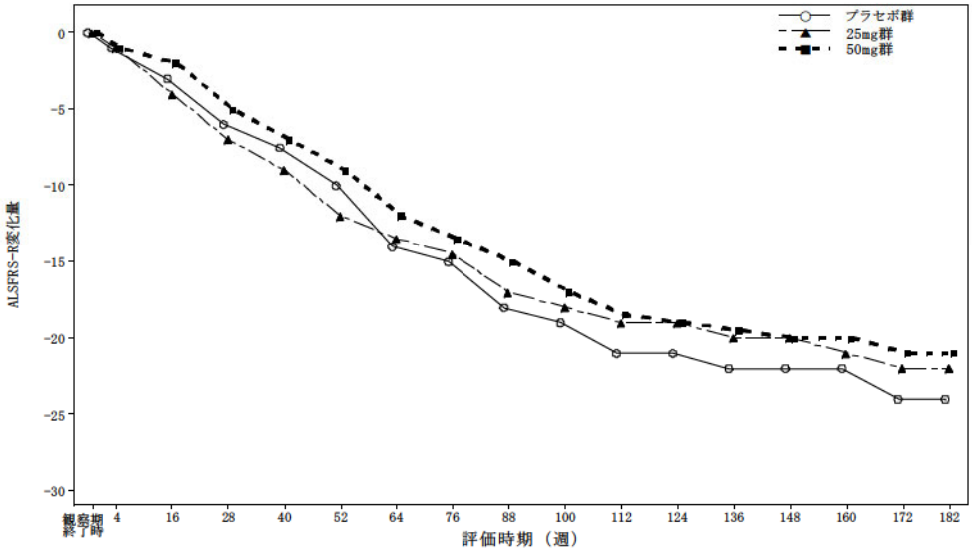


図 2.7.3-18　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移（国内 761 試験，FAS）

（図 2.7.6.6-3 を引用）

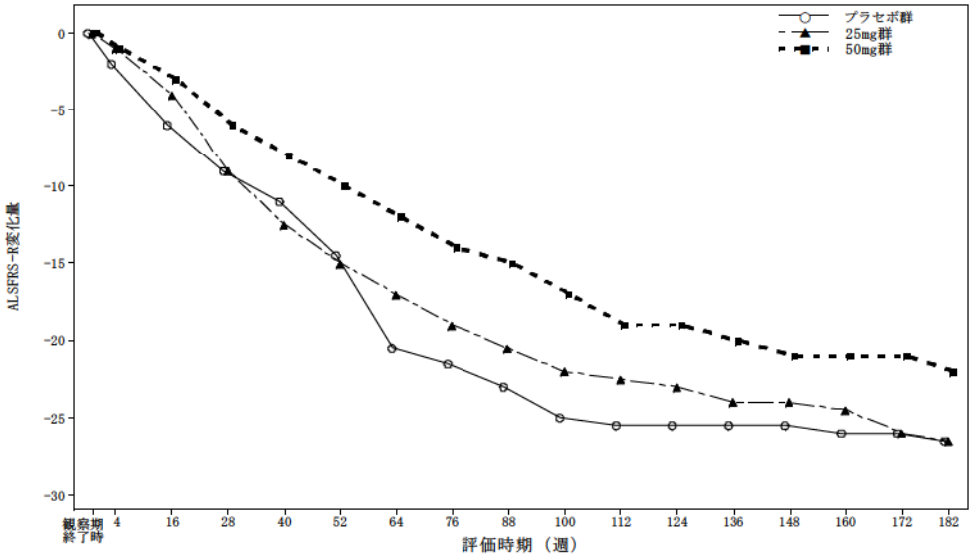


図 2.7.3-19　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下，追加解析）

（図 2.7.6.6-7 を引用）

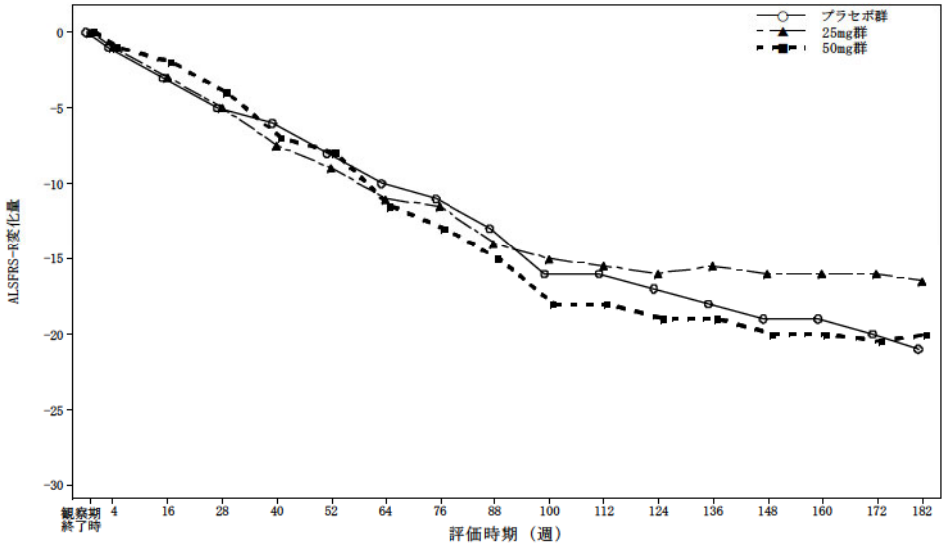


図 2.7.3-20　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超，追加解析）

（図 2.7.6.6-8 を引用）

国内 761 試験について，国内 763 試験の主解析の時点に相当する観察期終了時から 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量を表 2.7.3-57 に示した。対象集団としては，FAS のほか，「発症から 12 ヵ月以下」，「発症から 12 ヵ月超」の各部分集団，並びに国内 763 試験の症例数設定に用いた「発症から 12 ヵ月以下かつ観察期の ALSFRS-R の変化量 1 点又は 2 点」の部分集団における結果を示した。

FAS 全体における ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時から 16 週時の変化量の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群–3.0（–34～6），25 mg 群–4.0（–35～5），50 mg 群–2.0（–23～4）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=0.017 及び P=0.026；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–6.0（–29～2），25 mg 群–4.0（–33～1），50 mg 群–3.0（–23～3）であった。

また，「発症から 12 ヵ月以下かつ観察期の ALSFRS-R の変化量–1 点又は–2 点」でも同様に 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=0.008 及び P=0.036；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–5.0（–21～0），25 mg 群–4.0（–19～1），50 mg 群–2.0（–15～3）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–3.0（–34～6），25 mg 群–3.0（–35～5），50 mg 群–2.0（–21～4）であった。

表 2.7.3-57　観察期終了時から 16 週時の 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	121	124	122		
平均値±標準偏差	−5.4±6.4	−5.5±6.5	−3.9±4.8		
中央値	−3.0	−4.0	−2.0		
25%点	−7.0	−7.0	−5.0	*P*=0.016	*P*=0.104
75%点	−1.0	−1.0	−1.0		
最小値	−34	−35	−23		
最大値	6	5	4		
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下[b]					
例数	47	54	41		
平均値±標準偏差	−7.6±7.1	−6.2±6.6	−4.7±5.3		
中央値	−6.0	−4.0	−3.0		
25%点	−9.0	−8.0	−7.0	*P*=0.017	*P*=0.026
75%点	−3.0	−2.0	−1.0		
最小値	−29	−33	−23		
最大値	2	1	3		
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超[b]					
例数	74	70	81		
平均値±標準偏差	−4.1±5.5	−5.0±6.4	−3.5±4.6		
中央値	−3.0	−3.0	−2.0		
25%点	−6.0	−6.0	−5.0	*P*=0.180	*P*=0.455
75%点	−1.0	−1.0	−1.0		
最小値	−34	−35	−21		
最大値	6	5	4		
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 かつ観察期の ALSFRS-R の変化量−1 点又は−2 点[c]					
例数	31	37	26		
平均値±標準偏差	−5.8±5.0	−5.1±4.8	−3.2±4.0		
中央値	−5.0	−4.0	−2.0	*P*=0.008	*P*=0.036
最小値	−21	−19	−15		
最大値	0	1	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: 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。
c: 国内 763 試験の症例数設定に用いた追加解析の結果
（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.2.3.1，表 14.2.25，添付資料 5.3.5.3.1 の表 4-8 を引用）

