表 2.7.3-25　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 ヵ月超，追加解析）

項目		プラセボ群 (n=75)		25 mg 群 (n=70)		50 mg 群 (n=81)		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	75	94.60 (61.0～132.9)	70	89.95 (63.2～119.8)	81	88.70 (60.5～139.8)		
	最終時	74	39.05 (0.0～114.1)	70	47.55 (5.7～106.8)	81	36.00 (2.2～150.3)		
	変化量	74	−46.75 (−112.5～5.7)	70	−38.15 (−102.3～6.0)	81	−49.00 (−96.4～19.2)	*P*=0.884	*P*=0.599
MMT 合計点数 [a]	観察期終了時	75	44.0 (21～55)	70	44.5 (22～55)	81	42.0 (22～55)		
	最終時	75	23.0 (0～55)	70	27.5 (1～55)	81	24.0 (0～55)		
	変化量	75	−21.0 (−50～3)	70	−15.0 (−42～10)	81	−17.0 (−45～6)	*P*=0.434	*P*=0.140
握力（右手）（kg）	観察期終了時	75	13.0 (0～40)	70	15.0 (0～40)	81	14.0 (0～37)		
	最終時	75	0.0 (0～34)	70	0.0 (0～35)	81	0.0 (0～29)		
	変化量	75	−8.0 (−36～2)	70	−7.5 (−34～6)	81	−8.0 (−37～8)	*P*=0.566	*P*=0.314
握力（左手）（kg）	観察期終了時	75	14.0 (0～41)	70	14.0 (0～45)	81	12.0 (0～36)		
	最終時	75	0.0 (0～33)	70	0.0 (0～44)	81	0.0 (0～26)		
	変化量	75	−8.0 (−41～5)	70	−6.0 (−37～3)	81	−7.0 (−31～0)	*P*=0.444	*P*=0.148
Norris スケール 合計点数 [b]	観察期終了時	75	83.0 (44～101)	70	81.0 (39～102)	81	82.0 (40～101)		
	最終時	75	35.0 (1～102)	70	41.0 (0～101)	81	31.0 (1～96)		
	変化量	75	−49.0 (−88～1)	70	−35.0 (−92～0)	81	−46.0 (−86～1)	*P*=0.598	*P*=0.276
ALSAQ-40 合計点数 [c]	観察期終了時	74	100.5 (54～147)	69	101.0 (52～167)	79	102.0 (55～179)		
	最終時	75	167.0 (40～200)	70	144.5 (47～196)	81	162.0 (80～200)		
	変化量	74	61.0 (−26～112)	69	42.0 (−32～124)	79	55.0 (−8～112)	*P*=0.545	*P*=0.775

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 2.7.6.6-23 を引用）

2.7.3.2.4 国内 762 試験（継続投与オープン試験）

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た被験者 3 例（[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）について，実施医療機関が原資料を全て廃棄した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）旨を治験依頼者が電話にて確認した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。治験依頼者は当該 3 例を医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice；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（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）を示した。

2.7.3.2.4.1 生存期間

Kaplan-Meier 法による各評価日における生存率を表 2.7.3-26 に，累積生存率（生存曲線）を図 2.7.3-13 に示した。生存期間は国内 762 試験の登録時点を起点とし，あらゆる原因による死亡をイベントとした。また，52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週以前の中止例は中止日で打ち切りとし，54 週以降の中止例又は死亡例並びにカットオフ日までの継続例は 52 週評価最終日で打ち切りとした。

Kaplan-Meier 法による生存率（95%信頼区間）は 4 週時 99.3%（97.9%，100.0%），16 週時 95.8%（92.4%，99.1%），28 週時 92.9%（88.6%，97.1%），40 週時 87.4%（81.7%，93.0%），52 週時 85.7%（79.7%，91.7%）であった。なお，生存期間の 25%点には達しなかった（添付資料 5.3.5.2.2 の表 14.2.1.1）。

表 2.7.3-26　生存率（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

Kaplan-Meier 法による推定	登録時からの評価時期					
	登録時	4 週	16 週	28 週	40 週	52 週 [a]
生存率（%）		99.3	95.8	92.9	87.4	85.7
95%信頼区間		97.9, 100.0	92.4, 99.1	88.6, 97.1	81.7, 93.0	79.7, 91.7
累積生存例数	144	142	134	123	108	62
死亡例数	－	1	5	4	7	2
打ち切り例数	－	1	3	7	8	44

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び [redacted]）除外

a: 54 週以降の中止例又は死亡例並びにカットオフ日までの継続例は 52 週評価最終日（52 週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日）で打ち切りとした。

（表 2.7.6.7-7 を引用）

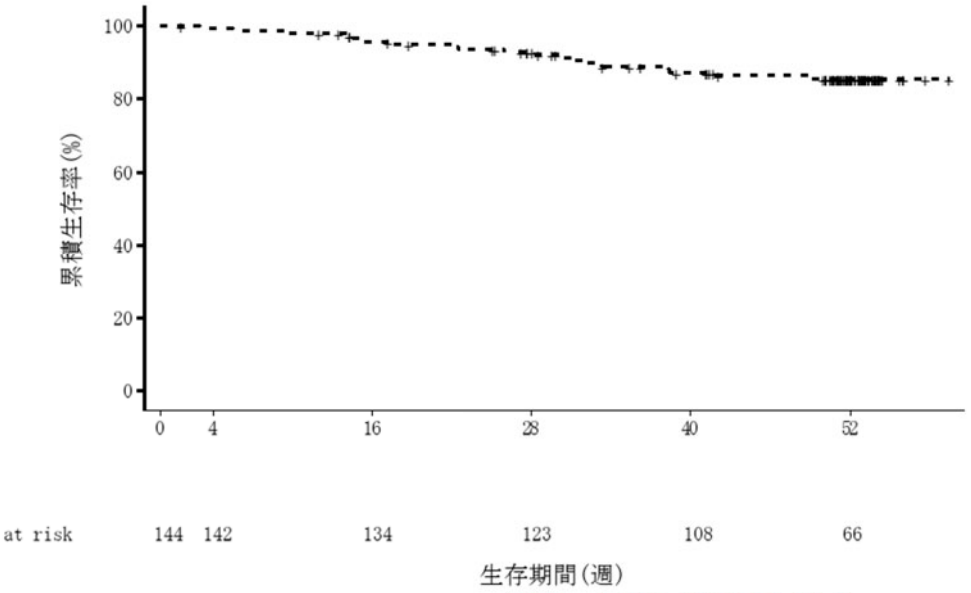


図 2.7.3-13　累積生存率（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外

（図 2.7.6.7-2 を引用）

2.7.3.2.4.2 イベント発生までの期間

国内 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 法による各評価日における累積イベント発生率を表 2.7.3-27 に，累積イベント発生率の推移を図 2.7.3-14 に示した。本治験では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をイベントと定義し，イベント発生日は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とした。52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週以前の中止例は中止日で打ち切りとした。また，54 週以降に中止又は初回イベントが発生した被験者あるいはカットオフ日時点までの継続例は 52 週評価最終日で打ち切りとした。

Kaplan-Meier 法による累積イベント発生率（95%信頼区間）は 4 週時 0.0%（0.0%，0.0%），16 週時 4.9%（0.2%，9.6%），28 週時 7.5%（1.7%，13.2%），40 週時 14.5%（6.5%，22.4%），52 週時 20.6%（11.2%，30.0%）であった。

Kaplan-Meier 法によるイベント発生率 25%までの期間には達しなかった（添付資料 5.3.5.2.2 の表 14.2.1.1）。

表 2.7.3-27　累積イベント発生率（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

Kaplan-Meier 法による推定	登録時	4 週	16 週	28 週	40 週	52 週 [a]
累積イベント発生率（%）		0.0	4.9	7.5	14.5	20.6
95%信頼区間		0.0, 0.0	0.2, 9.6	1.7, 13.2	6.5, 22.4	11.2, 30.0
国内 761 試験非イベント発生例数	82	82	76	69	58	28
イベント発生例数	—	0	4	2	5	4
打ち切り例数	—	0	2	5	6	26

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外

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

国内 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に解析した。

a: 54 週以降の中止例又は死亡例並びにカットオフ日までの継続例は 52 週評価最終日（52 週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日）で打ち切りとした。

