2.7.6.3 臨床研究：短期効果-1（ALS 患者の CMAP に対する高用量メコバラミンの効果）

……（参考資料　5.3.5.4.1，5.3.5.4.2，5.3.5.4.3）

2.7.6.3.1 試験方法

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略

項　　目	内　　容
目的	ALS 患者に高用量メコバラミンを投与したときの compound muscle action potential（CMAP）に対する効果を検討する。
治験デザイン	二重盲検試験
対象	呼吸不全をきたしていない孤発性 ALS 患者（ALS の診断は，El Escorial の基準に基づいて行われた）
投与量 投与方法 投与期間	メコバラミン 25 mg（25 mg/day 又は 360～610 μg/kg/day）又はメコバラミン 0.5 mg（0.5 mg/day 又は 7～13 μg/kg/day）を 14 日間筋肉内投与した。
評価方法	投与量に関してブラインドされた評価者が，メコバラミン投与直前（Day 0），2 週後（Day 14：投与終了時），4 週後（Day 28：投与終了後 2 週目）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。
例数	24 例

2.7.6.3.2 被験者の内訳，被験者背景

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）がメコバラミン 25 mg 群に，他の 12 例（41～66 歳，男性 6 例，女性 6 例）がメコバラミン 0.5 mg 群に振り分けられた。

2.7.6.3.3 有効性の結果

個々の被験者における CMAP 振幅の経時的推移を図 2.7.6.3-1 に示した。

0.5 mg 群の CMAP 振幅値は，投与直前と比較し，2 週後（Day 14：投与終了時），4 週後（Day 28：投与終了後 2 週目）とも有意な変化を認めなかった（図 2.7.6.3-2，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，2 週後（Day 14：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），4 週後（Day 28：投与終了後 2 週目）には有意な増加を認めた（図 2.7.6.3-2A，P=0.017，repeated measures ANOVA，P=0.038，paired t-test）。

投与開始時及び投与 4 週後（Day 28：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（図 2.7.6.3-2B，P=0.030，unpaired t-test）。

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。

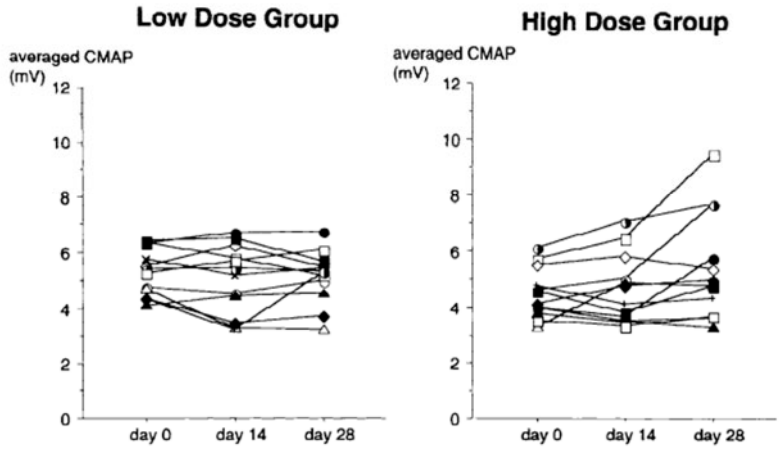


図 2.7.6.3-1 個々の被験者における CMAP 振幅の経時的推移
Low dose group: 0.5 mg 群，High dose group: 25 mg 群