ALS の進行が緩徐な患者が多かったと予想される「発症から 12 ヵ月超」の部分集団における本薬の有効性についてさらに検討するため，国内 761 試験のデータに基づき，以下の追加解析を実施した。

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し，ALS 患者の機能障害の進行において，ALSFRS-R 合計点数の低下の傾きが 50%抑制された場合，調査に参加した医師の多く（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いう結果を得た（Castrillo-Viguera C, et al., 2010）。

本調査に基づき，国内 761 試験の「ALS 発症から 12 ヵ月超」におけるプラセボ群の ALSFRS-R 合計点数のベースラインからの平均変化量を「ALS 発症から 12 ヵ月超」の被験者における機能障害の平均的な進行と捉え，「ALS 発症から 12 ヵ月超」の被験者のうち，平均的な進行と比べて ALSFRS-R 合計点数の変化が 50%以上抑制された被験者の割合を表 2.7.3-58 に示した。なお，ALS の進行が緩徐な患者が多かったと予想される集団であることを踏まえ，評価時点は投与から 1 年以上を経過した 52，100，160 及び 182 週時点とした。

50 mg 群において，ALSFRS-R 合計点数の変化が対応する評価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）は，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%）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。

以上の結果から，「ALS 発症から 12 ヵ月超」の患者においても，本薬 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。

表 2.7.3-58　ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超の部分集団の各評価時期における 50% Responder Rate（国内 761 試験，治療期，FAS）

評価時点	50% responder rate[b]（50% responder[a] の例数 / 解析対象例数）		
	プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群
52 週（プラセボ群平均変化量：–9.0）	33.9%（20/59 例）	27.5%（14/51 例）	36.1%（22/61 例）
100 週（プラセボ群平均変化量：–14.8）	18.6%（8/43 例）	30.3%（10/33 例）	27.3%（12/44 例）
160 週（プラセボ群平均変化量：–17.4）	16.0%（4/25 例）	36.0%（9/25 例）	38.1%（8/21 例）
182 週（プラセボ群平均変化量：–16.3）	18.2%（4/22 例）	36.4%（8/22 例）	35.0%（7/20 例）

a: ALSFRS-R 合計点数のベースラインからの変化が，対応する評価時点のプラセボ群平均変化量（すなわち，「ALS 発症から 12 ヵ月超」部分集団のプラセボ群における ALSFRS-R 合計点数のベースラインからの平均変化量）に対して 50%以上抑制された被験者。すなわち，下式を満たす被験者：
（プラセボ群平均変化量 – 各被験者の ALSFRS-R 合計点数の変化量）÷ プラセボ群平均変化量×100≥50%

b: 各評価時点の解析対象例数（observed case に基づく解析）に対する 50% responder の割合（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の表 4-1 を引用）

2.7.3.3.2.2 ALSFRS-R 3 機能群別合計点数

国内 763 試験において，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］）。

国内 761 試験の FAS 全体，「発症から 12 ヵ月以下」及び「発症から 12 ヵ月超」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最終時の変化量について，投与群ごとの要約統計量を表 2.7.3-59 に示した。

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

一方，「発症から 12 ヵ月以下」では，ALSFRS-R 合計点数に加え，球機能の合計点数でも低下の抑制に用量反応性（単調及び飽和）が認められ（それぞれ *P*=0.003 及び *P*=0.007；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定），呼吸機能の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=0.004 及び P=0.020；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，四肢の運動機能の合計点数では有意な用量反応性は認められなかったものの，低下の抑制の傾向が認められた（それぞれ P=0.038 及び P=0.044；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。なお，「発症から 12 ヵ月超」では，3 機能群の何れにおいても用量反応性は認められなかった。

表 2.7.3-59　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）

項目及び対象集団		プラセボ群		25 mg 群		50 mg 群		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）
ALSFRS-R 合計点数	FAS	123	–24.0 (–42～1)	124	–22.0 (–42～2)	122	–21.0 (–39～1)	P=0.150	P=0.087
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下[a]	48	–26.5 (–40～–3)	54	–26.5 (–40～0)	41	–22.0 (–38～1)	P=0.003	P=0.013
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超[a]	75	–21.0 (–42～1)	70	–16.5 (–42～2)	81	–20.0 (–39～1)	P=0.728	P=0.431
ALSFRS-R 球機能の合計点数	FAS	123	–5.0 (–12～2)	124	–4.0 (–12～2)	122	–4.0 (–10～1)	P=0.080	P=0.042
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下[a]	48	–6.0 (–12～0)	54	–4.0 (–12～0)	41	–4.0 (–8～0)	P=0.003	P=0.007
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超[a]	75	–4.0 (–12～2)	70	–2.5 (–11～2)	81	–4.0 (–10～1)	P=0.576	P=0.350
ALSFRS-R 四肢の運動機能の合計点数	FAS	123	–13.0 (–24～1)	124	–12.0 (–22～1)	122	–11.0 (–22～1)	P=0.208	P=0.098
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下[a]	48	–15.0 (–21～–3)	54	–14.0 (–20～0)	41	–11.0 (–22～1)	P=0.038	P=0.044
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超[a]	75	–13.0 (–24～1)	70	–9.5 (–22～1)	81	–11.0 (–21～0)	P=0.662	P=0.364
ALSFRS-R 呼吸機能の合計点数	FAS	123	–5.0 (–12～0)	124	–5.0 (–12～1)	122	–4.0 (–12～1)	P=0.212	P=0.148
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下[a]	48	–6.0 (–12～0)	54	–7.0 (–12～0)	41	–2.0 (–12～0)	P=0.004	P=0.020
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超[a]	75	–4.0 (–12～0)	70	–2.0 (–12～1)	81	–5.0 (–12～1)	P=0.807	P=0.593

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。

a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-12 並びに添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.2.22，表 14.2.35，表 14.2.36，表 14.2.37 を引用）

2.7.3.3.2.3 イベント発生までの期間

国内 763 試験では，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 2.7.3-60 に，その推移を図 2.7.3-21 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 を引用）。

表 2.7.3-60 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）

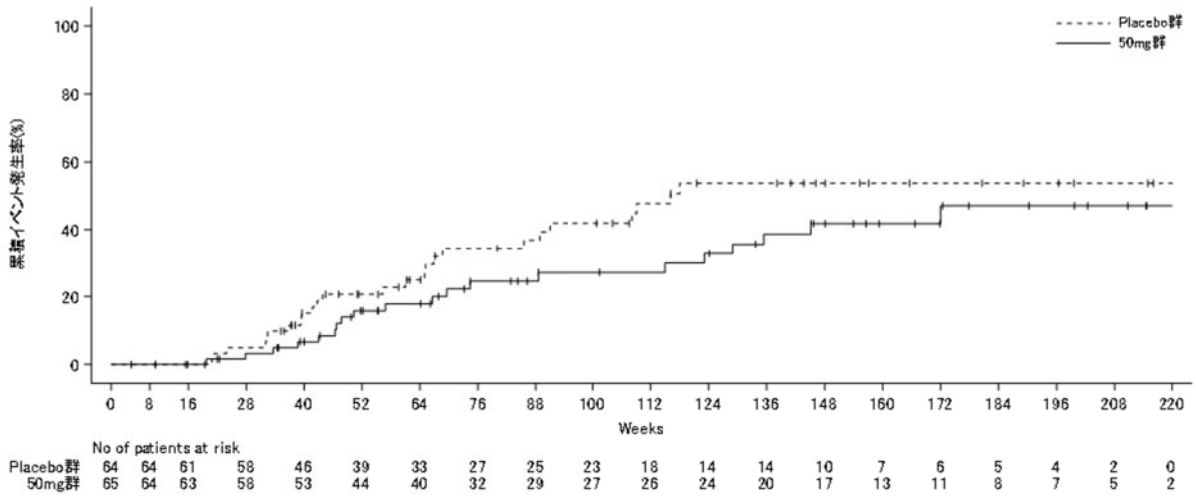


図 2.7.3-21 累積イベント発生率（Kaplan-Meier 法による推定）の推移（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］，FAS）