（表 2.7.6.7-8 を引用）

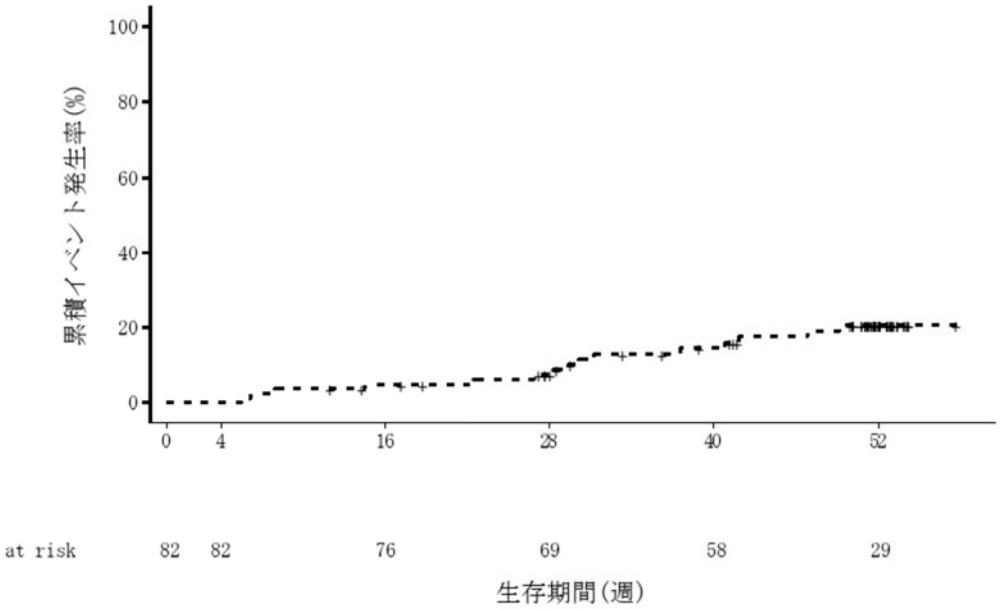


図 2.7.3-14　累積イベント発生率（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
国内 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に解析した。

（図 2.7.6.7-3 を引用）

2.7.3.2.4.3 ALSFRS-R

投与後 52 週までの各評価時期における ALSFRS-R 合計点数及び投与前からの変化量を表 2.7.3-28 に，ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移を図 2.7.3-15 に示した。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）であった。本薬投与後，最終評価日（52 週）の ALSFRS-R 合計点数の中央値（最小値～最大値）は 9.0（0～47）であり，投与前からの変化量の中央値（最小値～最大値）は–1.0（–17～3）であった。

表 2.7.3-28　各評価時期における ALSFRS-R 合計点数及び投与前からの変化量（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目	合計点数				変化量[a]			
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値
投与前	144	13.0	0	48				
4 週	141	12.0	0	48	141	0.0	–17	2
16 週	133	12.0	0	48	133	0.0	–17	3
28 週	122	11.5	0	48	122	–1.0	–17	1
40 週	106	10.5	0	47	106	–1.0	–17	0
52 週	101	9.0	0	47	101	–2.0	–17	0
最終評価日（52 週）[b]	143	9.0	0	47	143	–1.0	–17	3

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
ALSFRS-R 合計点数: 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）
a:　変化量の要約統計量は，投与前値及び各評価時点の両データを有する被験者を対象に算出した。
b:　中止時を含む 52 週までの規定された評価時期に取り扱われた最終のデータとした。

（表 2.7.6.7-9 を引用）

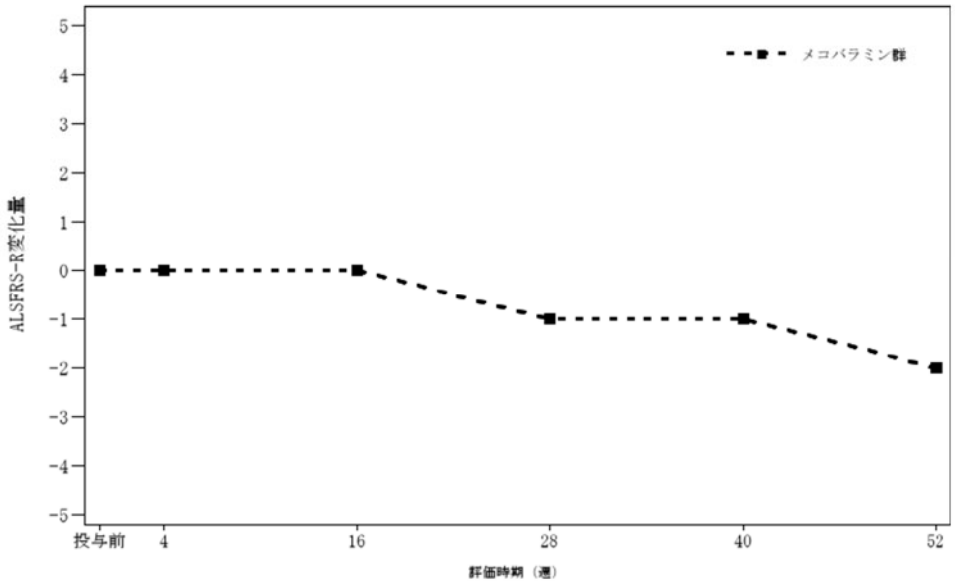


図 2.7.3-15 ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移
（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び[redacted]）除外

（図 2.7.6.7-4 を引用）

投与前の ALSFRS-R の 3 機能群（球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能）の合計点数の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 5.0（0～12），3.0（0～24）及び 4.0（0～12）であった。本薬投与後，最終評価日（52 週）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）の合計点数の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 4.0（0～12），2.0（0～24）及び 3.0（0～12）であり，投与前からの変化量の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 0.0（–9～2），0.0（–11～2）及び 0.0（–12～1）であった。

2.7.3.2.4.4 %FVC

%FVC の集計では，国内 761 試験において既にイベントが発生した被験者及び気管切開が実施された後に登録された被験者は集計の対象から除外した。投与前の%FVC の中央値（最小値～最大値）は 62.80%（8.4%～146.0%）であった。本薬投与後，最終評価日（52 週）の%FVC の中央値（最小値～最大値）は 48.30%（4.9%～144.5%），投与前からの変化量の中央値（最小値～最大値）は–6.30%（–41.5%～21.8%）であった。

2.7.3.2.5 その他の試験（臨床研究 3 試験）

ALS 患者を対象とし，高用量メコバラミン（シグマ社製）の有効性を検討した 3 つの臨床研究について，各試験の概略及び有効性の結果を本項に示す。

2.7.3.2.5.1 ALS 患者の CMAP に対する高用量メコバラミンの効果（短期効果–1）

本臨床研究では，ALS 患者に高用量メコバラミン（シグマ社製）を投与したときの compound muscle action potential（CMAP）に対する効果を二重盲検下で検討した。呼吸不全をきたしていない孤発性 ALS 患者を対象とし，本薬 1 日 1 回 25 mg（25 mg/日又は 360～610 μg/kg/日）又は 0.5 mg（0.5 mg/日又は 7～13 μg/kg/日）を 14 日間筋肉内投与した。

投与量に関してブラインドされた評価者が，本薬投与直前（Day 0），投与終了時（Day 14），投与終了後 2 週目（Day 28）の CMAP を測定した。CMAP は，両側の正中神経及び尺骨神経の

手首刺激を行った際には，短母指外転筋及び小指外転筋で測定し，両側脛骨神経の足首刺激を行った際には，足の母指外転筋で測定した。CMAP 振幅はベースライン・ピークを測定した。各々の患者における 6 筋肉の平均振幅値（CMAP 平均値）は，脊髄運動ニューロンによって刺激された筋肉線維数の指標とした。CMAP の正常域は，健康人 10 例（31～53 歳，男性 7 例）から得られた記録に基づき 7.30～12.82 mV（平均±2 SD）と規定した。

本試験に参加した 24 例のうち，12 例（45～66 歳，男性 5 例，女性 7 例）が 25 mg 群に，他の 12 例（41～66 歳，男性 6 例，女性 6 例）が 0.5 mg 群に振り分けられた。

0.5 mg 群の CMAP 振幅値は，投与直前と比較し，投与終了時，投与終了後 2 週目とも有意な変化を認めなかった（*P*=0.60，repeated measures ANOVA）。一方，25 mg 群の CMAP 振幅値は，投与直前と比較し，投与終了時には有意な変化を認めなかったが（*P*=0.46，paired *t*-test），投与終了後 2 週目には有意な増加を認めた（*P*=0.017，repeated measures ANOVA，及び *P*=0.038，paired *t*-test）。投与開始時及び投与終了後 2 週目の CMAP 振幅値の比について群間比較を行った結果，25 mg 群の CMAP 振幅値の比は 0.5 mg 群に比較して有意に高かった（*P*=0.030，unpaired *t*-test）。また，25 mg 群の被験者のうち，2 例で歩行障害の改善がみられた。

2.7.3.2.5.2 ALS 患者の筋力に対する高用量メコバラミンの効果（短期効果–2）

本臨床研究では，ALS 患者に高用量メコバラミン（シグマ社製）を投与したときの筋力に対する効果を modified MRC スコアを用いて二重盲検下で検討した。呼吸不全をきたしていない孤発性 ALS 患者を対象とし，本薬 1 日 1 回 50 mg 又は 0.5 mg を 14 日間筋肉内投与した。

頸部と上下肢の全 32 筋による徒手筋力試験を modified MRC スコアを用いて，投与開始時，投与終了時，投与終了後 2 週目及び投与終了後 4 週目に記録した。

本試験に参加した 21 例のうち，10 例が本薬 50 mg 群に，他の 11 例が本薬 0.5 mg 群に振り分けられた。両群間で，年齢，罹病期間，病型（球型又は四肢型），開始時の modified MRC スコア合計点に有意差は認められなかった。