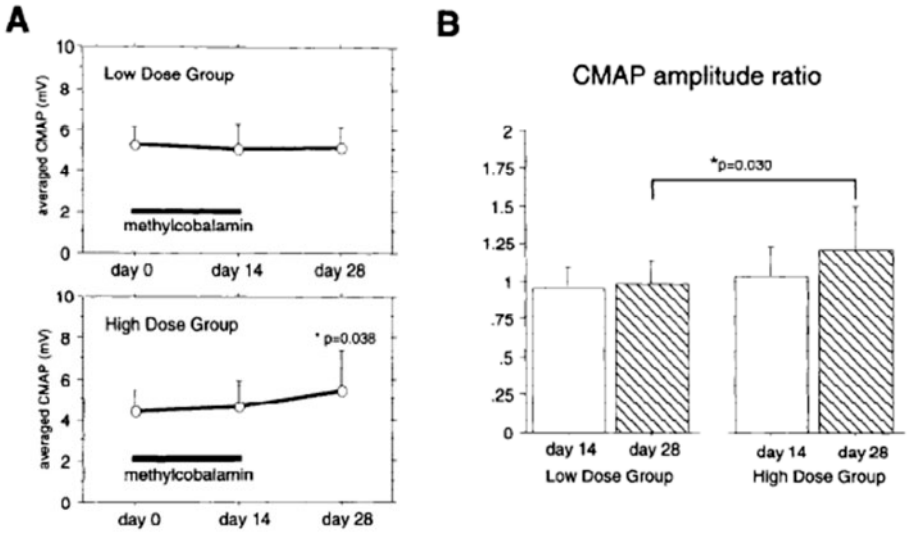


図 2.7.6.3-2 A 投与群別の CMAP 振幅の経時的推移 B 投与 14 日後と 28 日後における CMAP 振幅のベースライン値に対する比の群間比較（垂線は標準偏差を示す）
Low dose group: 0.5 mg 群，High dose group: 25 mg 群

2.7.6.3.4 安全性の結果

25 mg 群において，皮疹 1 例と軽度の ALT 及び AST 上昇 1 例の副作用を認め，これらは約 1 週間持続した。中止に至るような重篤な副作用は認められなかった。

2.7.6.4 臨床研究：短期効果-2（ALS 患者の筋力に対する高用量メコバラミンの効果）

……（参考資料　5.3.5.4.2，5.3.5.4.3，5.3.5.4.4）

2.7.6.4.1 試験方法

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略

項　　目	内　　容
目的	ALS 患者に高用量メコバラミンを投与したときの筋力を modified Medical Research Council（MRC）スコアを用いて評価する。
治験デザイン	二重盲検試験
対象	呼吸不全をきたしていない孤発性 ALS 患者
投与量 投与方法 投与期間	メコバラミン 50 mg/day 又はメコバラミン 0.5 mg/day を 14 日間筋肉内投与した。
評価方法	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，2 週後（投与終了時），4 週後（投与終了後 2 週目）及び 6 週後（投与終了後 4 週目）に記録した。 各評価は，2 週後までは入院にて行い，以後は外来通院下で行った。
例数	21 例

2.7.6.4.2 被験者の内訳，被験者背景

試験に参加した 21 例のうち，10 例がメコバラミン 50 mg 群に，11 例がメコバラミン 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。

2.7.6.4.3 有効性の結果

modified MRC スコア合計点の投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.4-1 に示した。

50 mg 群と 0.5 mg 群の modified MRC スコアを比較した結果，2 週後（投与終了時）では両群間に差が認められなかったが，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）。