（図 2.7.6.8-3 を引用）

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」，における治療期登録からイベント発生までの期間を表 2.7.3-61 に示した。また，治療期登録からの累積イベント発生率を，図 2.7.3-22（FAS），図 2.7.3-23（「発症から 12 ヵ月以下」），図 2.7.3-24（「発症から 12 ヵ月超」）に示した。

FAS 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，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）。

一方，「発症から 12 ヵ月以下」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）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。なお，「発症から 12 ヵ月超」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 2.7.3-61　治療期登録からイベント発生までの期間（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	123		
中央値（95%信頼区間）	880 (678, 1217)	1147 (819, –)	954 (777, –)		
25%点（95%信頼区間）	465 (363, 538)	499 (392, 610)	503 (377, 627)		
75%点（95%信頼区間）	– (–,–)	– (–,–)	– (–,–)	*P*=0.330	*P*=0.204
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)		
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)			
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [b]					
例数	48	54	42		
中央値（95%信頼区間）	570 (465, 720)	1087 (564, –)	1197 (609, –)		
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, –)	– (–,–)	*P*=0.010	*P*=0.011
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)			
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [b]					
例数	75	70	81		
中央値（95%信頼区間）	1217 (908, –)	1250 (807, –)	829 (699, –)		
25%点（95%信頼区間）	538 (455, 880)	576 (400, 845)	533 (319, 660)		
75%点（95%信頼区間）	– (–,–)	– (–,–)	– (–,–)	*P*=0.901	*P*=0.768
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)			

–: 算出不能
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
a: ログランク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）

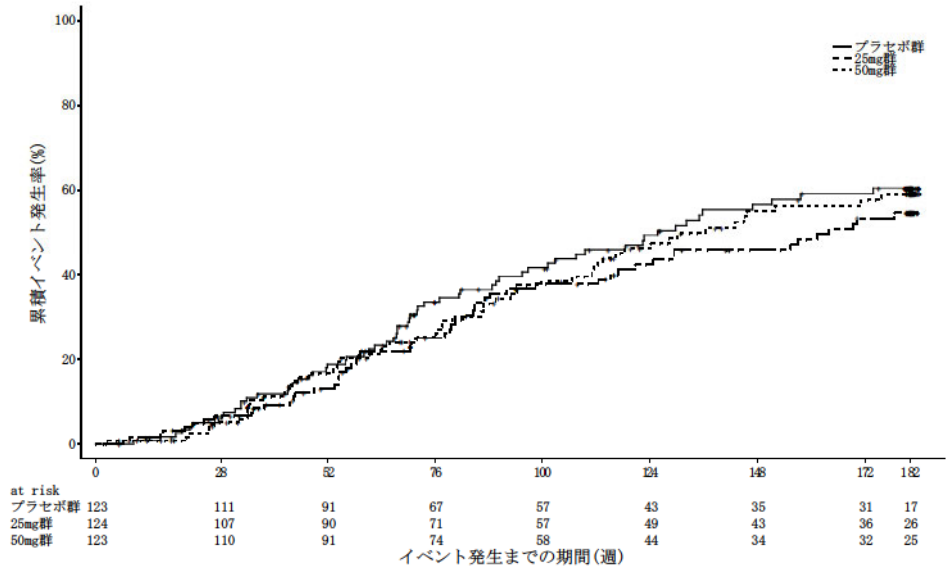


図 2.7.3-22　治療期登録からの累積イベント発生率（国内 761 試験，FAS）

（図 2.7.6.6-2 を引用）

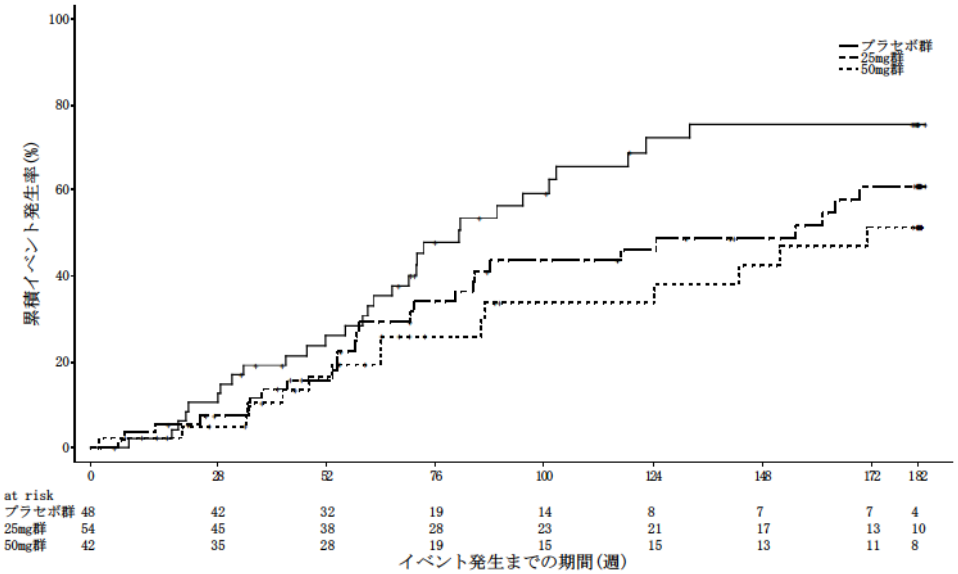


図 2.7.3-23　治療期登録からの累積イベント発生率
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下，追加解析）

（図 2.7.6.6-5 を引用）

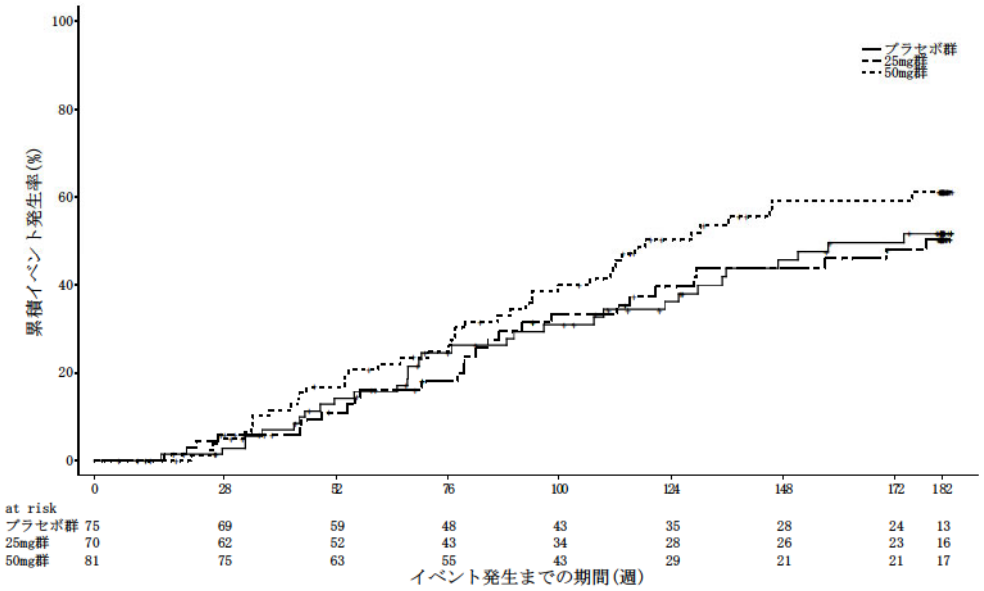


図 2.7.3-24　治療期登録からの累積イベント発生率
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超，追加解析）

（図 2.7.6.6-6 を引用）

2.7.3.3.2.4 %FVC

国内 763 試験の FAS における%FVC について，変化量の要約統計量を表 2.7.3-62 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 2.7.3-62　%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）

国内 761 試験の FAS 全体，「発症から 12 ヵ月以下」及び「発症から 12 ヵ月超」における観察期終了時から最終時の%FVC の変化量を表 2.7.3-63 に示した。