50 mg 群と 0.5 mg 群の modified MRC スコアを比較した結果，投与終了時では両群間に差が認められなかったが，投与 6 週後（投与終了後 4 週目）では 50 mg 群で改善傾向が認められた（*P*=0.056，paired *t*-test）。

2.7.3.2.5.3 ALS 患者対する高用量メコバラミンの効果（長期効果）

本臨床研究では，ALS 患者に高用量メコバラミン（シグマ社製）を投与したときの生存期間又は呼吸器管理に至るまでの期間を非投与群とオープンで比較した。呼吸不全をきたしていない孤発性 ALS 患者を対象とし，本薬 50 mg を週 2 回筋肉内投与した。

本試験では，経過観察中に症状が進行しないもの，処方を変更したもの（リルゾールの投与を開始したもの），本薬大量投与を中断したもの，重篤な副作用が発現したものは解析対象から除外することとした。41 例の ALS 患者が試験に参加したが，そのうち 7 例（50 mg 群 4 例，非投与群 3 例）が解析から除外され，34 例（50 mg 群 18 例，非投与群 16 例）を解析対象とした。平均発症年齢，性別，病型（球型，四肢型），観察開始時の ALSFRS，平均罹病期間等について，投与群と非投与群で偏りを認めなかった。

生存期間又は呼吸器使用に至るまでの期間（平均値±標準偏差）は，非投与群（16 例）が 17.7±9.0 ヵ月であるのに対し，50 mg 群（18 例）は 27.7±19.8 ヵ月であり，有意に長かった（図 2.7.3-16：*P*=0.023，ログランク検定　2004 年 4 月末時点）。また，2004 年 4 月末時点において，非投与群では 16 例全例が死亡していたのに対し，50 mg 群では 18 例中 5 例が呼吸器を使用することなく生存中であった。

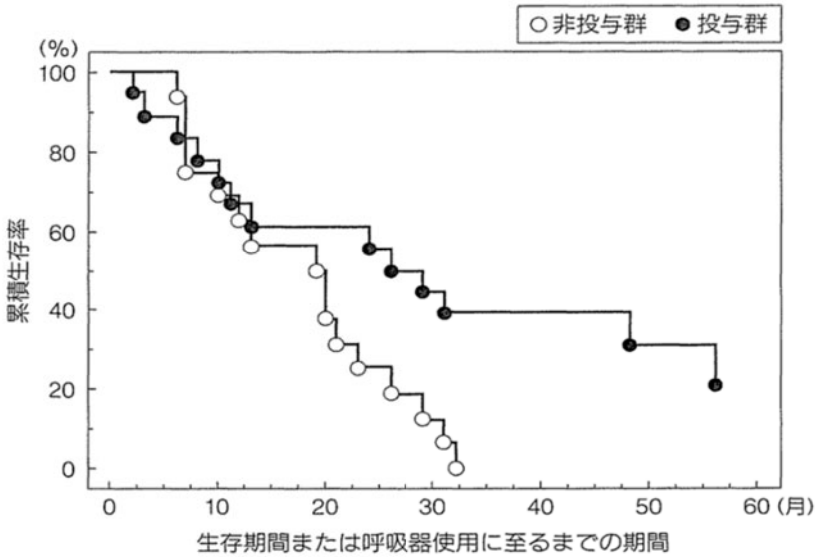


図 2.7.3-16　ALS 患者の生存期間又は呼吸器使用に至るまでの期間（Kaplan-Meier の生存曲線）

50 mg 群：本薬 50 mg/日　週 2 回筋注，非投与群：経過観察のみ

（図 2.7.6.5-1 を引用）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.3.3.1 試験対象集団
2.7.3.3.1.1 疾患の特性
2.7.3.3.1.1.1 選択基準

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験の主な選択基準を表 2.7.3-29 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 と診断された患者に加え，病初期の患者も対象に含めるために clinically probable-laboratory-supported ALS と診断された患者も対象とした。また，日常生活，就労がほぼ独力で可能な程度と判断された患者を対象とするために，重症度 1 度又は 2 度の患者で外来通院が可能な患者を対象とした。さらに，病初期の患者（発症後 3 年以内）を対象とし，進行の程度（観察期において ALSFRS-R 合計点数が 1～3 点低下）についても規定した。

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。

国内 763 試験は，国内 761 試験の結果に基づいて計画された試験であった。発症後 1 年以内の患者を対象とし，病勢進行の程度については「観察期間中（12 週間）に，ALSFRS-R 合計点数が 1～2 点低下した患者」であることを確認した。また，病初期の患者を対象とするため，診断感度を高めた updated Awaji 基準を用いることとした。

表 2.7.3-29 主な選択基準（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）
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）。	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。
診断基準	updated Awaji 基準の definite，probable 又は probable-laboratory supported ALS に該当する患者。	Airlie House 診断基準の 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。	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 1 年以内の患者。	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 1～2 点低下した患者。	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。	外来通院が可能な患者。	

2.7.3.3.1.1.2 除外基準

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験の主な除外基準を表 2.7.3-30 に示した。

国内 763 試験及び国内 761 試験では，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%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 2.7.3-30　主な除外基準（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）
呼吸器関連事項	気管切開を施行している患者。	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。	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。	%FVC が 60%以下の患者。	
	慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者	—	
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。	ビタミン B_{12} 欠乏に基づく神経症状を有する患者。	
	認知機能障害を有する患者	認知機能障害を有する患者	
エダラボン併用に関する事項	観察期登録前 4 週間以内にエダラボンを使用している患者	—[a]	—[a]
リルゾール併用に関する事項	同意取得後，リルゾールの服用を開始した患者，又は用量を変更・中止した患者	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。

a: ALS を適応症としたエダラボンの承認（2015 年；点滴静注製剤）前に実施された国内 761 試験及び主な評価を完了（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）した国内 762 試験についてはエダラボン併用に関する基準は設けなかった。

2.7.3.3.1.1.3 主な併用薬剤の規定

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験の主な併用薬剤に関する規定を表 2.7.3-31 に示した。

ALS は致死的な疾患であることから，既に ALS に対する薬剤として承認されているリルゾールの併用は可能とした。ただし，国内 763 試験及び国内 761 試験では，有効性評価に影響を与える可能性を考慮し，リルゾールの 1 日投与量に関する制限を設けた。

また，国内 763 試験及び国内 761 試験では，有効性評価への影響を考慮し，ALS に対して有効性を示す可能性があると考えられる薬剤，及びビタミン B_{12} を主成分とする薬剤（外用剤を除く）の併用を禁止した。さらに，被験者の安全性を考慮し，全試験で他の治験薬との併用を禁止した。

表 2.7.3-31　主な併用薬剤に関する規定（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）
併用リルゾールに関する規定	観察期開始時にリルゾールを服用している被験者は，以降の服用を可能とした。ただし，観察期開始時から治療期 16 週目又は中止時のいずれか早い方の日まで，リルゾールの 1 日投与量の変更や新たな服用は行わないこととした。リルゾールに起因すると考えられる有害事象が発現した場合，又は嚥下障害の亢進等によりやむを得ずリルゾールの 1 日投与量を変更せざるを得ないと判断された場合は，減量又は中止を可能とした。減量又は中止の後，増量又は再投与は不可とした。	観察期開始時にリルゾールを服用している被験者では，観察期開始時以降の服用を可能とした。ただし，原則として，観察期開始時から完了時又は中止時まで，リルゾールの 1 日投与量は変更しないこととした。観察期開始時にリルゾールを服用していない被験者においては，新たな服用を禁止とした。	リルゾールに関して，併用に関する規定なし。
併用禁止薬剤	ALS に対して有効性を示す可能性があると考えられる薬剤 ビタミン B_{12} を主成分とする薬剤（外用剤を除く） 他の治験薬，治験中の再生医療等製品及び治験機器	ALS に対して有効性を示す可能性があると考えられる薬剤。 ビタミン B_{12} を主成分とする薬剤（外用剤を除く）。 他の治験薬。	他の治験薬。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

本項では，プラセボ対照二重盲検比較試験である国内 763 試験及び国内 761 試験の FAS，並びに長期継続投与試験である国内 762 試験について示した。

なお，国内 761 試験については，FAS 全体に加え，以下の部分集団についても併せて示した（本項の部分集団に基づく解析は，全て国内 761 試験の開鍵後に計画したものである）。当該部分集団の結果に基づき，国内 763 試験がデザインされた。

- ALS 発症から治験開始日（観察期開始時の診断日）まで 12 ヵ月以下の部分集団（「発症から 12 ヵ月以下」）
- ALS 発症から治験開始日（観察期開始時の診断日）まで 12 ヵ月超の部分集団（「発症から 12 ヵ月超」）

2.7.3.3.1.2.1 人口統計学的特性

国内 763 試験（FAS），国内 761 試験（FAS）及び国内 762 試験（有効性解析対象集団）の人口統計学的特性の要約を表 2.7.3-32，表 2.7.3-33 及び表 2.7.3-34 にそれぞれ示した。

国内 763 試験の投与群合計において，性別の構成比は男性 57.4%（74/129 例），女性 42.6%（55/129 例）であった。また，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。

国内 761 試験の投与群合計において，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 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。

