表 2.7.3-3　投与量及び投与方法（国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験）

項目	国内 763 試験 （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）	国内 762 試験 （継続投与オープン試験）
減量，増量の規定	減量及び増量は不可。	減量及び増量は不可。	治験責任医師等の判断で適宜 25 mg（1 回 1 バイアル）に減量可能。また，減量後，治験責任医師等の判断で適宜 50 mg への増量も可能。25 mg 又は 50 mg 以外の用量への変更は不可。
休薬の規定	治療期：直前の投与日から 14 日間まで可能。 継続投与期：直前の投与日から 28 日間まで可能。	直前の投与日から 28 日間まで可能。	直前の投与日から 28 日間まで可能。
投与期間	治療期：16 週間 継続投与期：被験者からの希望に応じて 20[redacted]年[redacted]月（予定）までの継続投与可能	182 週間（3 年 6 ヵ月間）。ただし，イベントが発生した場合には，その時点で投薬を完了した。	治験中止基準に該当する場合を除き，医薬品製造販売承認時まで投与を行うこととした。なお，効果安全性評価委員会の勧告に基づき国内 761 試験を中止する場合には，本試験も中止することとした。

2.7.3.1.4 個々の試験方法

2.7.3.1.4.1 国内 763 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験，医師主導治験）

ALS 患者を対象に，ALSFRS-R を指標として，高用量メコバラミン（50 mg）筋肉内投与のプラセボに対する優越性を検証し，併せて安全性を検討することを目的とし，多施設共同，無作為化，並行群間二重盲検比較試験を実施した。

対象は，20 歳以上で発症後 1 年以内の孤発性 ALS 患者又は家族性 ALS 患者（重症度 1 度又は 2 度）とし，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%FVC が 60%以下の患者は対象から除外した。12 週間の観察期を経て適格性が確認された患者に対し，治療期にて本薬 50 mg 又はプラセボを週 2 回，16 週間筋肉内投与した。なお，被験者からの希望に応じて，継続投与期にて 20[redacted] 年[redacted] 月（予定）まで投与可能とした。

有効性の主要評価項目は「ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量」とした。また，有効性の副次評価項目は，割付け日からイベント（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，血中ホモシステイン濃度，MMT，握力検査，Norris スケール，ALSAQ-40 とした。

有効性に関する解析対象集団は FAS と PPS の 2 つとした。ただし，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「評価可能な主要評価項目の構成項目（ALSFRS-R）に関して治療期 8 週目以降の全データがない被験者」，「有効性評価に影響を及ぼす除外基準に抵触した被験者」，「治験薬の累積施注率が 70%未満であった被験者」，「中止例のうち治験参加期間が 8 週間未満である被験者」を除いた集団とした。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。

治療期の主要評価項目（ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量）について，プラセボに対する優越性を検証することを目的に以下の解析を実施した。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（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（主解析）。治療期 4 週目及び 8 週目における ALSFRS-R の変化量についてもこのモデルにより群間比較した。

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。各時点での%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，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。

継続投与期については，観察期開始時から継続投与期終了（投与継続の場合はカットオフ）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，符号付順位検定を行った。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%点，中央値，75%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本薬 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。

国内 763 試験では，これまでにデータカットオフを 2 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月

[redacted]日）実施し，有効性等の解析が行われた。臨床的有効性の項では，このうち 2 回目の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフのデータに基づく解析結果（総括報告書［分冊 B，添付資料 5.3.5.1.2］に添付）を示した。なお，治療期の有効性の解析結果は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフのデータ（総括報告書［分冊 A，添付資料 5.3.5.1.3］に添付）に基づく解析結果と同一である。

2.7.3.1.4.2 国内 761 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）

ALS 患者を対象に本薬のイベント発生までの期間及び ALSFRS-R について用量反応性を検討し，プラセボに対する優越性を検証するとともに，本治験薬の安全性について検討することを目的とし，多施設共同，無作為化，並行群間二重盲検比較試験を実施した。

対象は，20 歳以上で発症後 3 年以内の孤発性 ALS 患者又は家族性 ALS 患者（重症度 1 度又は 2 度）とし，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%FVC が 60%以下の患者は対象から除外した。12 週間の観察期を経て適格性が確認された患者に対し，本薬 25 mg，50 mg 又はプラセボを週 2 回，182 週間筋肉内投与した。

有効性の主要評価項目に対する主解析として，「治療期登録からイベント発生までの期間」及び「観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量」の 2 項目に対してそれぞれ［プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群］=［–1，0，1］（用量反応性：単調）及び［–2，1，1］（用量反応性：飽和）の 2 つの対比を設定し，合計 4 つの対比について多重性を調整するために並べ替えにより調整 P 値を算出した上で，その有意性によって検討及び解釈を行った。

有効性の副次評価項目は，%FVC，MMT，握力検査，Norris スケール，ALSAQ-40，睡眠中 SpO_2 とした。

有効性に関する解析対象集団は FAS と PPS の 2 つとした。ただし，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，イベントが発生しなかった被験者」，「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，群間の均一性を判定するための基準としては両側 15%，有効性評価項目の有意性判定基準としては片側 2.5%，その他を両側 5%とした。なお，イベントが認められた被験者の影響も含めて評価するため，イベントが発生した被験者のイベント発生後の有効性評価項目（ALSFRS-R，%FVC，MMT，握力検査，Norris スケール及び ALSAQ-40）については，Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて，治験薬投与後に最後に測定されたデータを以降の欠測となる全ての評価時期に補完することとした。

本治験では効果安全性評価委員会により非盲検下で 2 回の中間解析が実施された。第 1 回目の中間解析として，治療期登録開始後 1 年目に安全性を検討することとした。また，第 2 回目の中間解析として，80 イベント発生した時点で，安全性及び有効性について検討することとした。ただし，20[redacted]年[redacted]月までに 80 イベントが発生しない場合は，20[redacted]年[redacted]月末までのデータに基づき，第 2 回目の中間解析を実施することとした。

2.7.3.1.4.3 国内 762 試験（継続投与オープン試験）

国内 761 試験の完了例（イベント発生による完了例及び治療期完了例）を対象とし，本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討するためにオープン試験を実施した。本薬 50 mg を週 2 回筋肉内投与（ただし 25 mg への減量も可能）することとし，治験中止基準に該当する場合を除き，医薬品製造販売承認時まで投与を行うこととした。

有効性の評価項目は，生存期間，イベント発生までの期間（本治験開始時にこれらのイベントが発生していない被験者のみ），ALSFRS-R 及び%FVC とした。

有効性評価における解析対象集団は，有効性解析対象集団とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本薬の有効性を評価した臨床試験の主要な結果を下記に要約した。各試験の詳細な結果については，2.7.6 項「個々の試験のまとめ」に記載した。

2.7.3.2.1 国内 763 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験，医師主導治験）

国内 763 試験では，無作為化され，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 採用例とした。FAS から除外された被験者はプラセボ群の 1 例（症例 ID：[redacted]）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。

有効性の主要な解析対象集団は FAS であり，本項の有効性の結果は全て FAS の結果を記載した。

2.7.3.2.1.1 ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量（主要評価項目－主解析及び副次解析）

FAS における ALSFRS-R 合計点数［12 項目につき，全て 0（機能全廃）～4（正常）の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点］について，変化量の要約統計量を表 2.7.3-4 に，変化量の LS Mean の推移を図 2.7.3-3 に示した。

主解析である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）はプラセボ群–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（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 群のプラセボに対する優越性が検証された。

また，副次解析である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），ベースラインから治療期 8 週目までの変化量（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。

治療期を通じて ALSFRS-R 合計点数の変化量の LS Mean は両群とも経時的に低下したが，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が有意に小さかった。

表 2.7.3-4　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
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	(50 mg 群－プラセボ群)
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 2.7.6.8-10 を引用）

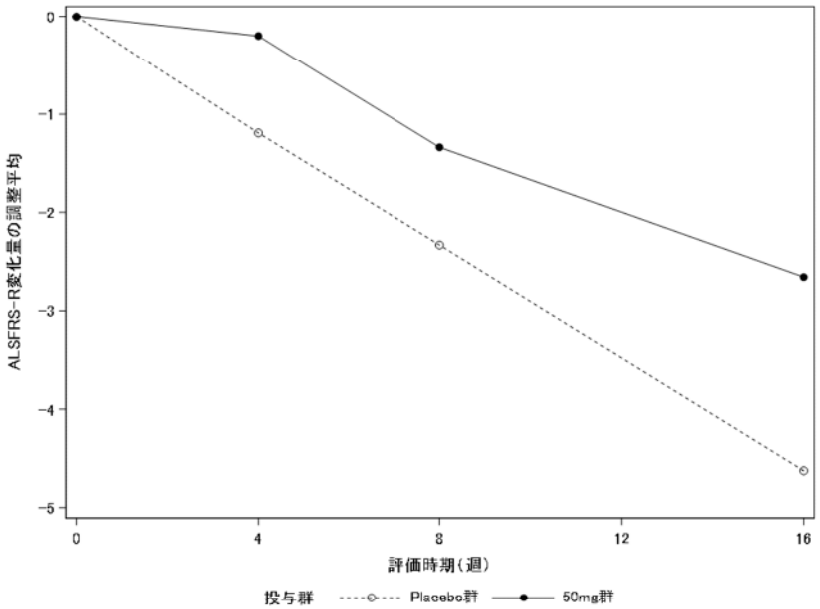


図 2.7.3-3　ALSFRS-R 合計点数変化量の LS Mean の推移－副次解析（国内 763 試験，治療期，FAS）

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 2.7.6.8-1 を引用）

2.7.3.2.1.2 ALSFRS-R 合計点数の要約統計量（主要評価項目－副次解析）

FAS における ALSFRS-R 合計点数について，要約統計量を表 2.7.3-5 に，平均値の推移を図 2.7.3-4 に示した。

治療期を通じ，ALSFRS-R 合計点数の平均値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小さかった。