FAS 全体における%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。

一方，「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（それぞれ $P<0.001$ 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）。%FVC の変化量の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群–50.65%（–99.7%～–1.9%），25 mg 群–49.15%（–113.3%～8.8%），50 mg 群–39.50%（–105.5%～1.9%）であった。

なお，「発症から 12 ヵ月超」では，%FVC の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–46.75%（–112.5%～5.7%），25 mg 群–38.15%（–102.3%～6.0%），50 mg 群–49.00%（–96.4%～19.2%）であった。

表 2.7.3-63　観察期終了時から最終時の%FVC の変化量（国内 761 試験，FAS）

対象集団	プラセボ群		25 mg 群		50 mg 群		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）
FAS	122	–48.90 (–112.5～5.7)	124	–40.60 (–113.3～8.8)	122	–43.55 (–105.5～19.2)	$P=0.123$	$P=0.079$
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [a]	48	–50.65 (–99.7～–1.9)	54	–49.15 (–113.3～8.8)	41	–39.50 (–105.5～1.9)	$P<0.001$	$P=0.004$
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [a]	74	–46.75 (–112.5～5.7)	70	–38.15 (–102.3～6.0)	81	–49.00 (–96.4～19.2)	$P=0.884$	$P=0.599$

a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-13，表 2.7.6.6-22 及び表 2.7.6.6-23 を引用）

2.7.3.3.2.5 血中ホモシステイン濃度

国内 763 試験の 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 2.7.3-64 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。

なお，国内 761 試験では血中ホモシステイン濃度に基づく有効性の評価を実施しなかった。

表 2.7.3-64　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
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 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）

2.7.3.3.2.6 MMT

国内 763 試験の 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 2.7.3-65 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 2.7.3-65　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
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	–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）

国内 761 試験の FAS 全体，「発症から 12 ヵ月以下」及び「発症から 12 ヵ月超」における観察期終了時から最終時の MMT の変化量を表 2.7.3-66 に示した。

FAS 全体における 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）。

一方，「発症から 12 ヵ月以下」では，MMT 合計点数の低下の抑制に用量反応性（単調）の傾

向が認められた（*P*=0.042；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］の検定）。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–24.0%（–45～–1），25 mg 群–22.0（–43～1），50 mg 群–17.0（–43～2）であった。

なお，「発症から 12 ヵ月超」では，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–21.0（–50～3），25 mg 群–15.0（–42～10），50 mg 群–17.0（–45～6）であった。

表 2.7.3-66　観察期終了時から最終時の MMT 合計点数の変化量（国内 761 試験，FAS）

対象集団	プラセボ群		25 mg 群		50 mg 群		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）
FAS	123	–22.0 (–50～3)	124	–19.0 (–43～10)	122	–17.0 (–45～6)	*P*=0.117	*P*=0.033
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [a]	48	–24.0 (–45～–1)	54	–22.0 (–43～1)	41	–17.0 (–43～2)	*P*=0.042	*P*=0.054
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [a]	75	–21.0 (–50～3)	70	–15.0 (–42～10)	81	–17.0 (–45～6)	*P*=0.434	*P*=0.140

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）
a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-14，表 2.7.6.6-22 及び表 2.7.6.6-23 を引用）

2.7.3.3.2.7 握力

国内 763 試験の 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 2.7.3-67 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 2.7.3-67　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）

国内 761 試験の FAS 全体，「発症から 12 ヵ月以下」及び「発症から 12 ヵ月超」における観察期終了時から最終時の握力（右手，左手）の変化量を表 2.7.3-68 に示した。

FAS 全体において，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。

「発症から 12 ヵ月以下」でも同様に，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*=0.039；Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定）。握力（右手）の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–11.5（–44～0）kg，25 mg 群–10.0（–28～2）kg，50 mg 群–11.0（–34～7）kg であり，握力（左手）の変化量は，プラセボ群–11.0（–34～0）kg，25 mg 群–10.5（–41～3）kg，50 mg 群–10.0（–44～7）kg であった。

なお，「発症から 12 ヵ月超」では，握力（右手）の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–8.0（–36～2）kg，25 mg 群–7.5（–34～6）kg，50 mg 群–8.0（–37～8）kg であった。また，握力（左手）の変化量は，プラセボ群–8.0（–41～5）kg，25 mg 群–6.0（–37～3）kg，50 mg 群–7.0（–31～0）kg であった。

表 2.7.3-68　観察期終了時から最終時の握力の変化量（国内 761 試験，FAS）

対象集団		プラセボ群		25 mg 群		50 mg 群		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）
右手 (kg)	FAS	123	–9.0 (–44～2)	124	–9.0 (–34～6)	122	–9.0 (–37～8)	*P*=0.284	*P*=0.108
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [a]	48	–11.5 (–44～0)	54	–10.0 (–28～2)	41	–11.0 (–34～7)	*P*=0.106	*P*=0.070
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [a]	75	–8.0 (–36～2)	70	–7.5 (–34～6)	81	–8.0 (–37～8)	*P*=0.566	*P*=0.314
左手 (kg)	FAS	123	–9.0 (–41～5)	124	–9.0 (–41～3)	122	–8.0 (–44～7)	*P*=0.182	*P*=0.034
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [a]	48	–11.0 (–34～0)	54	–10.5 (–41～3)	41	–10.0 (–44～7)	*P*=0.081	*P*=0.039
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [a]	75	–8.0 (–41～5)	70	–6.0 (–37～3)	81	–7.0 (–31～0)	*P*=0.444	*P*=0.148

a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-15，表 2.7.6.6-22 及び表 2.7.6.6-23 を引用）

2.7.3.3.2.8 Norris スケール

国内 763 試験の 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 2.7.3-69 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 2.7.3-69　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（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	–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）

国内 761 試験の FAS 全体，「発症から 12 ヵ月以下」及び「発症から 12 ヵ月超」における観察期終了時から最終時の Norris スケール合計点数の変化量を表 2.7.3-70 に示した。

FAS 全体において，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）。

一方，「発症から 12 ヵ月以下」では，Norris スケール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*=0.005 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）。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–58.0（–92～0），25 mg 群–56.5（–91～–1），50 mg 群–47.0（–87～1）であった。

なお，「発症から 12 ヵ月超」では，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–49.0（–88～1），25 mg 群–35.0（–92～0），50 mg 群–46.0（–86～1）であった。

表 2.7.3-70　観察期終了時から最終時の Norris スケール合計点数の変化量（国内 761 試験，FAS）

対象集団		プラセボ群		25 mg 群		50 mg 群		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）
Norris スケール合計点数	FAS	123	–53.0 (–92～1)	124	–50.0 (–92～0)	122	–46.0 (–87～1)	*P*=0.103	*P*=0.033
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [a]	48	–58.0 (–92～0)	54	–56.5 (–91～–1)	41	–47.0 (–87～1)	*P*=0.005	*P*=0.008
	ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [a]	75	–49.0 (–88～1)	70	–35.0 (–92～0)	81	–46.0 (–86～1)	*P*=0.598	*P*=0.276

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）

a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-16，表 2.7.6.6-22，表 2.7.6.6-23 を引用）

2.7.3.3.2.9 ALSAQ-40

国内 763 試験の 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 2.7.3-71 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 2.7.3-71　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）

国内 761 試験の FAS 全体，「発症から 12 ヵ月以下」及び「発症から 12 ヵ月超」における観察期終了時から最終時の ALSAQ-40 の変化量を表 2.7.3-72 に示した。

FAS 全体において，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。

ALSAQ-40 合計点数の変化量については，「発症から 12 ヵ月以下」及び「発症から 12 ヵ月超」の何れにおいても有意な用量反応性は認められなかった。

表 2.7.3-72　観察期終了時から最終時の ALSAQ-40 合計点数の変化量（国内 761 試験，FAS）

対象集団	プラセボ群		25 mg 群		50 mg 群		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）
FAS	120	63.0 (–26～128)	120	53.5 (–47～141)	119	55.0 (–14～112)	*P*=0.577	*P*=0.631
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下 [a]	46	66.0 (–1～128)	51	66.0 (–47～141)	40	49.5 (–14～106)	*P*=0.536	*P*=0.354
ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超 [a]	74	61.0 (–26～112)	69	42.0 (–32～124)	79	55.0 (–8～112)	*P*=0.545	*P*=0.775