「発症から 12 ヵ月以下」では，FAS 全体と比べて男性の構成比がやや高く（68.1%，98/144 例），年齢は 62.3±9.9 歳であった。一方，「発症から 12 ヵ月超」では，男性の構成比がやや低く（55.3%，125/226 例），年齢は 61.5±10.3 歳であった。

国内 763 試験及び国内 761 試験の人口統計学的特性は類似していた。また，国内 762 試験の性別構成比及び年齢は国内 761 試験の FAS 全体と同様であった。

表 2.7.3-32　人口統計学的特性の要約（国内 763 試験，FAS）

項目		プラセボ群	50 mg 群	投与群合計
例数		64	65	129
性別	男性	40 (62.5)	34 (52.3)	74 (57.4)
	女性	24 (37.5)	31 (47.7)	55 (42.6)
年齢（歳）	65 歳未満	33 (51.6)	34 (52.3)	67 (51.9)
	65 歳以上	31 (48.4)	31 (47.7)	62 (48.1)
	平均値±標準偏差	60.8±12.1	61.2±11.4	61.0±11.7
	中央値	62.5	64	64
	最小値～最大値	25～86	32～85	25～86

（表 2.7.6.8-6 を引用）

表 2.7.3-33　人口統計学的特性の要約（国内 761 試験，FAS）

項目		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	投与群合計
FAS					
例数		123	124	123	370
性別	男性	71 (57.7)	81 (65.3)	71 (57.7)	223 (60.3)
	女性	52 (42.3)	43 (34.7)	52 (42.3)	147 (39.7)
年齢（歳）[a]	65 歳未満	61 (49.6)	77 (62.1)	65 (52.8)	203 (54.9)
	65 歳以上	62 (50.4)	47 (37.9)	58 (47.2)	167 (45.1)
	平均値±標準偏差	62.2±10.7	60.8±10.1	62.4±9.6	61.8±10.1
	中央値	65.0	61.5	63.0	63.0
	最小値～最大値	27～82	33～85	33～81	27～85
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下[b]					
例数		48	54	42	144
性別	男性	31 (64.6)	39 (72.2)	28 (66.7)	98 (68.1)
	女性	17 (35.4)	15 (27.8)	14 (33.3)	46 (31.9)
年齢（歳）[a]	65 歳未満	21 (43.8)	32 (59.3)	23 (54.8)	76 (52.8)
	65 歳以上	27 (56.3)	22 (40.7)	19 (45.2)	68 (47.2)
	平均値±標準偏差	63.7±9.1	61.4±10.8	61.7±9.7	62.3±9.9
	中央値	65.5	62.5	62.5	63.5
	最小値～最大値	44～81	33～85	41～76	33～85
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超[b]					
例数		75	70	81	226
性別	男性	40 (53.3)	42 (60.0)	43 (53.1)	125 (55.3)
	女性	35 (46.7)	28 (40.0)	38 (46.9)	101 (44.7)
年齢（歳）[a]	65 歳未満	40 (53.3)	45 (64.3)	42 (51.9)	127 (56.2)
	65 歳以上	35 (46.7)	25 (35.7)	39 (48.1)	99 (43.8)
	平均値±標準偏差	61.3±11.5	60.4±9.6	62.7±9.6	61.5±10.3
	中央値	62.0	60.0	64.0	62.0
	最小値～最大値	27～82	36～84	33～81	27～84

a: 国内 761 試験の同意取得日時点の年齢。b: 開鍵後に追加した解析に基づく結果，

（表 2.7.6.6-6，添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.1.3.4 を引用）

表 2.7.3-34　人口統計学的特性の要約（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目		国内 761 試験の投与群			合計 (n=144)
		プラセボ群 (n=44)	25 mg 群 (n=51)	50 mg 群 (n=49)	
性別	男性	24 (54.5)	35 (68.6)	29 (59.2)	88 (61.1)
	女性	20 (45.5)	16 (31.4)	20 (40.8)	56 (38.9)
年齢（歳）[a]	65 歳未満	25 (56.8)	29 (56.9)	24 (49.0)	78 (54.2)
	65 歳以上	19 (43.2)	22 (43.1)	25 (51.0)	66 (45.8)
	平均値±標準偏差	61.3±10.6	61.4±9.7	63.6±10.1	62.1±10.1
	中央値	64.0	62.0	65.0	64.0
	最小値～最大値	31～74	37～80	44～80	31～80

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び[redacted]）除外
a:　国内 762 試験登録日時点の年齢

（表 2.7.6.7-4 を引用）

2.7.3.3.1.2.2 ALS の初発症状，発症型及び発症からの期間

国内 763 試験（FAS），国内 761 試験（FAS）及び国内 762 試験（有効性解析対象集団）の ALS の初発症状，発症型及び発症からの期間を表 2.7.3-35，表 2.7.3-36 及び表 2.7.3-37 にそれぞれ示した。

国内 763 試験の投与群合計において，ALS の初発症状は，球発症型 29.5%（38/129 例），上肢発症型 50.4%（65/129 例），下肢発症型 20.2 %（26/129 例）であり，発症型は孤発性 99.2%（128/129 例），家族性 0.8%（1/129 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，8.4（3.1～11.5）ヵ月であった。

国内 761 試験の投与群合計において，ALS の初発症状は，球発症型 23.5%（87/370 例），上肢発症型 49.5%（183/370 例），下肢発症型 27.0%（100/370 例）であり，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。

「発症から 12 ヵ月以下」及び「発症から 12 ヵ月超」における 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，それぞれ 12.0（5～15）ヵ月及び 24.0（15～38）ヵ月であった。ALS の初発症状及び発症型の構成比については，FAS 全体と同様であった。

国内 762 試験の初発症状，発症型の構成比及び ALS 発症から国内 761 試験治療期開始までの期間は国内 761 試験の FAS と同様であった。なお，ALS 発症から国内 762 試験登録時までの期間は 53.2±17.9 ヵ月であった。

表 2.7.3-35　ALS の初発症状，発症型及び発症からの期間（国内 763 試験，FAS）

項目		プラセボ群	50 mg 群	投与群合計
例数		64	65	129
初発症状	球発症型	19 (29.7)	19 (29.2)	38 (29.5)
	上肢発症型	32 (50.0)	33 (50.8)	65 (50.4)
	下肢発症型	13 (20.3)	13 (20.0)	26 (20.2)
ALS 発症型	孤発性	64 (100.0)	64 (98.5)	128 (99.2)
	家族性	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
ALS 発症から治療期開始までの期間（ヵ月）	平均値±標準偏差	8.5±2.3	8.2±2.4	8.3±2.3
	中央値	9.0	8.1	8.4
	最小値～最大値	3.1～11.5	3.1～11.5	3.1～11.5

（表 2.7.6.8-7 を引用）

表 2.7.3-36　ALS の初発症状，発症型及び発症からの期間（国内 761 試験，FAS）

項目		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	投与群合計
FAS					
例数		123	124	123	370
初発症状	球発症型	30 (24.4)	29 (23.4)	28 (22.8)	87 (23.5)
	上肢発症型	60 (48.8)	62 (50.0)	61 (49.6)	183 (49.5)
	下肢発症型	33 (26.8)	33 (26.6)	34 (27.6)	100 (27.0)
ALS 発症型	孤発性	117 (95.1)	122 (98.4)	118 (95.9)	357 (96.5)
	家族性	6 (4.9)	2 (1.6)	5 (4.1)	13 (3.5)
ALS 発症から治療期開始までの期間（ヵ月）	平均値±標準偏差	19.6±8.1	19.2±8.2	19.7±7.8	19.5±8.0
	中央値	19.0	17.0	18.0	18.0
	最小値～最大値	5～38	6～38	6～38	5～38
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [a]					
例数		48	54	42	144
初発症状	球発症型	14 (29.2)	11 (20.4)	10 (23.8)	35 (24.3)
	上肢発症型	25 (52.1)	31 (57.4)	19 (45.2)	75 (52.1)
	下肢発症型	9 (18.8)	12 (22.2)	13 (31.0)	34 (23.6)
ALS 発症型	孤発性	43 (89.6)	53 (98.1)	40 (95.2)	136 (94.4)
	家族性	5 (10.4)	1 (1.9)	2 (4.8)	8 (5.6)
ALS 発症から治療期開始までの期間（ヵ月）	平均値±標準偏差	11.6±2.3	11.9±2.3	11.7±2.3	11.7±2.3
	中央値	12.0	12.0	12.0	12.0
	最小値～最大値	5～15	6～15	6～15	5～15
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [a]					
例数		75	70	81	226
初発症状	球発症型	16 (21.3)	18 (25.7)	18 (22.2)	52 (23.0)
	上肢発症型	35 (46.7)	31 (44.3)	42 (51.9)	108 (47.8)
	下肢発症型	24 (32.0)	21 (30.0)	21 (25.9)	66 (29.2)
ALS 発症型	孤発性	74 (98.7)	69 (98.6)	78 (96.3)	221 (97.8)
	家族性	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (3.7)	5 (2.2)
ALS 発症から治療期開始までの期間（ヵ月）	平均値±標準偏差	24.7±6.0	24.8±6.4	23.9±6.2	24.5±6.2
	中央値	24.0	24.0	23.0	24.0
	最小値～最大値	16～38	15～38	15～38	15～38

a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-7，添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.1.3.4 を引用）