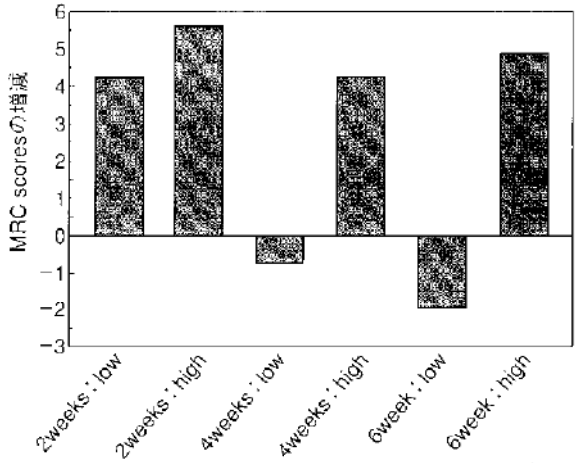


図 2.7.6.4-1　modified MRC スコアの推移

2.7.6.4.4 安全性の結果

重篤な副作用は認められなかった。

2.7.6.5 臨床研究：長期効果（ALS 患者に対する高用量メコバラミンの効果）

……（参考資料　5.3.5.4.2，5.3.5.4.3）

2.7.6.5.1 試験方法

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略

項　　目	内　　容
目的	ALS 患者に高用量メコバラミンを投与したときの生存期間又は呼吸器管理に至る期間を非投与群と比較する。
治験デザイン	オープン非無作為化対照試験
対象	呼吸不全をきたしていない孤発性 ALS 患者
投与量 投与方法 投与期間	投与群ではメコバラミン 50 mg/day を週 2 回筋肉内投与した。
評価方法	50 mg 群及び非投与群で生存期間（死亡までの期間）又は呼吸器使用に至るまでの期間を比較した。
例数	41 例

2.7.6.5.2 被験者の内訳，解析対象

41 例の ALS 患者が試験に参加した。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（リルゾールを開始したもの），メコバラミン大量投与を中断したもの，重篤な副作用が出現したものは除外した。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。

2.7.6.5.3 被験者背景

観察開始時における 50 mg 群と非投与群の患者背景を比較した。50 mg 群の El Escorial 基準による分類は，suspected 2 例，possible 3 例，probable 8 例，definite 5 例であった。一方，非投与群では suspected 2 例，possible 7 例，probable 4 例，definite 3 例であった。また，平均発症年齢，性別，病型（球型，四肢型），観察開始時の ALS Functional Rating Scale（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。

2.7.6.5.4 有効性の結果

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，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 2.7.6.5-1：*P*=0.023，Logrank 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。

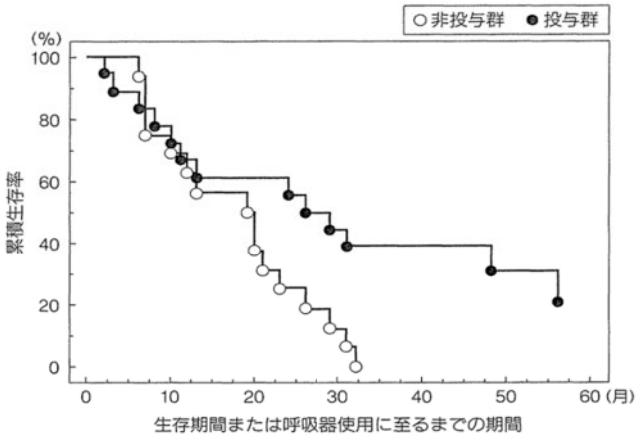


図 2.7.6.5-1　ALS 患者の生存期間又は呼吸器使用に至るまでの期間（Kaplan-Meier 生存曲線）
50 mg 群：メコバラミン 50 mg/day 週 2 回筋注
非投与群：経過観察のみ