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）
a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-17，表 2.7.6.6-22 及び表 2.7.6.6-23 を引用）

2.7.3.3.2.10 全試験を通しての有効性の結果の結論

国内 763 試験において，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）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。

副次評価項目についても，多くの項目で良好な結果が得られた。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血中ホモシステイン濃度について，50 mg 群ではプラセボ群と比較して，治療期における有意な低下が認められた。呼吸機能障害の評価指標である%FVC，筋力の評価指標である MMT 合計点数，四肢症状尺度及び球症状尺度を指標とした Norris スケール合計点数について，治療期の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病状の進行の抑制が示唆された。

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）発生率について，治療期では両群ともイベントの発生は認められず，本薬 50 mg の有効性は評価できなかった。全期間（治療期及び継続投与期）におけるイベント発生率（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。累積イベント発生率は，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。握力の低下及び ALS に特異的な QOL 尺度である ALSAQ-40 については，治療期を通じて明らかな群間差は認められなかった。

以上の国内 763 試験の結果から，本薬は，発症後 1 年以内の孤発性 ALS 又は家族性 ALS 患者の病状の進行を抑制させることが示された。

一方，国内 761 試験の FAS では，主要評価項目の主解析において，本薬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。さらに，副次評価項目のうち，MMT 合計点数，握力（左手）及び Norris スケール合計点数の最終時において低下の抑制に用量反応性（飽和）の傾向が認められた（それぞれ P=0.033，P=0.034 及び P=0.033；Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定）。

また，開鍵後に追加した解析ではあるものの，「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（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），また，最終時 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（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），球機能の合計点数，呼吸機能の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。さらに，最終時における%FVC，Norris スケール合計点数，Norris スケールの球症状尺度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。すなわち，国内 763 試験の対象集団と同様，発症初期に治験に組み入れられた予後不良な患者集団において，本薬の有効性が示唆された。

一方，ALS の進行が緩徐な患者が多かったと予想される「発症から 12 ヵ月超」の部分集団では，いずれの有効性の主要評価項目及び副次評価項目においてもプラセボに対する統計学的有意性は認められなかった。ただし，「発症から 12 ヵ月超」の部分集団を対象とした 50% responder rate の解析結果（表 2.7.3-58）から，50 mg 群の 50% responder rate は，検討した 52，100，160 及び 182 週時点の何れにおいてもプラセボ群の 50% responder rate を上回り，本薬 50 mg 投与による有効性が期待できる患者の存在することが示唆された。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国内 763 試験では，FAS を対象とし，ベースラインから治療期 16 週時までの ALSFRS-R 合計点数の変化量に対して部分集団解析を実施した。部分集団の層別因子は，「年齢」，「性別」，「body mass index（BMI）」，「初発症状」，「ALS 発症から観察期開始までの期間」，「観察期終了時%FVC」，「観察期間の%FVC 変化量」，「エダラボン投与歴」，「リルゾール併用」，「ALS 発症年齢」，「観察期終了時 updated Awaji 基準による診断」，「観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準」，「観察期終了時の頸部屈筋の筋力」，「観察期終了時 ALS の重症度基準」，「観察期間

の ALSFRS-R 合計点数の変化」，「観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数」とした。

国内 761 試験では，FAS を対象とし，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までの ALSFRS-R 合計点数の変化量に対してそれぞれ部分集団解析を実施した。ただし，検定では多重性を考慮せず，イベント発生までの期間に関してはログランクスコアを用いた対比の検定の *P* 値を，観察期終了時から最終時までの ALSFRS-R 合計点数の変化量に対して Wilcoxon スコアを用いた対比の検定の *P* 値を算出した（有意水準：片側 2.5%）。部分集団の層別因子は，「年齢」，「性別」，「初発症状」，「ALS 発症型」，「ALS 発症から治療期開始までの期間」，「観察期終了時%FVC」，「観察期間%FVC 変化量」，「観察期リルゾール服用の有無」，「観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準」，「観察期終了時 ALS の重症度基準」，「観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化」とした。また，国内 761 試験の開鍵後に追加解析として実施した「観察期終了時の ALSFRS-R 合計点数」及び「ALS 発症から治験開始日までの期間」の層別因子に基づく結果についても示した。

国内 762 試験では，有効性解析対象集団を対象とし，国内 762 試験登録からの生存期間及び 52 週評価最終日までの ALSFRS-R 合計点数の変化量に対してそれぞれ部分集団解析を実施した。部分集団の層別因子は，「年齢」，「性別」，「ALS 発症型」，「初発症状」，「国内 762 試験投与前の ALS の重症度」，「国内 762 試験投与前 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準」，「国内 762 試験投与前気管切開の有無」，「国内 761 試験の投与群」とした。

2.7.3.3.3.1 治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（国内 763 試験）

観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量の部分集団解析の結果を表 2.7.3-73 に示した。

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ついて，低下の程度がプラセボ群と比較して 50 mg 群で有意に小さかった部分集団（各群の変化量の中央値［最小値～最大値］，Wilcoxon 順位和検定による *P* 値）は，「年齢：65 歳未満」（プラセボ群–3.0［–24.0～1.0］，50 mg 群–2.0［–12.0～3.0］，*P*=0.037），「性別：男性」（プラセボ群–3.0［–24.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–7.0～3.0］，*P*=0.010），「初発症状：四肢発症型」（プラセボ群–3.5［–24.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–12.0～3.0］，*P*=0.018），「初発症状：上肢発症型」（プラセボ群–4.0［–24.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–12.0～3.0］，*P*=0.016），「観察期終了時%FVC：90%以上」（プラセボ群–2.0［–17.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–7.0～3.0］，*P*=0.047；中央値は同一であったが，最小値及び最大値の数値は 50 mg 群で大きかった），「エダラボン投与歴：なし」（プラセボ群–3.0［–24.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–13.0～3.0］，*P*=0.036），「ALS 発症年齢：65 歳未満」（プラセボ群–3.0［–24.0～1.0］，50 mg 群–2.0［–12.0～3.0］，*P*=0.015），「観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準：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）」（プラセボ群–4.5［–19.0～1.0］，50 mg 群–0.5［–12.0～2.0］，*P*=0.005），「観察期終了時の頸部屈筋の筋力：MRC score 5」（プラセボ群–3.0［–24.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–13.0～2.0］，*P*=0.013），「観察期終了時の ALS の重症度基準：1 度」（プラセボ群–3.0［–13.0～1.0］，50 mg 群–2.0［–8.0～3.0］，*P*=0.033）であった。

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ついて，中央値の低下の程度がプラセボ群と比較して 50 mg 群で大きかった部分集団は，「性別：女性」，「エダラボン投与歴：あり」，「リルゾール併用：なし」，「観察期終了時の頸部屈筋の筋力：MRC score 4 以下」，及び「観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数：37 点以下」であったが，いずれも有意な群間差は認められなかった。これらの部分集団を除き，部分集団別の ALSFRS-R 合計点数の変化量（中央値）の低下の程度は，プラセボ群と比較して 50 mg 群で小さいか，同程度であった。

表 2.7.3-73　観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量の部分集団解析（国内 763 試験，治療期，FAS）