表 2.7.3-5　ALSFRS-R 合計点数の要約統計量－副次解析（国内 763 試験，治療期，FAS）

ALSFRS-R 合計点数		測定値		変化量		Wilcoxon 順位和検定
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	
観察期開始時	例数	64	65			
	平均値±標準偏差	43.8±2.6	43.9±2.5			
	中央値	44.0	44.0			
	最小値，最大値	33.0, 48.0	38.0, 48.0			
観察期終了時	例数	64	65			
	平均値±標準偏差	42.3±2.7	42.4±2.6			
	中央値	43.0	43.0			
	最小値，最大値	31.0, 46.0	36.0, 47.0			
治療期 4 週	例数	64	65	64	65	*P*=0.019
	平均値±標準偏差	40.9±3.5	42.0±3.0	−1.4±2.4	−0.4±1.0	
	中央値	42.0	42.0	−1.0	0.0	
	最小値，最大値	32.0, 46.0	33.0, 47.0	−10.0, 2.0	−5.0, 3.0	
治療期 8 週	例数	64	64	64	64	*P*=0.224
	平均値±標準偏差	39.8±4.3	40.8±3.6	−2.5±3.3	−1.6±2.0	
	中央値	41.0	42.0	−1.0	−1.0	
	最小値，最大値	27.0, 46.0	32.0, 47.0	−14.0, 1.0	−7.0, 2.0	
治療期 16 週	例数	63	63	63	63	*P*=0.100
	平均値±標準偏差	37.5±5.9	39.3±4.5	−4.8±5.3	−2.9±3.2	
	中央値	39.0	40.0	−3.0	−2.0	
	最小値，最大値	19.0, 46.0	29.0, 47.0	−24.0, 2.0	−13.0, 3.0	

（表 2.7.6.8-11 を引用）

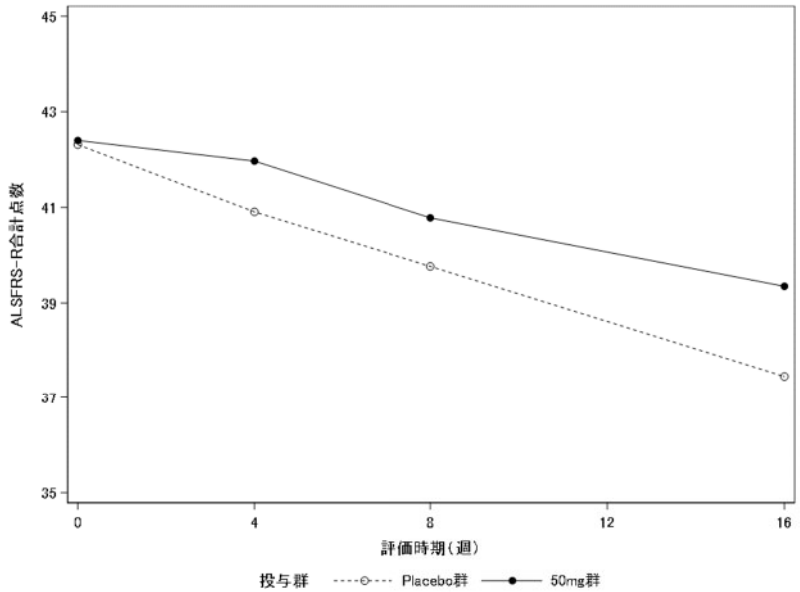


図 2.7.3-4　ALSFRS-R 合計点数の平均値の推移（国内 763 試験，治療期，FAS）

（図 2.7.6.8-2 を引用）

2.7.3.2.1.3 ALSFRS-R 合計点数の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の該当例を対象とした部分集団の要約統計量（主要評価項目－補足的解析）

本治験の ALS 診断基準（updated Awaji 基準）は，国内 761 試験の診断基準（El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準）とは異なるものを用いている。診断基準の違いによる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 診断基準による臨床的に確実な ALS（clinically definite ALS），臨床的に可能性大な ALS（clinically probable ALS），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）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 の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準に基づく部分集団における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）は，プラセボ群 60 例で–4.8，50 mg 群 61 例で–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 群で小さく，群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値）は 2.1（0.5, 3.7；*P*=0.011）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.1.5.2）。

2.7.3.2.1.4 ALSFRS-R 球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能の要約統計量（主要評価項目－補足的解析）

ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 項目別点数の変化量の平均値は，球機能でプラセボ群–0.8，50 mg 群–0.8，四肢の運動機能でプラセボ群–3.5，50 mg 群–2.0，呼吸機能でプラセボ群–0.5，50 mg 群–0.1 であった。四肢の運動機能はプラセボ群で大きく低下し，50 mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度が小さかった（Wilcoxon 順位和検定，*P*=0.047）が，その他の項目では両群で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.1.7.1［球機能］，表 14.2.1.7.2［四肢の運動機能］及び表 14.2.1.7.3［呼吸機能］）。

2.7.3.2.1.5 ALSFRS-R 合計点数の推移（主要評価項目－全期間［治療期及び継続投与期］）

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は，一部の項目での継続投与期 72 週から 120 週にかけてのわずかな上昇を除き，概ね経時的に低下した（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.1.8.1［ALSFRS-R 合計点数］，表 14.2.1.8.2［球機能］，表 14.2.1.8.3［四肢の運動機能］及び表 14.2.1.8.4［呼吸機能］）。

2.7.3.2.1.6 イベント発生までの期間（副次評価項目－治療期並びに全期間［治療期及び継続投与期］）

治療期を通じて，両群ともイベント（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。

FAS の全期間（治療期及び継続投与期）における投与群ごとの累積イベント（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）発生率を表 2.7.3-6 に，その推移を図 2.7.3-5 に示した。

全期間（治療期及び継続投与期）における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く，40 週目でプラセボ群 15.1%（8.2%, 27.1%），50 mg 群 6.7%（2.6%, 16.8%），76 週目でプラセボ群 34.4%（23.0%, 49.3%），50 mg 群 24.6%（15.0%, 38.8%），112 週目でプラセボ群 47.8%（34.2%, 63.5%），50 mg 群 27.2%（16.9%, 41.9%），148 週目でプラセボ群 53.7%（39.4%, 69.4%），50 mg 群 41.8%（28.4%, 58.4%），172 週～208 週目でプラセボ群 53.7%（39.4%, 69.4%），50 mg 群 47.1%（31.9%, 65.2%）であった。

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（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.2.3）。また，実薬投与開始日を起点とした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 29.8（19.3，44.0），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 0.56（0.31，1.01）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.2.5）。

表 2.7.3-6　累積イベント発生率（Kaplan-Meier 法による推定）（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）

評価時期	累積イベント発生率(%)　(95%信頼区間)	
	プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)
0 週	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
8 週	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
16 週	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
28 週	4.9 (1.6, 14.5)	3.3 (0.8, 12.5)
40 週	15.1 (8.2, 27.1)	6.7 (2.6, 16.8)
52 週	20.7 (12.3, 33.6)	15.8 (8.6, 28.3)
64 週	24.9 (15.5, 38.6)	17.9 (10.0, 30.8)
76 週	34.4 (23.0, 49.3)	24.6 (15.0, 38.8)
88 週	36.9 (25.0, 52.1)	24.6 (15.0, 38.8)
100 週	42.0 (29.3, 57.4)	27.2 (16.9, 41.9)
112 週	47.8 (34.2, 63.5)	27.2 (16.9, 41.9)
124 週	53.7 (39.4, 69.4)	32.8 (21.2, 48.5)
136 週	53.7 (39.4, 69.4)	38.7 (25.9, 55.1)
148 週	53.7 (39.4, 69.4)	41.8 (28.4, 58.4)
160 週	53.7 (39.4, 69.4)	41.8 (28.4, 58.4)
172 週	53.7 (39.4, 69.4)	47.1 (31.9, 65.2)
184 週	53.7 (39.4, 69.4)	47.1 (31.9, 65.2)
196 週	53.7 (39.4, 69.4)	47.1 (31.9, 65.2)
208 週	53.7 (39.4, 69.4)	47.1 (31.9, 65.2)

（表 2.7.6.8-12 を引用）

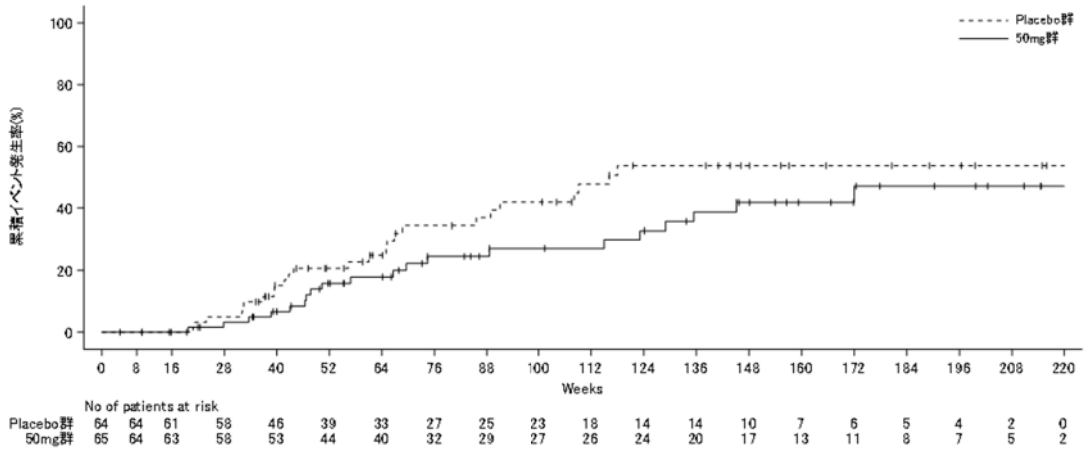


図 2.7.3-5　累積イベント発生率（Kaplan-Meier 法による推定）の推移（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］，FAS）