表 2.7.3-37　ALS の初発症状，発症型及び発症からの期間（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目		国内 761 試験の投与群			合計 (n=144)
		プラセボ群 (n=44)	25 mg 群 (n=51)	50 mg 群 (n=49)	
初発症状	球発症型	8 (18.2)	6 (11.8)	8 (16.3)	22 (15.3)
	上肢発症型	23 (52.3)	31 (60.8)	27 (55.1)	81 (56.3)
	下肢発症型	13 (29.5)	14 (27.5)	14 (28.6)	41 (28.5)
ALS 発症型	孤発性	41 (93.2)	50 (98.0)	47 (95.9)	138 (95.8)
	家族性	3 (6.8)	1 (2.0)	2 (4.1)	6 (4.2)
ALS 発症から国内 761 試験治療期開始までの期間（ヵ月）	平均±標準偏差	20.5±8.4	20.6±8.9	18.9±7.6	20.0±8.3
	中央値	20.0	19.0	18.0	19.0
	最小値～最大値	8～38	6～38	6～38	6～38
ALS 発症から国内 762 試験登録時までの期間（ヵ月）	平均±標準偏差	52.2±19.1	54.6±18.5	52.6±16.4	53.2±17.9
	中央値	56.5	56.0	55.0	56.0
	最小値～最大値	15～81	12～82	16～82	12～82

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び [redacted]）除外

（表 2.7.6.7-5 を引用）

2.7.3.3.1.2.3 ALSFRS-R 合計点数

国内 763 試験（FAS）及び 761 試験（FAS）の観察期における ALSFRS-R 合計点数の要約を表 2.7.3-38 及び表 2.7.3-39 にそれぞれ示し，国内 762 試験（有効性解析対象集団）の投与前の ALSFRS-R 合計点数の要約を表 2.7.3-40 に示した。

国内 763 試験の投与群合計において，ALSFRS-R の合計点数の中央値（最小値～最大値）は，観察期開始時 44（33～48）点，観察期終了時 43（31～47）点であり，観察期間の変化は–1 点 54.3%（70/129 例），–2 点 45.7%（59/129 例）であった。

国内 761 試験の投与群合計において，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。

「発症から 12 ヵ月以下」，「発症から 12 ヵ月超」についても，観察期における ALSFRS-R 合計点数は FAS 全体とほぼ同様であった。

国内 762 試験の投与前における，投与群合計での ALSFRS-R の合計点数の中央値（最小値～最大値）は 13.0（0～48）点であった。

表 2.7.3-38　観察期における ALSFRS-R 合計点数（国内 763 試験，FAS）

項目		プラセボ群	50 mg 群	投与群合計
例数		64	65	129
観察期開始時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	43.8±2.6	43.9±2.5	43.8±2.5
	中央値	44	44	44
	最小値～最大値	33～48	38～48	33～48
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	42.3±2.7	42.4±2.6	42.4±2.6
	中央値	43	43	43
	最小値～最大値	31～46	36～47	31～47
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	36 (56.3)	34 (52.3)	70 (54.3)
	–2 点	28 (43.8)	31 (47.7)	59 (45.7)

（表 2.7.6.8-7 を引用）

表 2.7.3-39　観察期における ALSFRS-R 合計点数（国内 761 試験，FAS）

項目		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	投与群合計
FAS					
例数		123	124	123	370
観察期開始時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	42.1±3.5	41.7±3.8	41.9±3.8	41.9±3.7
	中央値	43.0	42.0	43.0	43.0
	最小値～最大値	30～48	30～48	31～48	30～48
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	40.1±3.5	39.8±4.0	39.9±4.0	40.0±3.8
	中央値	41.0	40.0	40.0	40.0
	最小値～最大値	28～47	29～47	28～47	28～47
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	42 (34.1)	45 (36.3)	42 (34.1)	129 (34.9)
	–2 点	46 (37.4)	41 (33.1)	45 (36.6)	132 (35.7)
	–3 点	35 (28.5)	38 (30.6)	36 (29.3)	109 (29.5)
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [a]					
例数		48	54	42	144
観察期開始時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	43.0±3.1	42.7±3.6	43.5±3.2	43.1±3.3
	中央値	43.5	43.0	44.0	43.5
	最小値～最大値	30～48	31～48	35～48	30～48
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	41.0±3.2	40.7±3.8	41.5±3.6	41.0±3.5
	中央値	42.0	41.0	42.0	42.0
	最小値～最大値	28～46	30～46	32～47	28～47
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	16 (33.3)	17 (31.5)	16 (38.1)	49 (34.0)
	–2 点	16 (33.3)	20 (37.0)	12 (28.6)	48 (33.3)
	–3 点	16 (33.3)	17 (31.5)	14 (33.3)	47 (32.6)
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [a]					
例数		75	70	81	226
観察期開始時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	41.5±3.6	41.0±3.8	41.0±3.9	41.2±3.8
	中央値	41.0	42.0	42.0	42.0
	最小値～最大値	33～48	30～48	31～48	30～48
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	39.6±3.6	39.1±4.1	39.1±4.0	39.3±3.9
	中央値	40.0	39.0	40.0	40.0
	最小値～最大値	30～47	29～47	28～47	28～47
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	19 (25.3)	21 (30.0)	20 (24.7)	60 (26.5)
	–2 点	30 (40.0)	21 (30.0)	33 (40.7)	84 (37.2)
	–3 点	26 (34.7)	28 (40.0)	28 (34.6)	82 (36.3)

ALSFRS-R 合計点数: 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）
a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-7，添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.1.3.4 を引用）

表 2.7.3-40　投与前の ALSFRS-R 合計点数（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目		国内 761 試験の投与群			合計
		プラセボ群 (n=44)	25 mg 群 (n=51)	50 mg 群 (n=49)	(n=144)
国内 762 試験投与前の ALSFRS-R 合計点数	平均値±標準偏差	15.4±11.6	16.7±13.0	18.2±13.0	16.8±12.6
	中央値	12.0	13.0	15.0	13.0
	最小値～最大値	1～39	0～47	1～48	0～48

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外
ALSFRS-R 合計点数: 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 2.7.6.7-5 を引用）

2.7.3.3.1.2.4 %FVC 及び呼吸機能

国内 763 試験（FAS）及び国内 761 試験（FAS）の観察期における%FVC の要約を表 2.7.3-41 及び表 2.7.3-42 に示し，国内 762 試験（有効性解析対象集団）の投与前の呼吸機能の要約を表 2.7.3-43 に示した。

国内 763 試験の投与群合計において，%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，観察期間の変化量の中央値（最小値～最大値）は–2.6%（–49.7%～16%）であった。

国内 761 試験の投与群合計において，%FVC の中央値（最小値～最大値）は，観察期開始時 93.60%（60.6%～161.6%），観察期終了時 91.50%（60.2%～160.3%）であり，観察期間の変化量の中央値（最小値～最大値）は–3.65%（–50.6%～39.9%）であった。

各部分集団の観察期における%FVC は FAS 全体と大きくは異ならなかったが，観察期開始時の%FVC は，FAS 全体と比べて「発症から 12 ヵ月以下」でわずかに高く，「発症から 12 ヵ月超」でわずかに低かった。

国内 762 試験の投与前における，投与群合計での%FVC の中央値（最小値～最大値）は 62.80%（8.4%～146.0%）であった。半数近く（43.1%，62/144 例）の被験者が国内 761 試験でイベントが発生しており，イベントの種類は，非侵襲的呼吸補助装置の終日装着が 26.4%（38/144 例），侵襲的呼吸補助装置の装着が 16.7%（24/144 例）であった。

表 2.7.3-41　観察期における%FVC（国内 763 試験，FAS）

項目		プラセボ群	50 mg 群	投与群合計
例数		64	65	129
観察期開始時 %FVC	平均値±標準偏差	94.71±14.88	97.36±15.74	96.04±15.32
	中央値	95.2	96.9	96
	最小値～最大値	62.9～138.7	69.7～132.9	62.9～138.7
観察期終了時 %FVC	平均値±標準偏差	90.56±16.85	93.44±16.85	92.01±16.85
	中央値	91.85	93.8	92
	最小値～最大値	61.4～138.2	60.1～131	60.1～138.2
観察期間の %FVC 変化量	平均値±標準偏差	–4.15±8.63	–3.92±8.49	–4.03±8.53
	中央値	–3.3	–2.6	–2.6
	最小値～最大値	–30～16	–49.7～10	–49.7～16