項目		プラセボ群		50 mg 群		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）	
年齢	65 歳未満	33	−3.0 (−24.0～1.0)	32	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.037
	65 歳以上	30	−3.0 (−15.0～2.0)	31	−3.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.890
性別	男	39	−3.0 (−24.0～2.0)	32	−2.0 (−7.0～3.0)	*P*=0.010
	女	24	−2.5 (−11.0～1.0)	31	−3.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.585
BMI	18.5 kg/m² 未満	8	−4.5 (−10.0～1.0)	9	−2.0 (−7.0～3.0)	*P*=0.529
	18.5 kg/m² 以上	55	−3.0 (−24.0～2.0)	54	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.163
初発症状	球発症型	19	−2.0 (−17.0～1.0)	19	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.509
	四肢発症型	44	−3.5 (−24.0～2.0)	44	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.018
	上肢発症型	31	−4.0 (−24.0～2.0)	31	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.016
	下肢発症型	13	−3.0 (−19.0～1.0)	13	−2.0 (−7.0～0.0)	*P*=0.605
ALS 発症から観察期開始までの期間	9 ヵ月以下	31	−3.0 (−19.0～2.0)	36	−2.0 (−12.0～0.0)	*P*=0.462
	9 ヵ月超 12 ヵ月以下	32	−3.0 (−24.0～0.0)	27	−2.0 (−13.0～3.0)	*P*=0.081
観察期終了時%FVC	90%未満	27	−5.0 (−24.0～1.0)	28	−3.5 (−13.0～2.0)	*P*=0.565
	90%以上	36	−2.0 (−17.0～2.0)	35	−2.0 (−7.0～3.0)	*P*=0.047
観察期間の%FVC 変化量	0%未満	45	−3.0 (−24.0～2.0)	47	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.137
	0%以上	18	−1.5 (−17.0～1.0)	16	−1.5 (−7.0～3.0)	*P*=0.412
エダラボン投与歴	なし	57	−3.0 (−24.0～2.0)	59	−2.0 (−13.0～3.0)	*P*=0.036
	あり	6	−1.5 (−10.0～1.0)	4	−5.0 (−9.0～−3.0)	*P*=0.198
リルゾール併用	なし	6	−2.0 (−10.0～−1.0)	6	−3.5 (−7.0～0.0)	*P*=0.686
	あり	57	−3.0 (−24.0～2.0)	57	−2.0 (−13.0～3.0)	*P*=0.069
ALS 発症年齢	65 歳未満	36	−3.0 (−24.0～1.0)	34	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.015
	65 歳以上	27	−3.0 (−11.0～2.0)	29	−3.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.686
観察期終了時 updated Awaji 基準による診断	definite	16	−2.5 (−15.0～2.0)	23	−2.0 (−13.0～0.0)	*P*=0.582
	probable 及び probable-laboratory supported	47	−3.0 (−24.0～1.0)	40	−2.5 (−12.0～3.0)	*P*=0.142
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	10	−4.0 (−12.0～1.0)	12	−3.5 (−13.0～0.0)	*P*=0.894
	clinically probable ALS	30	−2.5 (−24.0～2.0)	29	−2.0 (−9.0～3.0)	*P*=0.531
	clinically probable-laboratory-supported ALS	20	−4.5 (−19.0～−1.0)	18	−0.5 (−12.0～−2.0)	*P*=0.005
観察期終了時 頸部屈筋の筋力	MRC score 5	48	−3.0 (−24.0～2.0)	39	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.013
	MRC score 4 以下	15	−2.0 (−19.0～1.0)	24	−4.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.827
観察期終了時 ALS の重症度基準	1 度	21	−3.0 (−13.0～1.0)	20	−2.0 (−8.0～3.0)	*P*=0.033
	2 度	42	−3.0 (−24.0～2.0)	43	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.504
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	−2 点	27	−5.0 (−24.0～2.0)	30	−3.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.096
	−1 点	36	−2.0 (−14.0～1.0)	33	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.303
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数	37 点以下	3	0.0 (−7.0～2.0)	1	−7.0 (−7.0～−7.0)	*P*=0.346
	38～42 点	24	−3.5 (−19.0～1.0)	31	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.186
	43 点以上	36	−2.5 (−24.0～1.0)	31	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.126

（表 2.7.6.8-19 を引用）

2.7.3.3.3.2 最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（国内 761 試験，国内 762 試験）

国内 761 試験における観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量の部分集団解析の結果を表 2.7.3-74 に示した。

「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（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。また，「TG 130 mg/dL 未満」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（それぞれ *P*=0.007 及び *P*=0.006；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–26.0（–40～–1），25 mg 群–23.0（–39～1），50 mg 群–19.0（–39～1）であった。

さらに，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は，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（*P*=0.015；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］の検定），ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値はプラセボ群–26.0，25 mg 群–25.0，50 mg 群–23.0 であった。

%FVC に基づいて層別した部分集団においても，観察期終了時の%FVC が 90%未満の部分集団では，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（それぞれ *P*=0.020 及び *P*=0.022；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はプラセボ群–25.0，25 mg 群–22.5，50 mg 群–19.0 であった。また，観察期の%FVC の変化量が 0%未満の部分集団では，ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（飽和）が認められ（*P*=0.014；Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定），ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値はプラセボ群–24.5，25 mg 群–22.0，50 mg 群–20.0 であった。

表 2.7.3-74　観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量の部分集団解析（国内 761 試験，FAS）

部分集団		プラセボ群		25 mg 群		50 mg 群		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]	対比 [−2,1,1]
年齢	65 歳未満	61	−25.0 (−42～1)	77	−21.0 (−42～0)	65	−22.0 (−39～1)	*P*=0.117	*P*=0.170
	65 歳以上	62	−20.0 (−37～0)	47	−22.0 (−38～2)	57	−20.0 (−38～0)	*P*=0.391	*P*=0.187
性別	男	71	−22.0 (−42～1)	81	−22.0 (−42～2)	71	−18.0 (−39～1)	*P*=0.095	*P*=0.074
	女	52	−24.0 (−38～−2)	43	−22.0 (−39～1)	51	−24.0 (−38～1)	*P*=0.486	*P*=0.371
初発症状	球発症型	30	−27.0 (−42～−3)	29	−20.0 (−39～1)	28	−23.0 (−35～1)	*P*=0.169	*P*=0.080
	四肢発症型	93	−22.0 (−40～1)	95	−23.0 (−42～2)	94	−21.0 (−39～1)	*P*=0.252	*P*=0.230
ALS 発症型	孤発性	117	−24.0 (−42～1)	122	−22.0 (−42～2)	118	−20.5 (−39～1)	*P*=0.111	*P*=0.073
	家族性	6	−27.5 (−40～−5)	2	−21.5 (−32～−11)	4	−29.0 (−36～−26)	*P*=0.810	*P*=0.768
ALS 発症から治療開始までの期間	18 ヵ月未満	57	−26.0 (−42～−3)	63	−25.0 (−40～0)	58	−23.0 (−39～1)	*P*=0.015	*P*=0.029
	18 ヵ月以上	66	−18.5 (−40～1)	61	−16.0 (−42～2)	64	−19.0 (−38～1)	*P*=0.705	*P*=0.399
観察期終了時の %FVC	90%未満	57	−25.0 (−38～0)	60	−22.5 (−40～−3)	62	−19.0 (−39～1)	*P*=0.020	*P*=0.022
	90%以上	66	−22.0 (−42～1)	64	−20.0 (−42～2)	60	−22.0 (−39～1)	*P*=0.659	*P*=0.462
観察期間の %FVC 変化量	0%未満	90	−24.5 (−42～1)	85	−22.0 (−42～0)	79	−20.0 (−38～1)	*P*=0.053	*P*=0.014
	0%以上	33	−21.0 (−37～0)	39	−23.0 (−40～2)	43	−22.0 (−39～1)	*P*=0.775	*P*=0.857
観察期のリルゾール服用の有無	なし	13	−21.0 (−38～−3)	12	−26.5 (−35～1)	13	−20.0 (−38～1)	*P*=0.862	*P*=0.797
	あり	110	−24.0 (−42～1)	112	−21.5 (−42～2)	109	−21.0 (−39～1)	*P*=0.067	*P*=0.039
観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	33	−27.0 (−42～−1)	43	−24.0 (−42～1)	49	−22.0 (−39～0)	*P*=0.040	*P*=0.036
	clinically probable ALS	62	−24.0 (−40～−3)	60	−22.5 (−39～−2)	48	−19.0 (−39～−1)	*P*=0.114	*P*=0.131
	clinically probable -laboratory -supported ALS	28	−17.5 (−36～1)	21	−16.0 (−32～−1)	25	−23.0 (−38～1)	*P*=0.775	*P*=0.569
観察期終了時の ALS の重症度基準	1 度	14	−22.0 (−42～−4)	20	−20.5 (−39～0)	17	−19.0 (−30～1)	*P*=0.326	*P*=0.172
	2 度	109	−24.0 (−40～1)	104	−23.0 (−42～2)	105	−22.0 (−39～1)	*P*=0.203	*P*=0.176
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	−1 点	42	−20.5 (−38～1)	45	−19.0 (−42～2)	42	−19.5 (−38～1)	*P*=0.203	*P*=0.122
	−2 点	46	−22.0 (−42～−2)	41	−22.0 (−39～0)	45	−19.0 (−39～−1)	*P*=0.279	*P*=0.319
	−3 点	35	−27.0 (−40～−1)	38	−24.0 (−39～−6)	35	−22.0 (−39～−2)	*P*=0.336	*P*=0.174
観察期終了時の ALSFRS-R 合計点数[a]	37 点以下	29	−25.0 (−33～−1)	29	−21.0 (−33～2)	30	−21.0 (−33～−4)	*P*=0.264	*P*=0.233
	38～42 点	61	−24.0 (−40～0)	60	−22.5 (−40～1)	61	−22.0 (−38～1)	*P*=0.387	*P*=0.227
	43 点以上	33	−20.0 (−42～1)	35	−22.0 (−42～0)	31	−20.0 (−39～1)	*P*=0.168	*P*=0.189
ALS 発症から治験開始日までの期間[a]	12 ヵ月以下	48	−26.5 (−40～−3)	54	−26.5 (−40～0)	41	−22.0 (−38～1)	*P*=0.003	*P*=0.013
	12 ヵ月超	75	−21.0 (−42～1)	70	−16.5 (−42～2)	81	−20.0 (−39～1)	*P*=0.728	*P*=0.431