（図 2.7.6.8-3 を引用）

2.7.3.2.1.7 %FVC（副次評価項目－治療期）

FAS における%FVC について，変化量の要約統計量を表 2.7.3-7 に，変化量の LS Mean の推移

を図 2.7.3-6 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（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。

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 が低下したが，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。

表 2.7.3-7　%FVC の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

%FVC		変化量		群間差
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	(50 mg 群－プラセボ群)
治療期 8 週	例数	63	63	
	LS Mean	–3.7	–3.2	0.5
	標準誤差	1.5	1.5	1.4
	95%信頼区間	–6.6, –0.7	–6.2, –0.2	–2.2, 3.2
	P 値	*P*=0.015	*P*=0.038	*P*=0.736
治療期 16 週	例数	62	63	
	LS Mean	–9.4	–7.4	2.0
	標準誤差	1.8	1.8	1.9
	95%信頼区間	–12.9, –5.9	–11.0, –3.8	–1.9, 5.8
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.313

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，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 2.7.6.8-13 を引用）

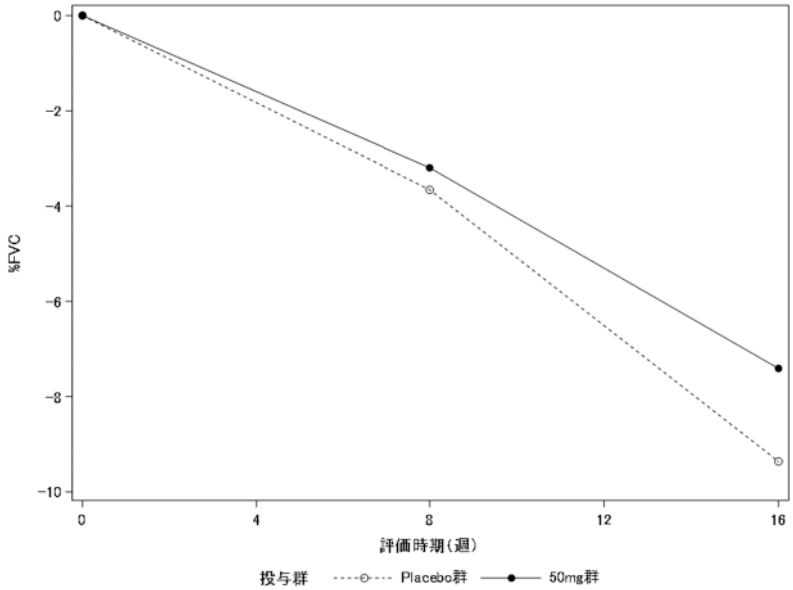


図 2.7.3-6　%FVC 変化量の LS Mean の推移（国内 763 試験，治療期，FAS）

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，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 2.7.6.8-5 を引用）

2.7.3.2.1.8 血中ホモシステイン濃度（副次評価項目－治療期）

FAS における血中ホモシステイン濃度について，変化量の要約統計量を表 2.7.3-8 に示した。

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（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値）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。

表 2.7.3-8　血中ホモシステイン濃度の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

血中ホモシステイン濃度		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 16 週	例数	63	63	
	LS Mean	0.0	–1.7	–1.7
	標準誤差	0.3	0.3	0.3
	95%信頼区間	–0.5, 0.5	–2.3, –1.1	–2.2, –1.2
	P 値	*P*=0.992	*P*<0.001	*P*<0.001

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，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算出した。

（表 2.7.6.8-14 を引用）

2.7.3.2.1.9 MMT 合計点数（副次評価項目－治療期）

FAS における MMT 合計点数について，変化量の要約統計量を表 2.7.3-9 に示した。

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（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）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–3.7，50 mg 群–2.9 で，群間差は 0.8（–0.6，2.3；*P*=0.266）であった。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。

表 2.7.3-9　MMT 合計点数の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

MMT 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 8 週	例数	64	64	
	LS Mean	–1.8	–1.5	0.3
	標準誤差	0.6	0.6	0.5
	95%信頼区間	–2.9, –0.6	–2.6, –0.3	–0.8, 1.3
	P 値	*P*=0.002	*P*=0.014	*P*=0.583
治療期 16 週	例数	63	63	
	LS Mean	–3.7	–2.9	0.8
	標準誤差	0.7	0.7	0.7
	95%信頼区間	–5.0, –2.4	–4.3, –1.5	–0.6, 2.3
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.266

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 2.7.6.8-15 を引用）

2.7.3.2.1.10 握力検査（副次評価項目－治療期）

FAS における握力（右手，左手）について，変化量の要約統計量を表 2.7.3-10 に示した。

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（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）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。

表 2.7.3-10　握力の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

握力検査		握力（右）変化量			握力（左）変化量		
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	群間差 [a]	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	群間差 [a]
治療期 8 週	例数	63	64		63	64	
	LS Mean	–0.7	–1.3	–0.6	–0.8	–1.3	–0.5
	標準誤差	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6
	95%信頼区間	–2.0, 0.6	–2.7, 0.1	–1.9, 0.7	–2.0, 0.4	–2.6, –0.1	–1.7, 0.6
	P 値	*P*=0.294	*P*=0.065	*P*=0.347	*P*=0.198	*P*=0.037	*P*=0.358
治療期 16 週	例数	62	63		62	63	
	LS Mean	–2.5	–2.7	–0.2	–2.5	–2.1	0.4
	標準誤差	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6
	95%信頼区間	–3.9, –1.1	–4.1, –1.2	–1.6, 1.3	–3.7, –1.2	–3.4, –0.8	–0.9, 1.7
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.834	*P*<0.001	*P*=0.002	*P*=0.538

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。

a:　群間差：50 mg 群－プラセボ群

（表 2.7.6.8-16 を引用）

2.7.3.2.1.11 Norris スケール合計点数（副次評価項目－治療期）

FAS における Norris スケール合計点数について，変化量の要約統計量を表 2.7.3-11 に示した。

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（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）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，群間差は 2.9（–0.5，6.3；*P*=0.095）であった。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。

四肢症状尺度及び球症状尺度については，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（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.7.5［四肢症状尺度］及び表 14.2.7.6［球症状尺度］）。

表 2.7.3-11　Norris スケール合計点数の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

Norris スケール		変化量		群間差
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	(50 mg 群－プラセボ群)
治療期 8 週	例数	64	64	
	LS Mean	–5.2	–2.5	2.7
	標準誤差	1.2	1.3	1.2
	95%信頼区間	–7.7, –2.7	–5.1, 0.1	0.3, 5.0
	P 値	*P*<0.001	*P*=0.056	*P*=0.025
治療期 16 週	例数	63	63	
	LS Mean	–9.9	–7.0	2.9
	標準誤差	1.5	1.6	1.7
	95%信頼区間	–12.9, –6.8	–10.1, –3.8	–0.5, 6.3
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.095

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 2.7.6.8-17 を引用）

2.7.3.2.1.12 ALSAQ-40 合計点数（副次評価項目－治療期）

FAS における ALSAQ-40 合計点数について，変化量の要約統計量を表 2.7.3-12 に示した。

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（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）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。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（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.8.5［Physical Mobility］，表 14.2.8.6［ADL］，表 14.2.8.7［Eating and Drinking］，表 14.2.8.8［Communication］及び表 14.2.8.9［Emotional Functioning］）。

表 2.7.3-12　ALSAQ-40 合計点数の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

ALSAQ-40 合計点数		変化量		群間差
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)	(50 mg 群－プラセボ群)
治療期 8 週	例数	63	64	
	LS Mean	7.2	8.5	1.3
	標準誤差	3.2	3.4	3.0
	95%信頼区間	0.9, 13.5	1.8, 15.2	–4.7, 7.3
	P 値	*P*=0.026	*P*=0.014	*P*=0.678
治療期 16 週	例数	62	63	
	LS Mean	18.2	15.4	–2.8
	標準誤差	3.5	3.7	3.7
	95%信頼区間	11.2, 25.1	8.1, 22.7	–10.0, 4.5
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*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 2.7.6.8-18 を引用）

2.7.3.2.2 国内 761 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）

国内 761 試験では，無作為化され，治療期に登録された 373 例のうち，370 例（プラセボ群 123 例，25 mg 群 124 例及び 50 mg 群 123 例）を FAS 採用例とした。FAS から除外された被験者は 3 例（プラセボ群 1 例及び 50 mg 群 2 例）であり，3 例とも除外理由は対象疾患に合致しなかったためであった。

有効性の主要な解析対象集団は FAS であり，本項の有効性の結果は全て FAS の結果を記載した。

2.7.3.2.2.1 イベント発生までの期間及び最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（主要評価項目ー主解析）

国内 761 試験は，2 つの主要評価項目（治療期登録からイベント発生までの期間並びに観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量）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。

治療期登録からイベント発生までの期間及び観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量を表 2.7.3-13 に示した。

本治験の主要評価項目に対する 4 つの対比のうち，観察期終了時から最終時の 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* 値が最小（*P*=0.087）であった。対応する調整 *P* 値は *P*=0.187 であり，本治験においてプラセボに対する優越性は示されなかった。