（表 2.7.6.8-7 を引用）

表 2.7.3-42　観察期における%FVC（国内 761 試験，FAS）

項目		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	投与群合計
FAS					
例数		123	124	123	370
観察期開始時 %FVC	平均値±標準偏差	97.40±18.22	93.75±17.26	93.99±15.97	95.04±17.21
	中央値	98.40	91.40	93.50	93.60
	最小値～最大値	60.6～161.6	62.4～129.8	62.5～137.4	60.6～161.6
観察期終了時 %FVC	平均値±標準偏差	92.83±20.07	89.98±17.45	89.39±17.55	90.74±18.41
	中央値	91.70	91.75	89.20	91.50
	最小値～最大値	60.8～160.3	60.2～127.1	60.5～139.8	60.2～160.3
観察期間の %FVC 変化量	平均値±標準偏差	–4.57±10.63	–3.76±9.36	–4.59±8.77	–4.31±9.60
	中央値	–3.70	–3.30	–3.20	–3.65
	最小値～最大値	–38.7～39.9	–50.6～25.5	–30.9～16.8	–50.6～39.9
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下[a]					
例数		48	54	42	144
観察期開始時 %FVC	平均値±標準偏差	100.27±19.76	95.76±18.04	95.73±15.68	97.25±18.00
	中央値	99.20	95.25	94.10	97.55
	最小値～最大値	65.6～161.6	62.4～128.3	62.5～128.9	62.4～161.6
観察期終了時 %FVC	平均値±標準偏差	91.99±21.84	91.80±19.52	90.01±15.78	91.34±19.24
	中央値	89.90	93.55	92.05	91.65
	最小値～最大値	60.8～160.3	60.2～127.1	63.2～116.5	60.2～160.3
観察期間の %FVC 変化量	平均値±標準偏差	–8.29±9.39	–3.96±8.08	–5.72±9.89	–5.91±9.20
	中央値	–6.75	–3.25	–2.75	–4.90
	最小値～最大値	–38.7～12.5	–24.1～8.3	–30.9～12.8	–38.7～12.8
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超[a]					
例数		75	70	81	226
観察期開始時 %FVC	平均値±標準偏差	95.57±17.05	92.20±16.60	93.09±16.14	93.63±16.58
	中央値	96.00	91.10	93.10	91.75
	最小値～最大値	60.6～136.0	63.3～129.8	64.4～137.4	60.6～137.4
観察期終了時 %FVC	平均値±標準偏差	93.38±18.99	88.59±15.67	89.07±18.49	90.35±17.89
	中央値	94.60	89.95	88.70	91.15
	最小値～最大値	61.0～132.9	63.2～119.8	60.5～139.8	60.5～139.8
観察期間の %FVC 変化量	平均値±標準偏差	–2.19±10.75	–3.61±10.30	–4.01±8.14	–3.28±9.73
	中央値	–2.70	–3.30	–3.70	–3.00
	最小値～最大値	–35.1～39.9	–50.6～25.5	–28.1～16.8	–50.6～39.9

a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-7，添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.1.3.4 を引用）

表 2.7.3-43　投与前の呼吸機能（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目		国内 761 試験の投与群			合計 (n=144)
		プラセボ群 (n=44)	25 mg 群 (n=51)	50 mg 群 (n=49)	
国内 762 試験投与前の%FVC[a]	例数	20	28	25	73
	平均値±標準偏差	63.36±29.36	50.91±27.40	63.86±35.03	58.76±30.93
	中央値	63.90	54.95	64.40	62.80
	最小値～最大値	9.8～103.9	8.4～92.2	12.2～146.0	8.4～146.0
国内 761 試験でのイベント発生	なし	23 (52.3)	32 (62.7)	27 (55.1)	82 (56.9)
	あり	21 (47.7)	19 (37.3)	22 (44.9)	62 (43.1)
国内 761 試験でのイベントの種類	非侵襲的呼吸補助装置の終日装着	13 (29.5)	15 (29.4)	10 (20.4)	38 (26.4)
	侵襲的呼吸補助装置の装着	8 (18.2)	4 (7.8)	12 (24.5)	24 (16.7)
国内 762 試験投与前の呼吸機能	非侵襲的呼吸補助装置の装着	12 (27.3)	13 (25.5)	18 (36.7)	43 (29.9)
	侵襲的呼吸補助装置の装着	14 (31.8)	17 (33.3)	11 (22.4)	42 (29.2)
	気管切開	16 (36.4)	19 (37.3)	13 (26.5)	48 (33.3)
国内 762 試験投与前の非侵襲的呼吸補助装置の終日装着合計時間（時間/日）	例数	12	13	18	43
	平均値±標準偏差	17.8±8.4	12.5±7.9	17.8±8.0	16.2±8.3
	中央値	22.5	10.0	22.5	22.0
	最小値～最大値	2～24	1～24	2～24	1～24

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び[redacted]）除外

a: 国内 761 試験において既にイベントが発生した被験者及び気管切開が実施された後に登録された被験者は集計から除外した。

（表 2.7.6.7-5 を引用）

2.7.3.3.1.2.5 ALS 診断基準及び重症度

国内 763 試験（FAS）及び国内 761 試験（FAS）の観察期終了時における ALS 診断基準及び重症度の要約を表 2.7.3-44 及び表 2.7.3-45 に示し，国内 762 試験（有効性解析対象集団）の投与前の ALS 診断基準及び重症度の要約を表 2.7.3-46 に示した。

国内 763 試験の投与群合計において，観察期終了時の updated Awaji 基準に基づく分類は，definite 30.2%（39/129 例），probable 48.1%（62/129 例），probable-laboratory supported 21.7%（28/129 例）であった。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 17.1%（22/129 例），clinically probable ALS 46.5%（60/129 例），clinically probable-laboratory-supported ALS 30.2%（39/129 例），clinically possible ALS 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 32.6%（42/129 例），2 度 67.4%（87/129 例）であった。

国内 761 試験の投与群合計において，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。

各部分集団の観察期終了時の診断分類の割合及び ALS の重症度基準の分類は FAS 全体と大きくは異ならなかったが，「発症から 12 ヵ月以下」では 1 度の被験者の割合がわずかに高く（21.5%，31/144 例），「発症から 12 ヵ月超」でわずかに低かった（8.8%，20/226 例）。

国内 762 試験の投与前における，投与例合計での El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は，

clinically definite ALS 62.5%（90/144 例），clinically probable ALS 31.3%（45/144 例），clinically probable-laboratory-supported ALS 6.3%（9/144 例）であった。また，ALS の重症度基準は，3 度以上の被験者が 85.4%（123/144 例）とほとんどであり，1 度又は 2 度の被験者は 14.6%（21/144 例）であった。

表 2.7.3-44　観察期終了時における ALS 診断基準及び重症度（国内 763 試験，FAS）

項目		プラセボ群	50 mg 群	投与群合計
例数		64	65	129
観察期終了時 updated Awaji 基準による診断	definite	16 (25.0)	23 (35.4)	39 (30.2)
	probable	32 (50.0)	30 (46.2)	62 (48.1)
	probable-laboratory supported	16 (25.0)	12 (18.5)	28 (21.7)
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	10 (15.6)	12 (18.5)	22 (17.1)
	clinically probable ALS	30 (46.9)	30 (46.2)	60 (46.5)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	20 (31.3)	19 (29.2)	39 (30.2)
	clinically possible ALS	4 (6.3)	4 (6.2)	8 (6.2)
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	21 (32.8)	21 (32.3)	42 (32.6)
	2 度	43 (67.2)	44 (67.7)	87 (67.4)

（表 2.7.6.8-7 を引用）

表 2.7.3-45　観察期終了時における ALS 診断基準及び重症度（国内 761 試験，FAS）

項目		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	投与群合計
FAS					
例数		123	124	123	370
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	33 (26.8)	43 (34.7)	49 (39.8)	125 (33.8)
	clinically probable ALS	62 (50.4)	60 (48.4)	49 (39.8)	171 (46.2)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	28 (22.8)	21 (16.9)	25 (20.3)	74 (20.0)
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	14 (11.4)	20 (16.1)	17 (13.8)	51 (13.8)
	2 度	109 (88.6)	104 (83.9)	106 (86.2)	319 (86.2)
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [a]					
例数		48	54	42	144
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	15 (31.3)	20 (37.0)	16 (38.1)	51 (35.4)
	clinically probable ALS	22 (45.8)	25 (46.3)	19 (45.2)	66 (45.8)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	11 (22.9)	9 (16.7)	7 (16.7)	27 (18.8)
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	8 (16.7)	14 (25.9)	9 (21.4)	31 (21.5)
	2 度	40 (83.3)	40 (74.1)	33 (78.6)	113 (78.5)
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [a]					
例数		75	70	81	226
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	18 (24.0)	23 (32.9)	33 (40.7)	74 (32.7)
	clinically probable ALS	40 (53.3)	35 (50.0)	30 (37.0)	105 (46.5)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	17 (22.7)	12 (17.1)	18 (22.2)	47 (20.8)
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	6 (8.0)	6 (8.6)	8 (9.9)	20 (8.8)
	2 度	69 (92.0)	64 (91.4)	73 (90.1)	206 (91.2)

a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-7，添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.1.3.4 を引用）