2.7.6.5.5 安全性の結果

中止を要する副作用は認められなかった。

2.7.6.6 国内 761 試験（臨床第 2/3 相試験）

……（評価資料　5.3.5.1.1）

2.7.6.6.1 試験方法

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（国内 761 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E0302-J081-761
目的	筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象にメコバラミンのイベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生までの期間及び日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）について，多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験によっ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。また，本治験薬の安全性について検討する。
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間二重盲検比較試験
対象	孤発性 ALS 患者又は家族性 ALS 患者
選択基準	観察期開始時に(1)~(6)，観察期終了時に(3)，(4)，(6)，(7)を満たす患者を選択した。 (1) 本人より文書による同意取得が可能な患者。被験者が十分な同意能力を持っているが，原疾患の進行等により記名捺印又は署名が困難な場合は，被験者本人が治験参加に同意していることを確認の上，代諾者より記名捺印又は署名による文書同意を得ることも可能とする。 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 (3) El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の定めた clinically definite ALS，clinically probable ALS，clinically probable-laboratory-supported ALS に該当する患者 (4) ALS の重症度基準で重症度 1 度又は 2 度の患者 (5) 観察期開始時において，発症後 3 年以内の患者 (6) 外来通院が可能な患者 (7) 観察期間中（12 週間）に，ALSFRS-R の合計点数が 1～3 点低下した患者
除外基準	観察期開始時に(1)～(5)，(7)～(14)，観察期終了時に(1)～(3)，(6)～(11)，(13)，(14)に抵触する患者を除外した。 (1) 気管切開を施行している患者 (2) 非侵襲的呼吸補助装置を装着したことのある患者 (3) %予想努力性肺活量（以下，%FVC）が 60%以下の患者 (4) 神経伝導検査上，多重伝導障害が認められる患者 (5) ビタミン B_{12} 欠乏に基づく神経症状を有する患者 (6) 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 (7) 認知機能障害を有する患者 (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 (9) 本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない患者

除外基準（続き）	(10) 重篤な心血管疾患，重篤な腎疾患，重篤な肝疾患を有する患者（重篤な疾患とは厚生労働省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」におけるグレード 3 を参考に判断する） (11) 悪性腫瘍を有する患者 (12) 観察期開始時より前 12 週間以内に他の治験に参加していた患者 (13) 薬物アレルギー又は重度のアレルギー疾患（アナフィラキシーショック）の現病又は既往歴を有する患者 (14) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した患者
投与量 投与方法 投与期間	メコバラミン 25 mg，50 mg 又はプラセボを週 2 回，182 週間筋肉内投与
併用療法	併用禁止薬剤 以下の薬剤は，観察期開始時から完了時又は中止時まで使用禁止とした。 • 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 併用制限薬剤（リルゾール） 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。 なお，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，あるいは嚥下障害の亢進等により止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。なお，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は，中止基準に該当することとした。 併用療法 • リハビリテーション 観察期開始時から完了時又は中止時まで，全てのリハビリテーションの実施を可能とした。筋力を回復させるための運動，呼吸に関する訓練等，被験者の病態に応じて好ましいと思われるリハビリテーションを積極的に実施することとした。 • 栄養管理 観察期開始時から完了時又は中止時まで，栄養管理に伴う処置（経鼻経管栄養法，中心静脈栄養法［IVH］又は経皮的内視鏡胃瘻造設術［PEG］等）が施行された場合であっても治験の継続は可能とした。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.6-2 参照

評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目： • 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 • 観察期終了時から最終時までの ALSFRS-R 合計点数の変化量 副次的評価項目： %FVC，MMT，Norris スケール，握力，ALSAQ-40，睡眠中 SpO_2 <u>安全性</u> 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），心電図，バイタルサイン（血圧，脈拍数），有害事象
解析方法	本治験では 2 回の中間解析を実施した。中間解析はいずれも独立した効果安全性評価委員会が非盲検下で行い，「効果安全性評価委員会手順書」及び「中間解析業務の作業手順書」に従い本治験継続の可否を検討し，依頼者に勧告を行った。第 1 回目の中間解析では，1 例目の被験者の治療期登録開始後 1 年目までのデータに基づいて安全性の中間解析が実施された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 1 回効果安全性評価委員会が開催され，安全性の観点から本治験継続の可否が検討された結果，「継続」との勧告を得た。第 2 回目の中間解析では，20[redacted] 年[redacted] 月末までのデータに基づいて有効性及び安全性の中間解析が実施された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 2 回効果安全性評価委員会が開催され，有効性及び安全性の観点から本治験継続の可否が検討された結果，「継続」との勧告を得た。 また，本治験では盲検下で適宜データモニタリングを実施し，目標イベント数を 200 イベントから 153 イベントに，目標症例数を 300 例から 360 例に，投与期間を 130 週間から 182 週間にそれぞれ変更した。 解析対象集団 有効性に関する解析対象集団は，「最大の解析対象集団（FAS）」と「治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）」の 2 つとした。 FAS は，治療期登録例のうち，以下に該当する被験者を除いた集団とした。 ・ 主要な選択基準（選択基準 1～3）に合致しない被験者 ・ 契約期間外投与，同意未取得等の Good Clinical Practice（GCP）違反に該当する被験者 ・ 評価可能な主要評価項目（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までの期間，ALSFRS-R）のデータが全くない被験者 ・ 未投与例 PPS は，治療期登録例のうち，以下に該当する被験者を除いた集団とした。また，その他，症例検討会で有効性評価に影響を与えると考えられたデータは除外した。 ・ 主要な選択基準（選択基準 1～3）に合致しない被験者 ・ 契約期間外投与，同意未取得等の GCP 違反に該当する被験者 ・ 評価可能な主要評価項目（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までの期間，ALSFRS-R）の全データに関して治験薬投与 52 週後以降がなく，イベントを発現しなかった被験者 ・ 有効性評価に影響を及ぼす除外基準（除外基準1～7，14）に抵触した被験者 ・ 治験完了又は中止日までの治験薬の累積施注率が 70%未満の被験者 ・ 52 週間未満にリルゾールの 1 日投与量を変更した被験者