FAS を対象としたときの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。また，Kaplan-Meier 法に基づく治療期登録からイベント発生率 50%までの期間（95%信頼区間）は，プラセボ群 880（678，1217）日，25 mg 群 1147（819，–）日，50 mg 群 954（777，–）日であった（「–」は算出不能を示す）。イベント発生率 25%までの期間（95%信頼区間）は，プラセボ群 465（363，538）日，25 mg 群 499（392，610）日，50 mg 群 503（377，627）日であった。イベント発生率 75%までの期間についてはいずれの投与群でも算出不能であった。ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時から最終時の変化量の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群–24.0（–42～1），25 mg 群–22.0（–42～2），50 mg 群–21.0（–39～1）であった。

表 2.7.3-13　イベント発生までの期間及び最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（国内 761 試験，FAS）

項目	投与群			検定	対比	
	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)		[–1, 0, 1] (単調)	[–2, 1, 1] (飽和)
治療期登録からイベント[a]発生までの期間（日）						
中央値（95%信頼区間）	880 (678, 1217)	1147 (819, –)	954 (777, –)	ログランクスコアを用いた対比の検定の *P* 値	*P*=0.330	*P*=0.204
25%点（95%信頼区間）	465 (363, 538)	499 (392, 610)	503 (377, 627)			
75%点（95%信頼区間）	– (–,–)	– (–,–)	– (–,–)			
各投与群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.831 (0.576, 1.200)	0.924 (0.646, 1.322)	並べ替えによる調整 *P* 値	(*P*=0.148)[c]	(*P*=0.126)[c]
メコバラミン群合計のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.877 (0.642, 1.196)				
観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数[b]の変化量（点）						
例数	123	124	122	Wilcoxon スコアを用いた対比の検定の *P* 値	*P*=0.150	*P*=0.087
平均値±標準偏差	–21.9±10.3	–20.9±11.1	–19.6±10.4			
中央値	–24.0	–22.0	–21.0			
25%点	–30.0	–30.5	–27.0			
75%点	–16.0	–12.5	–10.0	並べ替えによる調整 *P* 値	(*P*=0.184)[c]	*P*=0.187
最小値	–42	–42	–39			
最大値	1	2	1			

–: 算出不能
a: 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
b: ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12 項目につき，全て 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点）
c: 最も小さな粗 *P* 値を示した対比に対する調整 *P* 値が片側 2.5%を下回らなかったため，その他の対比に対する調整 *P* 値については有意性の評価を行わなかった。

（表 2.7.6.6-9 を引用）

2.7.3.2.2.2 イベント発生までの期間（主要評価項目－副次解析）

Kaplan-Meier 法により推定した投与群ごとの各評価時期における累積イベント発生率及びその 95%信頼区間を表 2.7.3-14 に示し，各投与群の累積イベント発生率を図 2.7.3-7 に示した。

治療期を通じ，25 mg 群及び 50 mg 群の累積イベント発生率は，ほとんどの評価時期でプラセボ群と比べてやや低かった。

表 2.7.3-14　累積イベント発生率（Kaplan-Meier 法による推定）（国内 761 試験，FAS）

評価時期	プラセボ群 (n=123)		25 mg 群 (n=124)		50 mg 群 (n=123)	
	累積イベント発生率(%) (95%信頼区間)	イベント例数/打ち切り例数	累積イベント発生率(%) (95%信頼区間)	イベント例数/打ち切り例数	累積イベント発生率(%) (95%信頼区間)	イベント例数/打ち切り例数
28 週	5.8 (1.6, 10.0)	7 / 5	6.6 (2.2, 11.1)	8 / 9	5.1 (1.1, 9.1)	6 / 7
52 週	18.9 (11.7, 26.0)	14 / 5	13.1 (6.9, 19.3)	7 / 10	16.7 (9.8, 23.5)	12 / 6
76 週	33.5 (24.7, 42.2)	15 / 8	25.1 (16.8, 33.3)	11 / 7	25.1 (17.1, 33.2)	8 / 8
100 週	41.6 (32.3, 50.9)	8 / 2	37.8 (28.3, 47.3)	12 / 2	38.6 (29.2, 47.9)	12 / 3
124 週	49.4 (39.7, 59.0)	7 / 7	42.4 (32.6, 52.2)	4 / 4	46.3 (36.5, 56.1)	7 / 7
148 週	56.7 (46.8, 66.6)	6 / 2	45.9 (35.9, 55.9)	3 / 3	55.2 (45.0, 65.3)	7 / 3
172 週	59.2 (49.3, 69.2)	2 / 2	53.5 (43.2, 63.7)	6 / 1	57.8 (47.6, 68.0)	2 / 0
182 週	60.5 (50.6, 70.5)	1 / 13	54.8 (44.5, 65.0)	1 / 9	59.1 (48.9, 69.3)	1 / 6

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

（表 2.7.6.6-10 を引用）

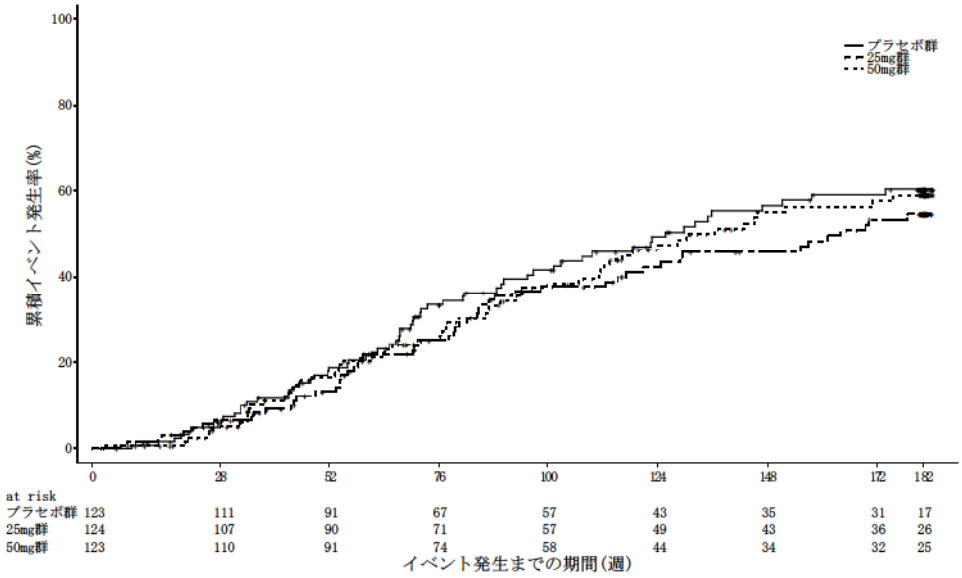


図 2.7.3-7　治療期登録からの累積イベント発生率（国内 761 試験，FAS）

（図 2.7.6.6-2 を引用）

2.7.3.2.2.3 ALSFRS-R（主要評価項目－副次解析）

各評価時期における ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの変化量について，投与群ごとの要約統計量を表 2.7.3-15 に示した。また，観察期終了時からの ALSFRS-R 変化量の中央値の推移を図 2.7.3-8 に示した。

治療期を通じ，50 mg 群の ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの変化量の中央値は，ほとんどの評価時期でプラセボ群及び 25 mg 群と比べてやや高かった（観察期終了時からの低下の程度が小さかった）。

表 2.7.3-15　各評価時期における ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの変化量（国内 761 試験，FAS）

評価時期（投与後）	プラセボ群 (n=123)				25 mg 群 (n=124)				50 mg 群 (n=123)				Wilcoxon 順位和検定	
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	対比 [−1,0,1]	対比 [−2,1,1]
4 週	122	−1.0	−11	1	123	−1.0	−14	1	120	−1.0	−14	4	*P*=0.050	*P*=0.110
16 週	121	−3.0	−34	6	124	−4.0	−35	5	122	−2.0	−23	4	*P*=0.016	*P*=0.104
28 週	122	−6.0	−34	6	123	−7.0	−35	2	122	−5.0	−29	4	*P*=0.082	*P*=0.314
40 週	122	−7.5	−34	4	122	−9.0	−40	4	121	−7.0	−32	3	*P*=0.375	*P*=0.657
52 週	123	−10.0	−37	4	124	−12.0	−40	3	122	−9.0	−39	1	*P*=0.417	*P*=0.610
64 週	123	−14.0	−40	3	122	−13.5	−40	4	121	−12.0	−39	1	*P*=0.205	*P*=0.316
76 週	123	−15.0	−40	3	124	−14.5	−40	3	122	−13.5	−39	1	*P*=0.143	*P*=0.167
88 週	123	−18.0	−40	3	123	−17.0	−42	3	121	−15.0	−39	1	*P*=0.249	*P*=0.246
100 週	123	−19.0	−40	3	123	−18.0	−42	2	122	−17.0	−39	1	*P*=0.174	*P*=0.135
112 週	123	−21.0	−42	1	124	−19.0	−42	3	120	−18.5	−39	1	*P*=0.212	*P*=0.135
124 週	123	−21.0	−42	1	123	−19.0	−42	2	122	−19.0	−39	1	*P*=0.148	*P*=0.071
136 週	123	−22.0	−42	1	123	−20.0	−42	3	122	−19.5	−39	1	*P*=0.142	*P*=0.049
148 週	123	−22.0	−42	1	124	−20.0	−42	2	122	−20.0	−39	1	*P*=0.177	*P*=0.056
160 週	123	−22.0	−42	1	124	−21.0	−42	2	121	−20.0	−39	1	*P*=0.168	*P*=0.064
172 週	123	−24.0	−42	1	124	−22.0	−42	2	121	−21.0	−39	1	*P*=0.172	*P*=0.085
182 週	123	−24.0	−42	1	124	−22.0	−42	2	122	−21.0	−39	1	*P*=0.150	*P*=0.087