表 2.7.3-46　投与前の ALS 診断基準及び重症度（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目		国内 761 試験の投与群			合計 (n=144)
		プラセボ群 (n=44)	25 mg 群 (n=51)	50 mg 群 (n=49)	
国内 762 試験投与前の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	26 (59.1)	33 (64.7)	31 (63.3)	90 (62.5)
	clinically probable ALS	15 (34.1)	15 (29.4)	15 (30.6)	45 (31.3)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	3 (6.8)	3 (5.9)	3 (6.1)	9 (6.3)
国内 762 試験投与前の ALS 重症度基準	1 度	1 (2.3)	2 (3.9)	1 (2.0)	4 (2.8)
	2 度	4 (9.1)	5 (9.8)	8 (16.3)	17 (11.8)
	3 度	10 (22.7)	9 (17.6)	9 (18.4)	28 (19.4)
	4 度	8 (18.2)	19 (37.3)	15 (30.6)	42 (29.2)
	5 度	21 (47.7)	16 (31.4)	16 (32.7)	53 (36.8)
	1 度，2 度	5 (11.4)	7 (13.7)	9 (18.4)	21 (14.6)
	3 度，4 度，5 度	39 (88.6)	44 (86.3)	40 (81.6)	123 (85.4)

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外

（表 2.7.6.7-5 を引用）

2.7.3.3.1.2.6 リルゾール服用の有無

国内 763 試験（FAS）及び国内 761 試験（FAS）の観察期におけるリルゾール服用の有無を表 2.7.3-47 及び表 2.7.3-48 に示した。

国内 763 試験の投与群合計において，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。

国内 761 試験の投与群合計において，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。

「発症から 12 ヵ月以下」，「発症から 12 ヵ月超」の各部分集団についても，リルゾール服用率は FAS 全体と同程度であった。

表 2.7.3-47　観察期におけるリルゾールの服用状況（国内 763 試験，FAS）

項目		プラセボ群	50 mg 群	投与群合計
例数		64	65	129
観察期間のリルゾール服用有無	なし	6 (9.4)	7 (10.8)	13 (10.1)
	あり	58 (90.6)	58 (89.2)	116 (89.9)

（表 2.7.6.8-7 を引用）

表 2.7.3-48　観察期におけるリルゾールの服用状況（国内 761 試験，FAS）

項目		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	投与群合計
FAS					
例数		123	124	123	370
観察期間のリルゾール服用有無	なし	13 (10.6)	12 (9.7)	13 (10.6)	38 (10.3)
	あり	110 (89.4)	112 (90.3)	110 (89.4)	332 (89.7)
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [a]					
例数		48	54	42	144
観察期間のリルゾール服用有無	なし	5 (10.4)	5 (9.3)	1 (2.4)	11 (7.6)
	あり	43 (89.6)	49 (90.7)	41 (97.6)	133 (92.4)
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [a]					
例数		75	70	81	226
観察期間のリルゾール服用有無	なし	8 (10.7)	7 (10.0)	12 (14.8)	27 (11.9)
	あり	67 (89.3)	63 (90.0)	69 (85.2)	199 (88.1)

a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-7，添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.1.3.4 を引用）

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

国内 763 試験（治療期），国内 761 試験及び国内 762 試験における被験者の内訳を，表 2.7.3-49，表 2.7.3-50 及び表 2.7.3-51 にそれぞれ示した。

国内 763 試験では，観察期終了時の適格性が確認された被験者 130 例について，登録センターが動的割付により，プラセボ群，50 mg 群のいずれかの群に割り付けた。治療期投薬例 130 例（プラセボ群及び 50 mg 群各 65 例）のうち，治療期中止例は 3 例であり，3 例とも中止理由は「被験者より治験参加継続拒否又は同意撤回の申し出」（プラセボ群 1 例，50 mg 群 2 例）であった。継続投与期未移行例は 2 例（いずれもプラセボ群）であった。

国内 761 試験では，観察期終了時の適格性が確認された被験者について，登録センターが動的割付けにより，プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群のいずれかの群に割り付けた。治療期登録例 373 例（プラセボ群 124 例，25 mg 群 124 例，50 mg 群 125 例）のうち中止例は 113 例（プラセボ群 38 例，25 mg 群 36 例，50 mg 群 39 例）であった。中止理由は，被験者の治験参加継続拒否 60 例，治験責任医師等の判断 14 例，直前の投与日から 29 日以上の休薬 11 例，有害事象の発現 10 例，リルゾール併用に関する変更 8 例，不適格例 3 例，その他 7 例であった。その結果，完了例は 260 例（プラセボ群 86 例，25 mg 群 88 例，50 mg 群 86 例）であり，このうち，イベント発生による完了例は 165 例（プラセボ群 57 例，25 mg 群 53 例，50 mg 群 55 例），治療期完了例は 95 例（プラセボ群 29 例，25 mg 群 35 例，50 mg 群 31 例）であった。イベント発生による完了例の内訳は，非侵襲的呼吸補助装置の終日装着例 37 例（プラセボ群 14 例，25 mg 群 8 例，50 mg 群 15 例），侵襲的呼吸補助装置の装着例 55 例（プラセボ群 18 例，25 mg 群 22 例，50 mg 群 15 例）及び死亡例 73 例（プラセボ群 25 例，25 mg 群 23 例，50 mg 群 25 例）であった。なお，治療期に登録されたが治験薬が投与されなかった症例（未投与例）はいなかった。

国内 762 試験の登録例は 149 例であった。登録例のうち治験薬投与前に死亡した 1 例（未投与例）及び原疾患進行のため通院困難となり，治験薬未投与のまま中止した 1 例（計 2 例，未投与例）を除く 147 例に治験薬が投与された。カットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点での完了例（死亡例）27 例及び中止例 41 例のうち，各被験者の 52 週評価最終日（52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週時）における完了例（死亡例）及び中止例はそれぞれ 20 例及び 13 例であった。

表 2.7.3-49　被験者の内訳（国内 763 試験，治療期）

内訳		プラセボ群	50 mg 群	投与群計
未投与例		0	0	0
治療期投薬例		65	65	130
治療期中止例		1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
中止理由	被験者より治験参加継続拒否又は同意撤回の申し出	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
治療期完了例		64 (98.5)	63 (96.9)	127 (97.7)

数字は該当する例数，（　）内は各投与群の治療期投薬例数に対する割合（%）

（表 2.7.6.8-3 を引用）

表 2.7.3-50　被験者の内訳（国内 761 試験）

内訳		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	投与群合計
治療期登録例（無作為化割付けされた被験者）		124	124	125	373
未投与例		0	0	0	0
投与例		124 (100.0)	124 (100.0)	125 (100.0)	373 (100.0)
完了例[a]		86 (69.4)	88 (71.0)	86 (68.8)	260 (69.7)
イベント発生による完了例[a]		57 (46.0)	53 (42.7)	55 (44.0)	165 (44.2)
非侵襲的呼吸補助装置の終日装着例		14 (11.3)	8 (6.5)	15 (12.0)	37 (9.9)
侵襲的呼吸補助装置の装着例		18 (14.5)	22 (17.7)	15 (12.0)	55 (14.7)
死亡例		25 (20.2)	23 (18.5)	25 (20.0)	73 (19.6)
治療期（182 週）完了例		29 (23.4)	35 (28.2)	31 (24.8)	95 (25.5)
中止例		38 (30.6)	36 (29.0)	39 (31.2)	113 (30.3)
中止理由	被験者より治験参加継続拒否の申し出があった場合	21 (16.9)	16 (12.9)	23 (18.4)	60 (16.1)
	被験者より同意撤回の申し出があった場合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有害事象の発現を認め，治験責任医師等が治験の継続を困難と判断した場合	5 (4.0)	4 (3.2)	1 (0.8)	10 (2.7)
	被験者の妊娠の報告があった場合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与開始後に，被験者が対象として不適格であったと判明した場合	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	3 (0.8)
	緊急キーコードを開鍵した場合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	治験責任医師等が，有効性評価又は安全性確保の上で治験の中止を適切と判断した場合等	6 (4.8)	3 (2.4)	5 (4.0)	14 (3.8)
	直前の投与日から 29 日以上休薬した場合	0 (0.0)	8 (6.5)	3 (2.4)	11 (2.9)
	観察期開始時以降，リルゾールの服用を新たに開始した場合。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場合	3 (2.4)	2 (1.6)	3 (2.4)	8 (2.1)
	その他	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	7 (1.9)

数字は該当する例数，（　）内は各投与群の投与例数に対する割合（%）

a: イベント発生による完了例のうち，症例 ID：[redacted]（侵襲的呼吸補助装置の装着），[redacted]（侵襲的呼吸補助装置の装着），[redacted]（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着，イベント発生日とされた日のあとに離脱が確認されたため）の 3 例については，イベント発生までの期間の解析では非イベント例として扱う（打ち切りとする）こととした。一方，中止例のうち，中止後 28 日以内のイベント発生が確認された 3 例（症例 ID：[redacted]，[redacted]，[redacted]）については，イベント発生までの期間の解析ではイベント例として扱うこととした。

（表 2.7.6.6-3 を引用）

表 2.7.3-51　被験者の内訳（国内 762 試験）

内訳		各被験者の 52 週評価時[a]まで
登録例		149[b, c, d]
未投与例		2
投与例		147[b, c, d]
投与継続例		114 (77.6)[c, d]
完了例（死亡例）		20 (13.6)[b]
中止例		13 (8.8)
中止理由	被験者より治験参加継続拒否の申し出があった場合	2 (1.4)
	有害事象の発現を認め，治験責任医師等が治験の継続を困難と判断した場合	2 (1.4)
	治験責任医師等が，有効性評価又は安全性確保の上で治験の中止を適切と判断した場合等	1 (0.7)
	直前の投与日から 29 日以上休薬した場合	5 (3.4)
	その他	3 (2.0)