	・　未投与例 安全性解析対象集団は，治療期登録例のうち，以下に該当する被験者を除いた集団とした。 ・　同意未取得の被験者 ・　実施医療機関と治験依頼者の治験契約が未締結の状態で登録した被験者 ・　主要な対象疾患に関する選択基準に合致しない被験者（選択基準 1～3） ・　未投与例 ・　評価可能な安全性データが全くない被験者 有効性の解析 2 種類いずれかの主要評価項目（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までの期間；ALSFRS-R 合計点数の投与前値［観察期終了時］からの変化量）について，用量反応性及びプラセボに対する優越性を，多重性を調整しつつ検証した。 イベント発生までの期間と最終時 ALSFRS-R の変化量に関する多重性の調整方法は，下記の 4 つの対比を設定し，並べ替えにより調整 *P* 値を算出し，これらの有意性によって検討及び解釈を行った。なお，対比に用いる統計量は，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までの期間に関してはログランクスコアを，ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの変化量は，Wilcoxon スコアを用いた。 ［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） なお，有効性評価における有意水準は片側 2.5%とした。 イベント発生までの期間に関しては Kaplan-Meier 法により投与群ごとに生存曲線を算出した。また，最終時 ALSFRS-R の実測値及び観察期終了時からの変化量に関しては，投与群ごとに要約統計量を算出した。 投与 28，52，76，100，124，148，172 及び 182 週後におけるイベント発生までの期間及び各評価時期における ALSFRS-R の実測値及び観察期終了時からの変化量に関しては，投与群ごとに要約統計量を算出した。 副次的評価項目の MMT，Norris スケール，%FVC，握力及び ALSAQ-40 については，各評価時期の実測値及び観察期終了時からの変化量に関して，投与群ごとに要約統計量を算出した。また，睡眠中に SpO_2 が 88%以下となる割合について，投与群ごとに各評価時期の要約統計量を算出するとともに，時間依存共変量及び投与群を説明変数に含めた比例ハザードモデルにて，イベント発生までの日数に対する影響を評価した。 さらに，開鍵後に ALS 発症から観察期開始時の診断日（以下，「治験開始日」と記載）までの期間（12 ヵ月以下，12 ヵ月超）に基づく部分集団等を対象とした解析を追加した。