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把握するための臨床評価尺度（12 項目につき，全て 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点）

（表 2.7.6.6-11 を引用）

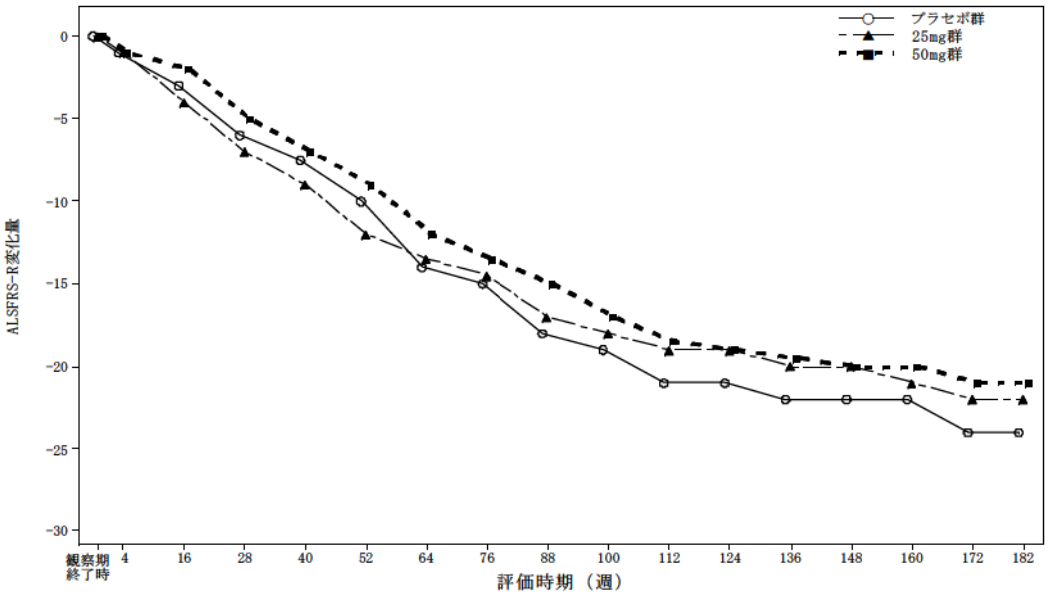


図 2.7.3-8　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移（国内 761 試験，FAS）

（図 2.7.6.6-3 を引用）

最終時における ALSFRS-R の 3 機能群（球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能）別合計点数の観察期終了時からの変化量について，投与群ごとの要約統計量を表 2.7.3-16 に示した。

各機能のうち，球機能の低下の抑制には用量反応性（飽和）の傾向が認められた（*P*=0.042；

Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定)。球機能の合計点数の変化量の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群–5.0（–12～2），25 mg 群–4.0（–12～2），50 mg 群–4.0（–10～1）であった。

表 2.7.3-16　最終時における ALSFRS-R 3 機能群（球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能）別合計点数の観察期終了時からの変化量（国内 761 試験，FAS）

項目	プラセボ群 (n=123)				25 mg 群 (n=124)				50 mg 群 (n=123)				Wilcoxon 順位和検定	
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	対比 [–1,0,1]	対比 [–2,1,1]
ALSFRS-R　合計点数														
観察期終了時	123	41.0	28	47	124	40.0	29	47	123	40.0	28	47		
最終時	123	16.0	1	48	124	17.5	0	47	122	19.0	1	48		
変化量	123	–24.0	–42	1	124	–22.0	–42	2	122	–21.0	–39	1	*P*=0.150	*P*=0.087
ALSFRS-R　球機能の合計点数														
観察期終了時	123	11.0	3	12	124	11.5	1	12	123	11.0	3	12		
最終時	123	6.0	0	12	124	6.0	0	12	122	7.0	0	12		
変化量	123	–5.0	–12	2	124	–4.0	–12	2	122	–4.0	–10	1	*P*=0.080	*P*=0.042
ALSFRS-R　四肢の運動機能の合計点数														
観察期終了時	123	18.0	8	24	124	18.0	8	24	123	18.0	6	24		
最終時	123	4.0	0	24	124	4.0	0	24	122	5.0	0	24		
変化量	123	–13.0	–24	1	124	–12.0	–22	1	122	–11.0	–22	1	*P*=0.208	*P*=0.098
ALSFRS-R　呼吸機能の合計点数														
観察期終了時	123	12.0	9	12	124	12.0	8	12	123	12.0	10	12		
最終時	123	7.0	0	12	124	6.5	0	12	122	8.0	0	12		
変化量	123	–5.0	–12	0	124	–5.0	–12	1	122	–4.0	–12	1	*P*=0.212	*P*=0.148

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把握するための臨床評価尺度（12 項目につき，全て 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点)。12 項目は，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）に分類される。

（表 2.7.6.6-12 を引用）

2.7.3.2.2.4 %FVC（副次評価項目）

最終時における%FVC の観察期終了時からの変化量について，投与群ごとの要約統計量を表 2.7.3-17 に示した。

%FVC の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–48.90%（–112.5%～5.7%)，25 mg 群–40.60%（–113.3%～8.8%)，50 mg 群–43.55%（–105.5%～19.2%）であった。有意な用量反応性は認められなかったが，プラセボ群と比較して 25 mg 群及び 50 mg 群では%FVC の低下の程度が小さかった。

表 2.7.3-17　最終時における%FVC の観察期終了時からの変化量（国内 761 試験，FAS）

項目	プラセボ群 (n=123)				25 mg 群 (n=124)				50 mg 群 (n=123)				Wilcoxon 順位和検定	
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	対比 [–1,0,1]	対比 [–2,1,1]
観察期終了時	123	91.70	60.8	160.3	124	91.75	60.2	127.1	123	89.20	60.5	139.8		
最終時	122	35.80	0.0	114.1	124	42.25	1.9	119.4	122	39.15	2.2	150.3		
変化量	122	–48.90	–112.5	5.7	124	–40.60	–113.3	8.8	122	–43.55	–105.5	19.2	*P*=0.123	*P*=0.079

（表 2.7.6.6-13 を引用）

2.7.3.2.2.5 MMT（副次評価項目）

最終時における MMT（合計点数及び測定部位ごとの点数）の観察期終了時からの変化量について，投与群ごとの要約統計量を表 2.7.3-18 に示した。

MMT 合計点数の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–22.0（–50～3），25 mg 群–19.0（–43～10），50 mg 群–17.0（–45～6）であり，合計点数の低下の抑制に用量反応性（飽和）の傾向が認められた（*P*=0.033；Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定）。

また，測定部位のうち，股関節屈曲（右），股関節屈曲（左）及び足関節背屈（左）では，点数の低下の抑制に用量反応性（飽和）が認められた（それぞれ *P*=0.023，*P*=0.014 及び *P*=0.011；Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定）。

表 2.7.3-18　最終時における MMT の観察期終了時からの変化量（国内 761 試験，FAS）

項目	プラセボ群 (n=123)				25 mg 群 (n=124)				50 mg 群 (n=123)				Wilcoxon 順位和検定	
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	対比 [–1,0,1]	対比 [–2,1,1]
MMT　合計点数														
観察期終了時	123	44.0	21	55	124	45.0	22	55	123	43.0	22	55		
最終時	123	21.0	0	55	124	24.0	1	55	122	24.0	0	55		
変化量	123	–22.0	–50	3	124	–19.0	–43	10	122	–17.0	–45	6	*P*=0.117	*P*=0.033
MMT　頸部前屈														
観察期終了時	123	5.0	1	5	124	4.0	0	5	123	5.0	2	5		
最終時	123	2.0	0	5	124	2.0	0	5	122	2.0	0	5		
変化量	123	–2.0	–5	1	124	–2.0	–5	1	122	–2.0	–5	0	*P*=0.221	*P*=0.082
MMT　肩関節外（右）（三角筋など）														
観察期終了時	123	4.0	1	5	124	4.0	1	5	123	4.0	0	5		
最終時	123	1.0	0	5	124	1.0	0	5	122	1.0	0	5		
変化量	123	–2.0	–5	1	124	–2.0	–5	1	122	–2.0	–5	2	*P*=0.336	*P*=0.218
MMT　肩関節外（左）（三角筋など）														
観察期終了時	123	4.0	1	5	124	4.0	1	5	123	4.0	0	5		
最終時	123	1.0	0	5	124	1.0	0	5	122	1.0	0	5		
変化量	123	–2.0	–5	0	124	–2.0	–5	3	122	–2.0	–5	1	*P*=0.261	*P*=0.106
MMT　肘関節屈曲（右）（上腕二頭筋など）														
観察期終了時	123	4.0	1	5	124	4.0	1	5	123	4.0	0	5		
最終時	123	2.0	0	5	124	2.0	0	5	122	2.0	0	5		
変化量	123	–2.0	–5	1	124	–2.0	–5	1	122	–2.0	–5	1	*P*=0.251	*P*=0.115
MMT　肘関節屈曲（左）（上腕二頭筋など）														
観察期終了時	123	4.0	1	5	124	4.0	1	5	123	4.0	0	5		
最終時	123	2.0	0	5	124	2.0	0	5	122	2.0	0	5		
変化量	123	–2.0	–5	0	124	–1.5	–5	1	122	–1.0	–5	1	*P*=0.100	*P*=0.026
MMT　手関節背屈（右）														
観察期終了時	123	4.0	0	5	124	4.0	1	5	123	4.0	0	5		
最終時	123	2.0	0	5	124	2.0	0	5	122	2.0	0	5		
変化量	123	–2.0	–5	1	124	–2.0	–5	1	122	–2.0	–5	1	*P*=0.406	*P*=0.213
MMT　手関節背屈（左）														
観察期終了時	123	4.0	0	5	124	4.0	1	5	123	4.0	0	5		
最終時	123	2.0	0	5	124	2.0	0	5	122	2.0	0	5		
変化量	123	–2.0	–5	0	124	–2.0	–5	1	122	–2.0	–5	0	*P*=0.129	*P*=0.037