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 2.7.6.6-19，表 2.7.6.6-20，表 2.7.6.6-21 を引用）

国内 762 試験における治験薬投与前から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量の部分集団解析の結果を表 2.7.3-75 に示した。

国内 762 試験における治験薬投与前から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量について，各因子の部分集団間で大きく異なる傾向を示すものはなかった。

表 2.7.3-75　国内 762 試験における治験薬投与前から最終時 ALSFRS-R 合計点数の変化量の部分集団解析（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

部分集団		治験薬投与前から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量[a]			
		例数	中央値	最小値	最大値
年齢	65 歳未満	77	–2.0	–17	3
	65 歳以上	66	–1.0	–10	0
性別	男	87	–2.0	–17	3
	女	56	–1.0	–17	0
国内 761 試験の投与群	プラセボ群	43	–2.0	–11	0
	25 mg 群	51	–1.0	–11	3
	50 mg 群	49	–2.0	–17	0
初発症状	球発症型	22	–1.0	–17	3
	四肢発症型（上肢発症型及び下肢発症型）	121	–2.0	–17	0
ALS 発症型	孤発性	137	–1.0	–17	3
	家族性	6	–3.0	–7	–1
国内 762 試験投与前の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	89	–2.0	–17	3
	clinically probable ALS	45	–1.0	–17	0
	clinically probable-laboratory-supported ALS	9	–1.0	–16	0
国内 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	122	–1.0	–17	3
国内 762 試験投与前気管切開の有無	あり	47	–1.0	–11	0
	なし	96	–2.0	–17	3

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び[redacted]）除外
a:　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。
（添付資料 5.3.5.2.2 の表 24 を引用）

2.7.3.3.3.3 イベント発生までの期間（国内 761 試験）

国内 761 試験における治療期登録からイベント発生までの期間の部分集団解析の結果を表 2.7.3-76 に示した。

2.7.3.3.2.3 項にも示したとおり，「発症から 12 ヵ月以下」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（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）であった。また，「TG 130 mg/dL 未満」では，イベント発生までの期間の延長に用量反応性（飽和）が認められ（P=0.022；ログランクスコアを用いた対比［–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（0.379，1.081），50 mg 群 0.638（0.376，1.084）であった。

さらに，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は，イベント発生までの期間の延長に用量反応性（単調）の傾向が認められ（P=0.032；ログランクスコアを用いた対比［–1，0，1］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 0.747（0.455，1.228），50 mg 群 0.612（0.361，1.038）であった。

表 2.7.3-76　治療期登録からイベント発生までの期間の部分集団解析（国内 761 試験，FAS）

部分集団		プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		ログランクスコアを用いた対比の検定	
		25 mg 群	50 mg 群	対比[–1, 0, 1]	対比[–2, 1, 1]
年齢	65 歳未満	0.901 (0.538, 1.509)	0.977 (0.579, 1.650)	*P*=0.466	*P*=0.387
	65 歳以上	0.830 (0.488, 1.409)	0.888 (0.543, 1.451)	*P*=0.313	*P*=0.248
性別	男	0.770 (0.486, 1.222)	0.772 (0.487, 1.224)	*P*=0.132	*P*=0.096
	女	0.940 (0.513, 1.722)	1.229 (0.693, 2.180)	*P*=0.761	*P*=0.617
初発症状	球発症型	1.160 (0.601, 2.238)	0.867 (0.434, 1.732)	*P*=0.359	*P*=0.508
	四肢発症型	0.751 (0.482, 1.171)	0.968 (0.635, 1.473)	*P*=0.445	*P*=0.207
ALS 発症型	孤発性	0.849 (0.584, 1.235)	0.905 (0.624, 1.311)	*P*=0.296	*P*=0.209
	家族性	0.585 (0.065, 5.265)	1.501 (0.370, 6.083)	*P*=0.704	*P*=0.576
ALS 発症から治療期開始までの期間	18 ヵ月未満	0.747 (0.455, 1.228)	0.612 (0.361, 1.038)	*P*=0.032	*P*=0.040
	18 ヵ月以上	0.883 (0.511, 1.527)	1.309 (0.797, 2.150)	*P*=0.858	*P*=0.655
観察期終了時の %FVC	90%未満	0.762 (0.479, 1.213)	0.762 (0.478, 1.216)	*P*=0.126	*P*=0.090
	90%以上	0.835 (0.457, 1.524)	1.127 (0.643, 1.973)	*P*=0.659	*P*=0.466
観察期間の %FVC 変化量	0%未満	0.776 (0.512, 1.175)	0.951 (0.631, 1.432)	*P*=0.375	*P*=0.192
	0%以上	1.209 (0.537, 2.723)	1.239 (0.567, 2.708)	*P*=0.696	*P*=0.712
観察期のリルゾール服用の有無	なし	0.904 (0.335, 2.434)	1.080 (0.423, 2.753)	*P*=0.572	*P*=0.494
	あり	0.816 (0.549, 1.212)	0.889 (0.602, 1.311)	*P*=0.271	*P*=0.174
観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	0.805 (0.436, 1.486)	0.901 (0.505, 1.608)	*P*=0.387	*P*=0.280
	clinically probable ALS	0.768 (0.452, 1.302)	0.732 (0.409, 1.309)	*P*=0.131	*P*=0.113
	clinically probable-laboratory-supported ALS	0.886 (0.343, 2.286)	1.209 (0.540, 2.705)	*P*=0.681	*P*=0.572
観察期終了時の ALS の重症度基準	1 度	1.202 (0.381, 3.791)	1.233 (0.391, 3.891)	*P*=0.636	*P*=0.647
	2 度	0.810 (0.549, 1.195)	0.912 (0.625, 1.331)	*P*=0.310	*P*=0.184
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	0.810 (0.428, 1.531)	0.663 (0.336, 1.308)	*P*=0.116	*P*=0.144
	–2 点	1.242 (0.650, 2.372)	1.225 (0.658, 2.278)	*P*=0.742	*P*=0.774
	–3 点	0.542 (0.288, 1.019)	0.942 (0.528, 1.680)	*P*=0.427	*P*=0.104
観察期終了時の ALSFRS-R 合計点数 [a]	37 点以下	0.737 (0.371, 1.466)	0.914 (0.471, 1.776)	*P*=0.394	*P*=0.253
	38～42 点	0.870 (0.493, 1.536)	1.015 (0.589, 1.749)	*P*=0.520	*P*=0.405
	43 点以上	0.858 (0.438, 1.684)	0.759 (0.382, 1.509)	*P*=0.215	*P*=0.235
ALS 発症から治験開始日までの期間 [a]	12 ヵ月以下	0.640 (0.377, 1.085)	0.498 (0.267, 0.929)	*P*=0.010	*P*=0.011
	12 ヵ月超	0.973 (0.583, 1.623)	1.339 (0.847, 2.117)	*P*=0.901	*P*=0.768