解析方法 （続き）	安全性の解析 有害事象／副作用については，発現例数及び件数を集計し，有害事象／副作用発現率を算出した。また，被験者単位の有害事象／副作用発現率について，Fisher の直接確率法を用いて，プラセボ群と各メコバラミン群を比較した。 臨床検査値については，投与群ごとに異常変動の発現率を算出し，Fisher の直接確率法を用いて，プラセボ群と各メコバラミン群を比較した。投与群ごとに投与前値（観察期終了時）からの変化量（推移）を算出し，1 標本 Wilcoxon 検定を用いて，群内比較した。また，2 標本 Wilcoxon 検定を用いて，プラセボ群と各メコバラミン群を比較した。 バイタルサインについては，投与群ごとに投与前値（観察期終了時）からの変化量（推移）を算出し，1 標本 Wilcoxon 検定を用いて群内比較した。また，2 標本 Wilcoxon 検定を用いて，プラセボ群と各メコバラミン群を比較した。 心電図については，観察期終了時の異常の有無に対する各時点の異常の有無のクロス集計を行うとともに，Fisher の直接確率法を用いてプラセボ群と各メコバラミン群を比較した。また，McNemar 検定を用いて群内比較した。 さらに，開鍵後に ALS 発症から治験開始日までの期間（12 ヵ月以下，12 ヵ月超）に基づく部分集団を対象とした有害事象及び副作用の解析を追加した。
症例数の設定根拠	本治験の目標被験者数は，各群 100 例，3 群合計で 300 例とした。ただし，治験中に盲検下で実施したデータモニタリングの結果に基づき，目標被験者数を，各群 120 例，3 群合計で 360 例に変更した。目標被験者数の設定根拠及び変更の経緯を以下に記載した。 (1) 解析手法 本治験は，2 種類の主要評価項目（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までの期間；ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの変化量）による 3 群（プラセボ群，メコバラミン 25 mg 群及び 50 mg 群）の無作為化比較試験である。2 種類いずれかの主要評価項目について，用量反応性を検討し，メコバラミンのプラセボに対する優越性を，多重性を調整しつつ検証することとした。 多重性の調整方法は，下記の 4 つの対比を設定し，並べ替えにより調整 *P* 値を算出し，これらの有意性によって検討及び解釈を行うこととした。対比［–1，0，1］のほうが対比［–2，1，1］に比べ *P* 値が小さければ用量反応は単調であると判断し，逆ならば用量反応は飽和すると判断することになる。なお，対比に用いる統計量は，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までの期間に関してはログランクスコアを用いることとした。また， ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの変化量は，Wilcoxon スコアを用いることとした。 • ［プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群］＝［–1，0，1］のログランクスコア （イベント発生までの期間が用量依存的に延長する） • ［プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群］＝［–2，1，1］のログランクスコア （イベント発生までの期間が 25 mg 群で頭打ちとなる） • ［プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群］＝［–1，0，1］の Wilcoxon スコア （ALSFRS-R の低下が用量依存的に抑えられる） ［プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群］＝［–2，1，1］の Wilcoxon スコア （ALSFRS-R の低下が 25 mg 群で頭打ちとなる）