表 2.7.3-18　最終時における MMT の観察期終了時からの変化量（国内 761 試験，FAS）（続き）

項目	プラセボ群 (n=123)				25 mg 群 (n=124)				50 mg 群 (n=123)				Wilcoxon 順位和検定	
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	対比 [−1,0,1]	対比 [−2,1,1]
MMT　股関節屈曲（右）（腸腰筋など）														
観察期終了時	123	4.0	1	5	124	4.0	1	5	123	4.0	1	5		
最終時	123	2.0	0	5	124	2.5	0	5	122	3.0	0	5		
変化量	123	−2.0	−5	0	124	−1.0	−5	1	122	−1.0	−5	1	*P*=0.088	*P*=0.023
MMT　股関節屈曲（左）（腸腰筋など）														
観察期終了時	123	4.0	1	5	124	4.0	0	5	123	5.0	1	5		
最終時	123	2.0	0	5	124	3.0	0	5	122	2.0	0	5		
変化量	123	−2.0	−5	0	124	−1.0	−5	1	122	−1.0	−5	1	*P*=0.104	*P*=0.014
MMT　足関節背屈（右）														
観察期終了時	123	4.0	0	5	124	4.0	0	5	123	5.0	0	5		
最終時	123	1.0	0	5	124	2.0	0	5	122	2.5	0	5		
変化量	123	−2.0	−5	1	124	−1.0	−5	1	122	−1.0	−5	1	*P*=0.093	*P*=0.028
MMT　足関節背屈（左）														
観察期終了時	123	4.0	0	5	124	4.5	0	5	123	5.0	0	5		
最終時	123	2.0	0	5	124	2.0	0	5	122	3.0	0	5		
変化量	123	−2.0	−5	0	124	−1.0	−5	1	122	−1.0	−5	1	*P*=0.034	*P*=0.011

MMT：「MMT（徒手筋力テスト）検査票」に基づき，MRC スコア（0［筋の収縮なし］～5［正常］の 6 段階）を用いて合計 11 筋の筋力を評価（合計点数の範囲は 0～55 点）

（表 2.7.6.6-14 を引用）

2.7.3.2.2.6 握力検査（副次評価項目）

FAS を対象としたときの最終時における握力（右手，左手）の観察期終了時からの変化量について，投与群ごとの要約統計量を表 2.7.3-19 に示した。

握力（右手）の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–9.0（–44～2）kg，25 mg 群–9.0（–34～6）kg，50 mg 群–9.0（–37～8）kg であった。また，握力（左手）の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–9.0（–41～5）kg，25 mg 群–9.0（–41～3）kg，50 mg 群–8.0（–44～7）kg であり，握力（左手）の低下の抑制に用量反応性（飽和）の傾向が認められた（*P*=0.034；Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定）。なお，握力（右手）については有意な用量反応性は認められなかった。

表 2.7.3-19　最終時における握力検査の観察期終了時からの変化量（国内 761 試験，FAS）

項目	プラセボ群 (n=123)				25 mg 群 (n=124)				50 mg 群 (n=123)				Wilcoxon 順位和検定	
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	対比 [−1,0,1]	対比 [−2,1,1]
握力（右手）（kg）														
観察期終了時	123	13.0	0	45	124	15.0	0	43	123	13.0	0	48		
最終時	123	0.0	0	34	124	0.0	0	35	122	0.0	0	29		
変化量	123	–9.0	–44	2	124	–9.0	–34	6	122	–9.0	–37	8	*P*=0.284	*P*=0.108
握力（左手）（kg）														
観察期終了時	123	13.0	0	46	124	14.0	0	45	123	12.0	0	44		
最終時	123	0.0	0	33	124	0.0	0	44	122	0.0	0	29		
変化量	123	–9.0	–41	5	124	–9.0	–41	3	122	–8.0	–44	7	*P*=0.182	*P*=0.034

（表 2.7.6.6-15 を引用）

2.7.3.2.2.7 Norris スケール（副次評価項目）

FAS を対象としたときの最終時における Norris スケール（合計点数，四肢症状尺度の合計点数及び球症状尺度の合計点数）の観察期終了時からの変化量について，投与群ごとの要約統計量を表 2.7.3-20 に示した。

Norris スケール合計点数の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–53.0（–92～1），25 mg 群–50.0（–92～0），50 mg 群–46.0（–87～1）であり，合計点数の低下の抑制に用量反応性（飽和）の傾向が認められた（*P*=0.033；Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定）。

また，球症状尺度についても低下の抑制に用量反応性（飽和）の傾向が認められた（*P*=0.028；Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定）。変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–15.0（–39～1），25 mg 群–12.5（–38～0），50 mg 群–12.0（–35～0）であった。

表 2.7.3-20　最終時における Norris スケールの観察期終了時からの変化量（国内 761 試験，FAS）

項目	プラセボ群 (n=123)				25 mg 群 (n=124)				50 mg 群 (n=123)				Wilcoxon 順位和検定	
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	対比 [–1,0,1]	対比 [–2,1,1]
Norris スケール　合計点数														
観察期終了時	123	85.0	44	101	124	84.0	39	102	123	84.0	40	101		
最終時	123	32.0	0	102	124	33.0	0	101	122	35.5	0	102		
変化量	123	–53.0	–92	1	124	–50.0	–92	0	122	–46.0	–87	1	*P*=0.103	*P*=0.033
Norris スケール　四肢症状尺度　合計点数														
観察期終了時	123	50.0	18	63	124	49.5	15	63	123	50.0	10	63		
最終時	123	8.0	0	63	124	8.0	0	63	122	12.0	0	63		
変化量	123	–36.0	–62	1	124	–33.5	–61	0	122	–32.5	–60	1	*P*=0.189	*P*=0.075
Norris スケール　球症状尺度　合計点数														
観察期終了時	123	38.0	10	39	124	38.0	4	39	123	37.0	12	39		
最終時	123	17.0	0	39	124	18.5	0	39	122	21.0	0	39		
変化量	123	–15.0	–39	1	124	–12.5	–38	0	122	–12.0	–35	0	*P*=0.085	*P*=0.028

Norris スケール：四肢症状尺度（21 項目）及び球症状尺度（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（合計点数の範囲は 0～102 点）　（表 2.7.6.6-16 を引用）

2.7.3.2.2.8 ALSAQ-40（副次評価項目）

FAS を対象としたときの最終時における ALSAQ-40（合計点数，Physical Mobility，ADL/Independence，Eating and Drinking，Communication 及び Emotional Functioning）の観察期終了時からの変化量について，投与群ごとの要約統計量を表 2.7.3-21 に示した。ALSAQ-40 では，QOL に関する 40 項目を 1～5 の 5 段階で評価するが，点数の低い方が良好な状態を示す。

ALSAQ-40 合計点数の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群 63.0（–26～128），25 mg 群 53.5（–47～141），50 mg 群 55.0（–14～112）であった。有意な用量反応性は認められなかったが，プラセボ群と比較して 25 mg 群及び 50 mg 群では点数増加の程度がやや小さかった。

表 2.7.3-21　最終時における ALSAQ-40 の観察期終了時からの変化量（国内 761 試験，FAS）

項目	プラセボ群 (n=123)				25 mg 群 (n=124)				50 mg 群 (n=123)				Wilcoxon 順位和検定	
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	対比 [−1,0,1]	対比 [−2,1,1]
ALSAQ-40　合計点数														
観察期終了時	121	99.0	54	176	120	97.0	45	180	121	100.0	42	179		
最終時	122	170.0	40	200	124	158.0	47	200	121	158.0	49	200		
変化量	120	63.0	−26	128	120	53.5	−47	141	119	55.0	−14	112	*P*=0.577	*P*=0.631
ALSAQ-40　Physical Mobility														
観察期終了時	123	23.0	10	50	123	22.0	10	50	122	21.0	10	50		
最終時	123	50.0	10	50	124	46.5	10	50	121	47.0	10	50		
変化量	123	19.0	−6	40	123	16.0	−29	40	120	15.5	−7	40	*P*=0.486	*P*=0.303
ALSAQ-40　ADL/Independence														
観察期終了時	122	28.0	10	49	123	30.0	10	50	123	28.0	10	50		
最終時	123	49.0	10	50	124	49.0	10	50	122	48.0	12	50		
変化量	122	17.0	−5	39	123	14.0	−14	40	122	15.0	−9	38	*P*=0.273	*P*=0.287
ALSAQ-40　Eating and Drinking														
観察期終了時	122	5.0	3	15	124	5.0	3	15	123	6.0	3	15		
最終時	123	13.0	3	15	124	11.5	3	15	122	9.0	3	15		
変化量	122	5.0	−4	12	124	4.0	−4	12	122	4.0	−4	12	*P*=0.822	*P*=0.674
ALSAQ-40　Communication														
観察期終了時	122	12.0	7	35	124	11.0	7	35	123	14.0	7	35		
最終時	123	29.0	7	35	124	27.5	7	35	122	26.5	7	35		
変化量	122	10.0	−7	28	124	7.0	−10	28	122	8.0	−7	28	*P*=0.589	*P*=0.605
ALSAQ-40　Emotional Functioning														
観察期終了時	122	26.0	12	49	122	26.0	10	50	122	27.0	10	48		
最終時	122	35.0	10	50	124	34.0	10	50	122	36.0	10	50		
変化量	121	9.0	−13	31	122	5.0	−19	34	121	8.0	−15	33	*P*=0.332	*P*=0.530