（　）内は投与例に対する割合（%）
a:　投与後 52 週評価の許容範囲の最大である投与後 54 週時
b:　GCP 違反例の 1 例（[redacted]）を含む
c:　GCP 違反例の 1 例（[redacted]）を含む
d:　GCP 違反例の 1 例（[redacted]）を含む

（表 2.7.6.7-3 を引用）

2.7.3.3.1.4 治験薬の投与状況

国内 763 試験（治療期），国内 761 試験及び国内 762 試験における治験薬の投与状況を，表 2.7.3-52，表 2.7.3-53 及び表 2.7.3-54 にそれぞれ示した。

国内 763 試験の FAS における施注回数は，プラセボ群 29.2±2.5 回，50 mg 群 28.9±3.8 回であった。また，累積施注率はプラセボ群 96.5±4.3%，50 mg 群 95.6±5.6%であり，全例が 70%以上 100%以下の範囲であった。

各投与群における施注率は同程度であり，有効性の比較可能性に対して治験薬投与状況に起因する偏りは生じないものと考えられた。

表 2.7.3-52　施注回数及び累積施注率（国内 763 試験，治療期，FAS）

項目		プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)	投与群合計 (n=129)
施注回数（回）	平均値±標準偏差	29.5±2.5	28.9±3.8	29.2±3.2
	中央値	30	30	30
	最小値～最大値	16～32	8～32	8～32
累積施注率（%）	平均値±標準偏差	96.5±4.3	95.6±5.6	96.0±5.0
	中央値	97	97	97
	最小値～最大値	80～100	71～100	71～100
	70%以上 100%以下	64 (100.0)	65 (100.0)	129 (100.0)

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.1.4.1 を引用）

国内 761 試験の FAS における施注回数は，プラセボ群 186.2±111.5 回，25 mg 群 190.8±122.9 回，50 mg 群 189.5±115.5 回であった。また，累積施注率はプラセボ群 92.61±9.51%，25 mg 群 91.76±8.23%，50 mg 群 92.02±11.25%であり，累積施注率が 70%未満の被験者はプラセボ群 2 例，25 mg 群 5 例，50 mg 群 4 例であった。

各投与群における累積施注率は同程度であり，有効性の比較可能性に対して治験薬投与状況

に起因する偏りは生じないものと考えられた。

表 2.7.3-53　施注回数及び累積施注率（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)	投与群合計 (n=370)
施注回数（回）	平均値±標準偏差	186.2±111.5	190.8±122.9	189.5±115.5	188.9±116.5
	中央値	158.0	166.5	171.0	166.0
	最小値～最大値	1～364	8～364	1～364	1～364
累積施注率（%）	平均値±標準偏差	92.61±9.51	91.76±8.23	92.02±11.25	92.13±9.72
	中央値	95.00	94.75	94.80	94.80
	最小値～最大値	16.7～100.0	59.1～100.0	16.7～100.0	16.7～100.0
	70%未満	2 (1.6)	5 (4.0)	4 (3.3)	11 (3.0)
	70%以上 100%以下	121 (98.4)	119 (96.0)	119 (96.7)	359 (97.0)
	100%超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 15 を引用）

施注回数（平均値±標準偏差，以下同様）は 83.0±27.6 回であった。また，累積施注率は 91.31±12.25%であった。

表 2.7.3-54　施注回数及び累積施注率（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目		n=144
施注回数（回）	平均値±標準偏差	83.0±27.6
	中央値	97.5
	最小値～最大値	0～106
累積施注率（%）	平均値±標準偏差	91.31±12.25
	中央値	95.50
	最小値～最大値	0.0～100.0
	70%未満	6 (4.2)
	70%以上 100%以下	138 (95.8)
	100%超	0 (0.0)

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び[redacted]）除外
52 週評価最終日（52 週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日）までを評価対象とした。
・52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週までに完了・中止した被験者：完了日・中止日
・54 週までに完了・中止に至っていない被験者：52 週評価最終日（ALSFRS-R，%FVC，血液学的検査・血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの 52 週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日）
・カットオフ時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）において 52 週時評価に至っていない投与継続例の最終時は，カットオフ時の直近の規定 Visit における評価項目の ALSFRS-R，%FVC，血液学的検査・血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインのうち最も遅い評価日。

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 16 を引用）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，本薬の ALS に対する有効性が検証されたプラセボ対照二重盲検比較試験である国内 763 試験（FAS）の有効性の結果を中心とし，先んじて実施された国内 761 試験についても，FAS 全体に加え，以下の部分集団の結果を併せて示した。

- ALS 発症から治験開始日（観察期開始時の診断日）まで 12 ヵ月以下の部分集団（「発症から 12 ヵ月以下」）
- ALS 発症から治験開始日（観察期開始時の診断日）まで 12 ヵ月超の部分集団（「発症から 12 ヵ月超」）

なお，「発症から 12 ヵ月以下」及び「発症から 12 ヵ月超」部分集団に基づく解析は，全て国内 761 試験の開鍵後に計画したものである。本項の図表のうち，開鍵後に追加した解析に基づく結果については，追加解析であることを明記した。

2.7.3.3.2.1 ALSFRS-R 合計点数

国内 763 試験の 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 2.7.3-55 に，変化量の LS Mean の推移を図 2.7.3-17 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 2.7.3-55　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）

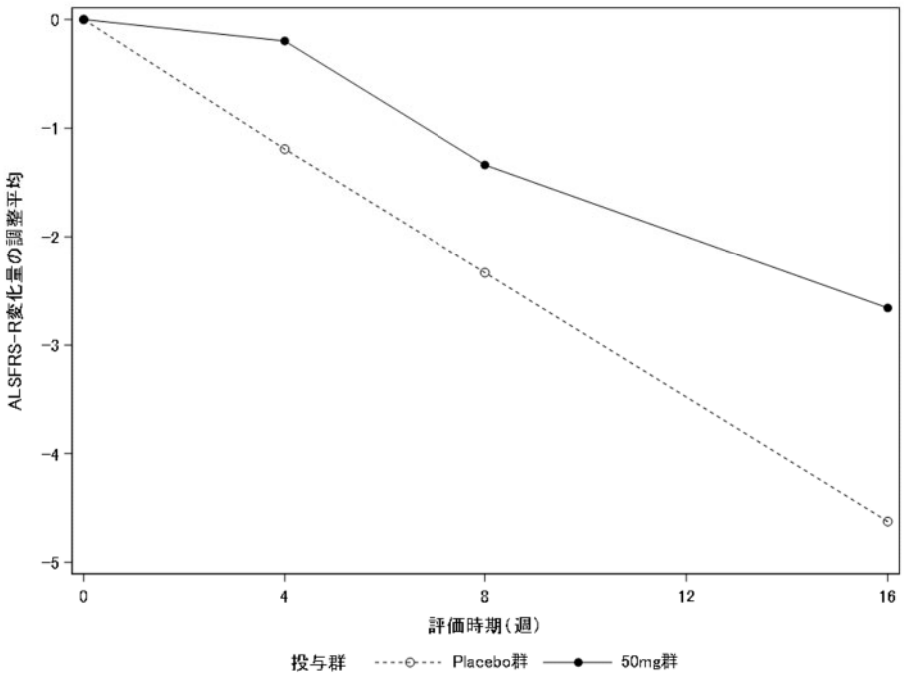


図 2.7.3-17　ALSFRS-R 合計点数変化量の LS Mean の推移－副次解析（国内 763 試験，治療期，FAS）

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）

国内 761 試験の FAS 全体，「発症から 12 ヵ月以下」，「発症から 12 ヵ月超」における観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量を表 2.7.3-56 に示した。また，ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移を，図 2.7.3-18（FAS），図 2.7.3-19（「発症から 12 ヵ月以下」），図 2.7.3-20（「発症から 12 ヵ月超」）に示した。

FAS 全体における 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。

一方，「発症から 12 ヵ月以下」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。なお，「発症から 12 ヵ月超」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 2.7.3-56　観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（国内 761 試験，FAS）

項目	投与群			対比 [a]	
	プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	[–1, 0, 1]（単調）	[–2, 1, 1]（飽和）
FAS					
例数	123	124	122		
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	*P*=0.150	*P*=0.087
75%点	–16.0	–12.5	–10.0		
最小値	–42	–42	–39		
最大値	1	2	1		
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [b]					
例数	48	54	41		
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	*P*=0.003	*P*=0.013
75%点	–20.0	–19.0	–9.0		
最小値	–40	–40	–38		
最大値	–3	0	1		
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [b]					
例数	75	70	81		
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	*P*=0.728	*P*=0.431
75%点	–12.0	–8.0	–11.0		
最小値	–42	–42	–39		
最大値	1	2	1		

ALSFRS-R 合計点数: 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）

a: Wilcoxon スコアを用いた対比の検定の *P* 値。

b: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-9，表 2.7.6.6-20，表 2.7.6.6-21 を引用）