%）存在していることが確認された。一方，「ALS 発症から 12 ヵ月超」プラセボ群被験者のうち，「発症から 12 ヵ月超」ALS 患者での平均的な機能障害の進行と比べて ALSFRS-R 合計点数の変化が 50%抑制された被験者は 52 週で 20/59 例（33.9%），100 週で 8/43 例（18.6%），160 週で 4/25 例（16.0%），182 週で 4/22（18.2%）であり，50 mg 群の 50% responder の割合（50% responder rate）は，何れの評価時点においてもプラセボ群の 50% responder rate を上回った。また，25 mg 群では，52 週時点を除く 3 時点でプラセボ群の 50% responder rate を上回った。

すなわち，国内 761 試験では ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月超の患者の全体集団として，プラセボ群とメコバラミン群との群間に有意な差は認められなかったが，症例個々でみると，ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月超の患者の中にはメコバラミン投与による効果を認める患者もいることが示された。

以上の結果から，メコバラミンは，ALS 患者の機能障害の進行に対し，投与早期から臨床的に意味のある抑制をもたらすことが検証された。さらに，ALS 患者に対するメコバラミン長期投与による有効性維持を示唆する結果が認められ，その適応は ALS 重症度基準や発症からの期間によって制限されるべきものでは無いと考えられた。

予後不良で治療薬の選択肢は限られ，かつその効果も限定的である ALS に対するメコバラミンによる治療の臨床的意義は非常に高いと考える。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示した。

メコバラミンの ALS に対する安全性は，国内 763 試験（医師主導のプラセボ対照二重盲検比較試験），国内 761 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）及び国内 762 試験（国内 761 試験の継続長期投与オープン試験）の結果に基づき評価した。国内 762 試験については，カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点での中止例，完了例及び投与継続例を対象に中止例及び完了例については，全データ，投与継続例については投与期間が 1 年以上の被験者の投与開始後 1 年（52 週評価時）までのデータを対象とした。国内 763 試験については，カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点での結果に基づき評価した。また，長期投与時の安全性を評価するため，国内 761 試験及び国内 762 試験におけるメコバラミン投与例を対象とした解析（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体）も実施した。安全性評価に用いた対象集団及び評価対象例数を表 2.5.5-2 に示した。

安全性の評価は，安全性解析対象集団（登録例のうち，同意未取得例，未投与例，主要な対象疾患に関する選択基準に合致しない被験者又は評価可能な安全性データが全くない被験者を除いた被験者集団）に基づき行った。なお，国内 762 試験では，試験終了後，本治験に組み入れられた被験者 3 例について，実施医療機関が原資料を全て廃棄した旨を治験依頼者が確認したため，当該 3 例を GCP 違反例と判断し，当該 3 例を除いた再解析を実施して，その結果に基づいて総括報告書（中間報告書-2）補遺及び総括報告書（最終報告書）補遺を作成した。本項では，これらの補遺に基づく解析結果を示した。（詳細は 2.7.4.1.1.1.1 項）。

国内 763 試験では，継続投与期に移行した被験者については，治験薬投与のトレーニングを受けた被験者又は家族による被験者宅での治験薬投与（家族による投与も含めて，「自己投与」と定義）も可能とした。

表 2.5.5-1　安全性を評価した臨床試験一覧

試験名	対象 （ALS の重症度）	試験デザイン	1 回投与量	投与方法 投与期間	安全性解析対象例数
国内 763 試験 （第 3 相）	ALS 患者 （1 度，2 度）	治療期： 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	プラセボ， 50 mg	週 2 回筋肉内投与 16 週間	129 例
		継続投与期： オープン	50 mg	20[redacted] 年 [redacted] 月まで	全期間（治療期及び継続投与期）の解析対象： 126 例
国内 761 試験 （第 2/3 相）	ALS 患者 （1 度，2 度）	二重盲検 並行群間 プラセボ対照	プラセボ，25， 50 mg	週 2 回筋肉内投与 182 週間	370 例

試験名	対象 （ALS の重症度）	試験デザイン	1 回投与量	投与方法 投与期間	安全性解析対象 例数
国内 762 試験 （第 3 相継続投与）	ALS 患者 （1 度～5 度）	オープン	50 mg（25 mg への減量可）	週 2 回筋肉内投与 医薬品製造販売承認時まで継続可能	144 例 [a]

a: 申請時には，カットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点での中止例，完了例，投与継続例及び未投与例のデータをまとめて総括報告書を作成した。中止例及び完了例については全データ，投与継続例については投与期間が 1 年以上の被験者の投与開始後 1 年（52 週評価時）までのデータを対象とした。

（表 2.7.4-1 を引用）

表 2.5.5-2　安全性評価に用いた対象集団及び評価対象例数

試験名又は対象集団	評価対象例数
国内 763 試験　治療期	129 例（プラセボ 64 例，50 mg 群 65 例）
国内 763 試験　全期間	126 例（メコバラミン投与例）
国内 761 試験	370 例（プラセボ群 123 例，25 mg 群 124 例，50 mg 群 123 例）
国内 762 試験	144 例
国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体	291 例

（表 2.7.4-2 を引用）

2.5.5.2 被験者背景

国内 763 試験，国内 761 試験，国内 762 試験及び国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体の被験者背景の概要を以下に記載した。なお，被験者背景の詳細は 2.7.4.1.3 項に記載した。

国内 763 試験，国内 761 試験，国内 762 試験，及び国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体のいずれも男性の割合が高く，全体の約 6 割を占めた。また，年齢の平均値は国内 763 試験では 61.0 歳，国内 761 試験全体で 61.8 歳，国内 762 試験で 62.1 歳，及び国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体では 61.5 歳であった。

ALS 発症から国内 763 試験の観察期開始までの期間の中央値は 8.4 ヵ月であり，国内 761 試験の治療期開始までの期間の中央値は 19.0 ヵ月であった。ALS 発症から国内 762 試験登録時までの期間の中央値は，56.0 ヵ月であった。

ALS の重症度基準は，国内 763 試験及び国内 761 試験では 1 度及び 2 度の被験者を対象としており，それぞれの試験において，各重症度の被験者の割合は 1 度が 32.6%及び 13.8%，2 度が 67.4%及び 86.2%であった（観察期終了時）。国内 762 試験では，1 度又は 2 度の被験者の割合が 14.6%，3 度以上の被験者の割合は 85.4%であった。国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体では，メコバラミン投与前の各 ALS 重症度基準の被験者の割合は 1 度 13.1%，2 度 73.5%，3 度以上 13.4%であった。

国内 763 試験及び国内 761 試験では，原則として試験期間中リルゾールの 1 日投与量を変更しないこととし，ほとんどの被験者でリルゾールが併用された。観察期にリルゾールを服用して