ALSAQ-40：ALS の QOL 尺度（40 項目を 1～5 の 5 段階で評価［低い方が良好］。合計点数の範囲は 40～200 点）

（表 2.7.6.6-17 を引用）

2.7.3.2.2.9 睡眠中 SpO_2（副次評価項目）

睡眠中 SpO_2 の 88%以下となる割合を時間依存共変量，投与群を説明変数に含めた比例ハザードモデルにて，経時測定された睡眠中 SpO_2 が 88%以下となる割合のイベント発生までの日数に対する影響を評価した結果，睡眠中 SpO_2 が 88%以下となる時間の割合は，イベント発生までの日数に影響を及ぼす（88%以下の時間の割合が高いほどイベントが発生しやすい）ことが示された（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.2.18.1）。

2.7.3.2.3 国内 761 試験（追加解析）

本項には，国内 761 試験の開鍵後に追加した解析に基づく結果を記載した。

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る。ALS 患者の生命予後についての報告をまとめたレビューでは，発症からの生存期間（中央値）は 20～48 ヵ月とされているが，個々の患者でばらつきが大きく，10%程度の患者が発症 1 年以内に死亡する一方で，5%～10%の患者は発症 10 年後も生存していることが示されている（2.5.1.2.1 項参照）。国内 761 試験では，発症後 3 年以内（観察期開始時）で重症度 1 度又は 2 度の ALS 患者を対象としたことから，進行が緩徐で予後が比較的良好な患者も含まれていたと考えられる。そこで，論文報告等で既知の予後因子のうち以下に示す「ALS 発症から初回診察までの期間」に基づいて層別し，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）及びそれ以外の患者の集団（予後不良な患者集団）の有効性を検討した。

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）を受け，国内 761 試験においても同様に以下の部分集団を設定して追加解析を実施した。なお，国内 761 試験では ALS 専門診療科への初回来院日（又は初回診断日）の情報を収集しなかったため，「ALS 発症から初回診察までの期間」に代えて「ALS 発症から治験開始日（観察期開始時の診断日）までの期間」を用いて層別を実施した。主要評価項目及び副次評価項目についての部分集団解析結果をそれぞれ 2.7.3.2.3.1 項及び 2.7.3.2.3.2 項に示した。

- ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下の部分集団（「発症から 12 ヵ月以下」）
- ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超の部分集団（「発症から 12 ヵ月超」）

2.7.3.2.3.1 発症から治験開始日までの期間に基づく部分集団解析：主要評価項目

「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団について，治療期登録からイベント発生までの期間及び観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量を表 2.7.3-22 に示した。また，Kaplan-Meier 法に基づく治療期登録からの累積イベント発生率を図 2.7.3-9 に示し，ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移を図 2.7.3-11 に示した。

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）であり，各投与群におけるイベント発生率 50%までの期間（95%信頼区間）は，プラセボ群 570（465，720）日に対し，25 mg 群 1087（564，–）日，50 mg 群 1197（609，–）日であった。さらに，ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制にも用量反応性（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。すなわち，ALS 発症から早期に治験を開始した ALS 患者の部分集団において本薬の有効性が示された。

一方，「発症から 12 ヵ月超」の部分集団についても，治療期登録からイベント発生までの期間及び観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量を表 2.7.3-23 に示した。また，Kaplan-Meier 法に基づく治療期登録からの累積イベント発生率を図 2.7.3-10 に示し，ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移を図 2.7.3-12 に示した。

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 0.973（0.583，1.623），50 mg 群 1.339（0.847，2.117）であった。また，ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時から最終時の変化量の中央値（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 2.7.3-22　イベント発生までの期間及び最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下，追加解析）

項目	投与群			検定	対比	
	プラセボ群 (n=48)	25 mg 群 (n=54)	50 mg 群 (n=42)		[–1, 0, 1] （単調）	[–2, 1, 1] （飽和）
治療期登録からイベント[a]発生までの期間（日）						
中央値（95%信頼区間）	570 (465, 720)	1087 (564, –)	1197 (609, –)	ログランクスコアを用いた対比の検定の *P* 値	*P*=0.010	*P*=0.011
25%点（95%信頼区間）	363 (201, 491)	410 (304, 594)	448 (337, 1062)			
75%点（95%信頼区間）	925 (709, –)	– (1186, –)	– (–,–)			
各投与群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.640 (0.377, 1.085)	0.498 (0.267, 0.929)			
メコバラミン群合計のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.565 (0.349, 0.915)				
観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数[b]の変化量（点）						
例数	48	54	41	Wilcoxon スコアを用いた対比の検定の *P* 値	*P*=0.003	*P*=0.013
平均値±標準偏差	–24.9±9.3	–24.9±9.3	–19.6±10.3			
中央値	–26.5	–26.5	–22.0			
25%点	–32.5	–32.0	–27.0			
75%点	–20.0	–19.0	–9.0			
最小値	–40	–40	–38			
最大値	–3	0	1			

–: 算出不能，a: 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
b: ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12 項目につき，全て 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点）　（表 2.7.6.6-20 を引用）

表 2.7.3-23　イベント発生までの期間及び最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超，追加解析）

項目	投与群			検定	対比	
	プラセボ群 (n=75)	25 mg 群 (n=70)	50 mg 群 (n=81)		[–1, 0, 1] （単調）	[–2, 1, 1] （飽和）
治療期登録からイベント[a]発生までの期間（日）						
中央値（95%信頼区間）	1217 (908, –)	1250 (807, –)	829 (699, –)	ログランクスコアを用いた対比の検定の *P* 値	*P*=0.901	*P*=0.768
25%点（95%信頼区間）	538 (455, 880)	576 (400, 845)	533 (319, 660)			
75%点（95%信頼区間）	– (–,–)	– (–,–)	– (–,–)			
各投与群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.973 (0.583, 1.623)	1.339 (0.847, 2.117)			
メコバラミン群合計のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		1.141 (0.748, 1.740)				
観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数[b]の変化量（点）						
例数	75	70	81	Wilcoxon スコアを用いた対比の検定の *P* 値	*P*=0.728	*P*=0.431
平均値±標準偏差	–19.9±10.6	–17.9±11.5	–19.6±10.5			
中央値	–21.0	–16.5	–20.0			
25%点	–28.0	–26.0	–27.0			
75%点	–12.0	–8.0	–11.0			
最小値	–42	–42	–39			
最大値	1	2	1			

–: 算出不能，a: 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
b: ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12 項目につき，全て 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点）　（表 2.7.6.6-21 を引用）

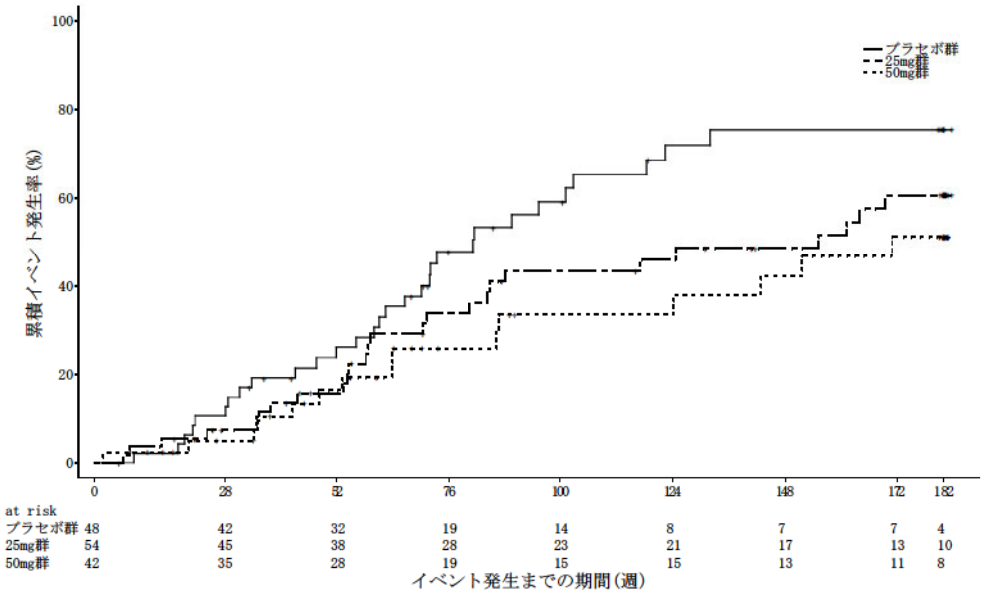


図 2.7.3-9 累積イベント発生率
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下，追加解析）

（図 2.7.6.6-5 を引用）

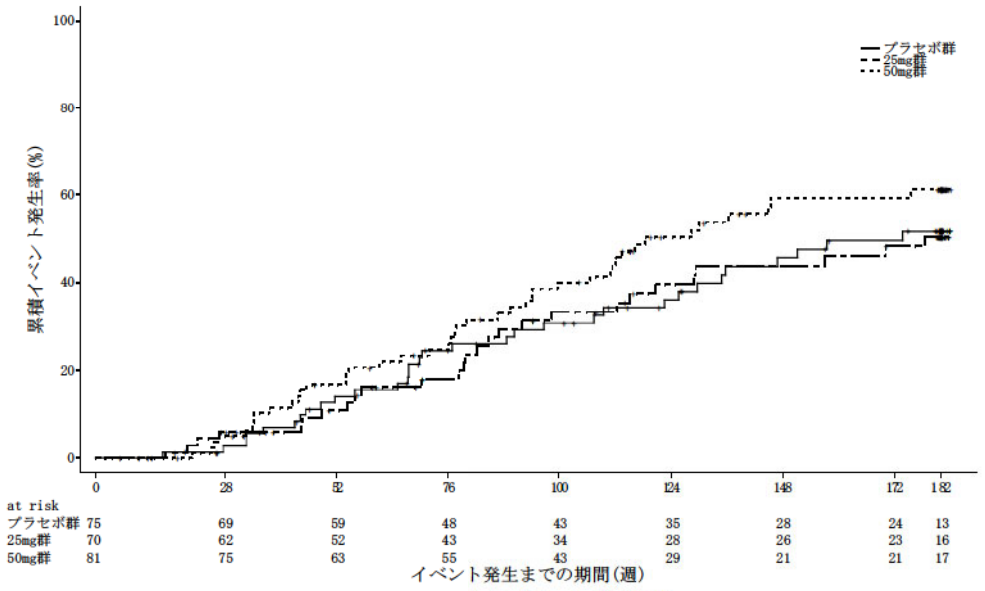


図 2.7.3-10 累積イベント発生率
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超，追加解析）