症例数の設定根拠（続き）	なお，調整 *P* 値は以下の手順により算出し，片側 2.5%を下回る対比を有意と判断することとした。 ・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 ・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 ・以上の経験分布から算出される各対比の *P* 値を調整 *P* 値とする 経験分布を作成するための並べ替えデータは MULTTEST プロシジャを用いて行うこととした。被験者番号，イベント発生及び打ち切りまでの日数，イベント・中止・完了の有無，ALSFRS-R 合計点数の最終時変化量及びその順位スコアを 1 組の observation として，並べ替えデータを 100,000 セット生成し，各並べ替えデータから計算される各対比の P 値に関して 4 個の経験分布を生成することとした。 (2) 目標被験者数の算出に用いた評価項目と見積値 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し，ALS 患者を対象としたメコバラミンの長期投与試験（2.7.6.5 項）におけるこれらイベント発生率の推定値を見積もった。その結果，24 ヵ月後時点でのイベント発生率は，メコバラミン 50 mg 群で 0.45，無治療群で 0.75 であった（ハザード比：0.431）。しかしながら，当該試験がオープン非ランダム化対照試験であったこと，イベント判定の基準が異なっていたこと，並びに当該試験の症例数が少なかったためバラツキがあったことを考慮する必要があった。これより，本治験の目標被験者数算出に際しては，治験全体の年間イベント発生率を 0.50～0.55，ハザード比を 0.5～0.6 と想定した。 一方，ALSFRS-R に関しては，メコバラミンを長期間投与し，その推移を検討した報告はなかった。また，本治験計画時までに ALSFRS-R を主要評価項目としたプラセボ対照試験において，被検薬群とプラセボ群に統計的有意差を認め，薬効が証明された薬剤も存在しなかった。これより，ALSFRS-R の期待される臨床効果での目標被験者数算出に際しては，群間差 δ と群内標準偏差 σ の比による基準によらざるをえない。ここでは QOL データ解析において，しばしば significant と呼ばれている 0.3～0.4 を用いることとした。 (3) 目標被験者数の算出 有効性の 2 種類の主要評価項目の解析では，4 つの対比に対し多重性を考慮した検定を行うため，このことが症例数及び検出力に与える影響をシミュレーションによって評価した。群間差に対応する非心度を $\Delta=n^{1/2}\delta/\sigma$ とし，メコバラミン 25 mg 群及び 50 mg 群とも，プラセボ群に比較して非心度 Δ 分だけ優れていると仮定する。多重性の調整を行わずに，対比［–2，1，1］が有意となる検出力は，以下のようになる。 Δ　0.5　1.0　1.5　2.0　2.5　3.0　3.5　4.0　4.5 検出力　6.0　12.6　23.1　37.2　53.2　68.8　81.5　90.4　95.7 シミュレーション結果から，多重性を考慮して 4 対比を同時に検定する場合においても，いずれかの変数の Δ が 4.0 以上，あるいは一方の Δ が 3.5 以上で他方が 2.5 以上の場合には，80%以上の検出力が確保できることがわかった。この際，相関係数 ρ による棄却限界値の変化は小さく，相関係数 ρ がどのような値であっても，棄却限界値はほぼ 2.35 前後であった。棄却限界値 2.35 は，ほぼ片側 1%の有意水準に相当した。

<table>
<tr><td>症例数の設定根拠（続き）</td><td>なお，事前に設定した 1 変数 2 群（メコバラミン 1 用量とプラセボ）で比較を行う場合に検出力 80%とする Δ は 3.96 である。つまり 2 変数 2 用量を検討するために，症例数は約 1.5 倍，10%の検出力上乗せの犠牲を払うこととなる。連続量に対する t 検定（Wilcoxon 検定），生存時間に対する対数ハザード比の正規近似検定（ほぼログランク検定に対応する），必要な Δ（3.5 から 4）と δ/σ あるいはハザード比（メコバラミン/プラセボ），必要な 1 群あたりの症例数とイベント数を計算すると以下のようになる。

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">必要な各群の症例数（あるいはイベント数）n</td></tr>
<tr><td>δ/σ</td><td>ハザード比（exp(–δ/σ)）</td><td>Δ=3.5</td><td>Δ=4.0</td></tr>
<tr><td>0.2</td><td>0.82</td><td>307</td><td>400</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.74</td><td>137</td><td>178</td></tr>
<tr><td>0.4</td><td>0.67</td><td>77</td><td>100</td></tr>
<tr><td>0.5</td><td>0.60</td><td>49</td><td>64</td></tr>
<tr><td>0.6</td><td>0.55</td><td>34</td><td>45</td></tr>
</table>