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
a: 開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（表 2.7.6.6-18，表 2.7.6.6-20，表 2.7.6.6-21 を引用）

2.7.3.3.3.4 生存期間（国内 762 試験）

生存期間については，国内 762 試験でのみ解析を実施したが，生存期間の部分集団解析の結果，ほとんどの部分集団で生存期間の 25%点に達しなかった。

一方，部分集団別の累積生存率を検討したところ，年齢区分別の累積生存率では，ほぼ全期間を通して 65 歳未満（78/144 例，54.2%）と比較して 65 歳以上の被験者（66/144 例，45.8%）で生存曲線が下方に推移した（図 2.7.3-25）。また，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（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いため明確な比較は困難であるものの，3 度，4 度又は 5 度の被験者では，1 度又は 2 度の被験者と比較して生存曲線が下方に推移し（図 2.7.3-26），国内 762 試験登録後の生存期間が短い傾向が示された。

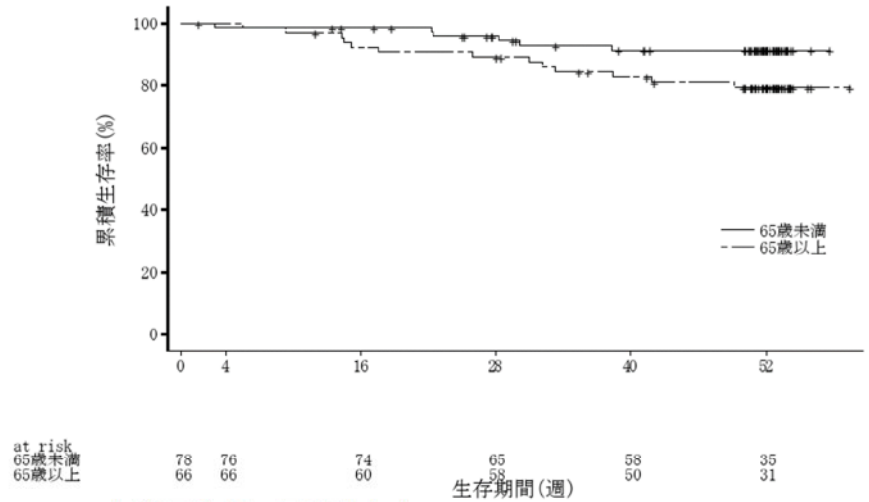


図 2.7.3-25　年齢区分別の累積生存率（国内 762 試験，有効性解析対象集団）
GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外
（添付資料 5.3.5.2.2 の図 7 を引用）

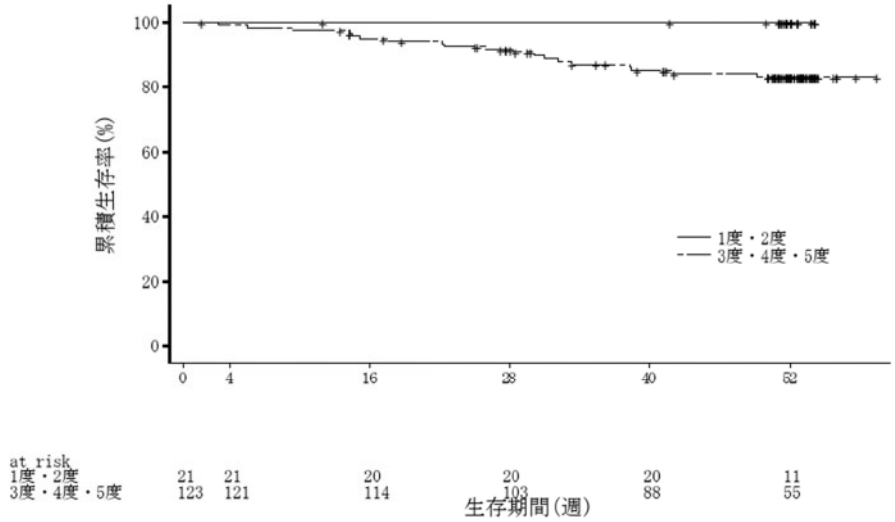


図 2.7.3-26　ALS 重症度別の累積生存率（国内 762 試験，有効性解析対象集団）
GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外
（添付資料 5.3.5.2.2 の図 8 を引用）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項に示す臨床情報に基づき，本薬の用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

「通常，成人には，メコバラミンとして 50 mg を 1 日 1 回，週に 2 回筋肉内に注射する。」

本薬の用法・用量（案）は，主に国内 763 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）の結果に基づいて設定した。

(1)臨床研究におけるメコバラミンの用法・用量の設定根拠及び試験結果

ALS 患者における本薬の複合筋活動電位（CMAP）に対する効果を検討するため，本薬 25 mg/日又は 0.5 mg/日を 14 日間筋肉内に反復投与する二重盲検比較試験が実施された。なお，本薬高用量群の投与量は，ラットアクリルアミド末梢神経障害モデルの試験において 0.5 mg/kg 投与で軸索再生が促進された（2.6.2.2.9 項）結果をもとに，ヒトの体重を 50 kg として換算することにより 25 mg に設定した。その結果，0.5 mg 群では CMAP 振幅に有意な変化を認めなかったが，25 mg 群では投与 4 週後の CMAP 振幅が投与開始時に比較して有意に増加した（*P*=0.038，paired t-test）（短期効果–1；2.7.3.2.5.1 項）。

また，ALS 患者における本薬の筋力に対する効果を検討するため，本薬 50 mg/日（上述の 25 mg の倍量）又は 0.5 mg/日を 14 日間筋肉内に反復投与する二重盲検比較試験が実施された。50 mg 群と 0.5 mg 群の徒手筋力の総和（Total MRC scores）を比較した結果，投与終了時では両群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 群は投与開始時に比較して改善傾向を示した（短期効果–2；2.7.3.2.5.2 項）。

以上 2 つの電気生理学試験において 0.5 mg 群では有効性が認められなかったが，25 mg 群又は 50 mg 群では有効性が示唆された。そこで，ALS 患者における生存期間又は人工呼吸器使用に至るまでの期間に対する本薬の長期投与による効果を検討するため，本薬 50 mg 筋肉内投与群及び非投与群によるオープン非無作為化対照試験が実施された。対象が外来患者であり，また数年にわたって投与を継続することから，患者への負担を考慮し，投与間隔は週 2 回と設定された。その結果，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，Kaplan-Meier の生存曲線では非投与群（16 例）が 17.7±9.0 ヵ月であったのに対し，50 mg 群（18 例）は 27.7±19.8 ヵ月であり，有意に長かった（*P*=0.023，ログランク検定）（長期効果；2.7.3.2.5.3 項）。

(2)国内 761 試験における用法・用量の設定根拠及び各投与群の結果

国内 761 試験の投与方法（週 2 回筋肉内投与）は，前述の長期効果を検討した臨床研究の結果をもとに設定した。また，投与量のうち 50 mg については同研究で長期投与時の有効性が示された投与量と同一とし，その半量であり，CMAP に対する効果を検討した臨床研究で有効性が認められた 25 mg を加えて用量反応性を検討した。国内 761 試験における FAS の全体集団においてプラセボ群に対するメコバラミン群の優越性を示すことはできなかったが，「ALS 発症から初回診察までの期間が 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）であった。50 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比が 25 mg 群と比べて小さく，より高い有効性が示唆された。また，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）であり，50 mg 群ではプラセボ群と比べて 25 mg 群よりも ALSFRS-R 合計点数の低下を抑制していることが示唆された。イベント発生までの期間，ALSFRS-R 合計点数の変化量において，プラセボ群と比べて 25 mg 群より 50 mg 群で有効性が認められた（用量反応性）という結果からも，本薬の推奨用量は 50 mg が適切であると考えられた。

一方，国内 761 試験の安全性解析対象集団において，有害事象発現率は，プラセボ群 99.2%（122/123 例），25 mg 群 97.6%（121/124 例），50 mg 群 98.4%（121/123 例）であり，副作用発現