（図 2.7.6.6-6 を引用）

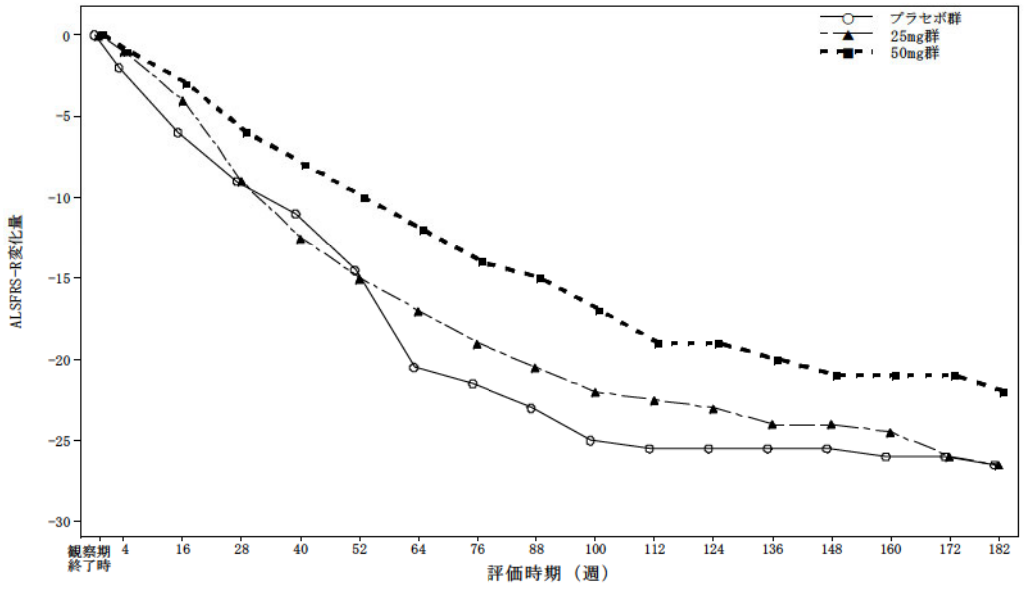


図 2.7.3-11　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下，追加解析）

（図 2.7.6.6-7 を引用）

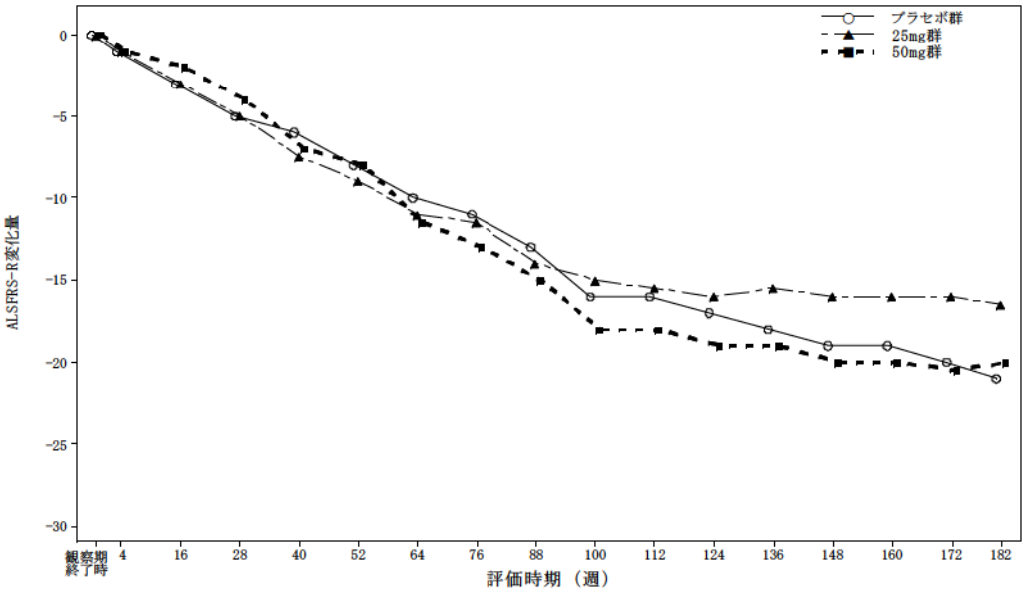


図 2.7.3-12　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超，追加解析）

（図 2.7.6.6-8 を引用）

2.7.3.2.3.2 発症から治験開始日までの期間に基づく部分集団解析：副次評価項目

「発症から 12 ヵ月以下」及び「発症から 12 ヵ月超」の部分集団において，%FVC，MMT 合計点数，握力（右手，左手），Norris スケール合計点数及び ALSAQ-40 合計点数の各副次評価項目につき，観察期終了時から最終時の変化量を表 2.7.3-24 及び表 2.7.3-25 にそれぞれ示した。

「発症から 12 ヵ月以下」では，%FVC の低下の抑制に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（*P*<0.001 及び *P*=0.004；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。また，Norris スケール合計点数の低下の抑制にも用量反応性（単調及び飽和）が認められた（*P*=0.005 及び *P*=0.008；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。一方，「発症から 12 ヵ月超」では，各副次評価項目について明らかな用量反応性は認められなかった。

表 2.7.3-24　観察期終了時から最終時の各副次評価項目の変化量
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下，追加解析）

項目		プラセボ群 (n=48)		25 mg 群 (n=54)		50 mg 群 (n=42)		Wilcoxon スコアを用いた対比の検定	
		例数	中央値（最小値～最大値）	例数	中央値（最小値～最大値）	例数	中央値（最小値～最大値）	対比 [–1,0,1]（単調）	対比 [–2,1,1]（飽和）
%FVC	観察期終了時	48	89.90 (60.8～160.3)	54	93.55 (60.2～127.1)	42	92.05 (63.2～116.5)		
	最終時	48	35.05 (0.0～90.7)	54	41.20 (1.9～119.4)	41	44.80 (10.7～107.3)		
	変化量	48	–50.65 (–99.7～–1.9)	54	–49.15 (–113.3～8.8)	41	–39.50 (–105.5～1.9)	*P*<0.001	*P*=0.004
MMT 合計点数 [a]	観察期終了時	48	43.5 (22～55)	54	45.5 (30～55)	42	45.0 (29～55)		
	最終時	48	20.0 (0～48)	54	23.0 (1～49)	41	27.0 (1～55)		
	変化量	48	–24.0 (–45～–1)	54	–22.0 (–43～1)	41	–17.0 (–43～2)	*P*=0.042	*P*=0.054
握力（右手）（kg）	観察期終了時	48	14.5 (0～45)	54	14.5 (0～43)	42	12.5 (0～48)		
	最終時	48	0.0 (0～27)	54	0.0 (0～29)	41	0.0 (0～26)		
	変化量	48	–11.5 (–44～0)	54	–10.0 (–28～2)	41	–11.0 (–34～7)	*P*=0.106	*P*=0.070
握力（左手）（kg）	観察期終了時	48	12.5 (0～46)	54	14.0 (0～41)	42	14.0 (0～44)		
	最終時	48	0.0 (0～30)	54	0.0 (0～44)	41	0.0 (0～29)		
	変化量	48	–11.0 (–34～0)	54	–10.5 (–41～3)	41	–10.0 (–44～7)	*P*=0.081	*P*=0.039
Norris スケール合計点数 [b]	観察期終了時	48	86.5 (55～100)	54	86.0 (61～100)	42	89.0 (61～101)		
	最終時	48	21.5 (0～92)	54	28.5 (0～98)	41	41.0 (0～102)		
	変化量	48	–58.0 (–92～0)	54	–56.5 (–91～–1)	41	–47.0 (–87～1)	*P*=0.005	*P*=0.008
ALSAQ-40 合計点数 [c]	観察期終了時	47	95.0 (59～176)	51	94.0 (45～180)	42	94.5 (42～131)		
	最終時	47	177.0 (85～200)	54	168.5 (55～200)	40	153.0 (49～200)		
	変化量	46	66.0 (–1～128)	51	66.0 (–47～141)	40	49.5 (–14～106)	*P*=0.536	*P*=0.354

a: 「MMT（徒手筋力テスト）検査票」に基づき，MRC スコア（0［筋の収縮なし］～5［正常］の 6 段階）を用いて合計 11 筋の筋力を評価（合計点数の範囲は 0～55 点）

b: 四肢症状尺度（21 項目）及び球症状尺度（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（合計点数の範囲は 0～102 点）

c: ALS の QOL 尺度（40 項目を 1～5 の 5 段階で評価［低い方が良好］。合計点数の範囲は 40～200 点）

（表 2.7.6.6-22 を引用）