Δ=4 の場合では，ハザード比 0.60 に対応する 1 群あたりのイベント数は 64 となり，3 群では 190 となる。また，δ/σ =0.4～0.5 に対応する 1 群あたりの症例数は，それぞれ 64 例～100 例となる。
一方，3 群間のログランク検定（対比［–2，1，1］）で片側 1%の検定で検出力 90%を保証する総イベント数は Freedman の公式から約 200 となり，上記の値とおおよそ一致する。
以上より，症例数としては，1 群最低 80 例が必要となり，また，目標イベント数として全体で 200 イベントが必要となる。治験中の中止例等を鑑み，本治験の目標症例数を 1 群 100 例，合計 300 例とした。
治験実施計画書の規定に従い，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 1 例目の治療期登録日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの間に治験薬が投与された被験者を対象にデータモニタリングを行った。その結果，年間イベント発生率は 0.178 であり，計画時に想定していた年間イベント発生率（0.50～0.55）より低いことが確認された。この年間イベント発生率が引き続き持続した場合，治療期間を 1 年延長した場合（治療期間を 3 年 6 ヵ月）であっても最終的に 200 イベントを確保することは困難であった。このため，必要とするイベント数は，Freedman の公式で 3 群間のログランク検定（対比［–2，1，1］）で片側 1%の検定で検出力 80%を保証する総イベント数 153 を目標とすることに変更した。
さらに，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの間に治験薬が投与された被験者を対象に追加データモニタリングを行った。その結果，年間イベント発生率は 0.192，年間中止率は 0.131 であった。この結果に基づき，治験薬投与期間を 182 週間としたもとで，最終解析時の目標イベント数 153 を確保するために必要な被験者数をシミュレーションによって予測したところ，合計 355 例の治療期登録例が必要になるものと推定された。これらのことから，3 群比較試験であることも考慮し，目標症例数を合計 360 例（1 群 120 例）に変更した。</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>360 例（プラセボ群 120 例，25 mg 群 120 例，50 mg 群 120 例）</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>日本，51 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6-2　実施スケジュール（国内 761 試験）

評価時期	観察期（12 週間）		治験薬搬入期（最大 2 週間）	治療期（182 週間）				
	観察期開始時	観察期終了時		投与開始日	4 週	16 週	28～172 週 12 週ごと [a]	182 週（又は，イベント発生時，中止時）
評価時期の範囲	―	±1 週		―	±1 週	±2 週	±2 週 [a]	±2 週（0～4 週）[b]
治験参加への同意	X[c]		治験薬搬入					
被験者背景	X	X						
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による診断	X	X						
筋電図検査	X[d]							
神経伝達検査	X[d]							
被験者の適格性	X	X						
イベント発生				◀――――――――――――――――――――▶				
ALSFRS-R	X	X			X	X	X	X
%FVC	X	X			X	X	X	X
睡眠中 SpO_2	X[e]			◀――――――――[f]――――――――▶				
MMT		X			X	X	X	X
握力検査		X			X	X	X	X
Norris スケール		X			X	X	X	X
ALSAQ-40		X			X	X	X	X
血液学的検査・血液生化学検査	X[g]	X			X	X	X	X
尿検査	X	X[h]			X	X	X	X
心電図	X	X					X[i]	X
バイタルサイン	X	X			X	X	X	X
気管切開の実施状況				◀――――――――――――――――――――▶				
有害事象				◀――――――――――――――――――――▶				
投薬状況				◀――――――――――――――――――――▶				
併用薬・併用療法	◀――▶							

a: 投与開始後 28，40，52，64，76，88，100，112，124，136，148，160 及び 172 週時（評価時期の範囲はいずれも±2 週）に実施した（心電図を除く）。

b: 治療期完了例については 182（±2）週に実施し，イベント発生による完了例についてはイベント発生日より 4 週間以内に実施した。中止例については最終投与日より 4 週間以内（ただし，29 日間以上休薬したことにより中止した場合は，中止日から 4 週間以内）に実施した。

c: 観察期開始時までに取得した。

d: 観察期開始時より 3 年以内のデータも可とした。

e: 観察期に 1 回測定した。

f: 投与開始日を起点として 4 週ごと（投与 4～176 週），並びに 182 週，イベント発生時又は中止時に測定した。評価時期の許容範囲は±1 週（ただし，イベント発生時又は中止時については他の評価項目と同様）。

g: ビタミン B_{12} の測定を含む。

h: 女性被験者については妊娠検査を含む。

i: 投与開始後 28，52，76，100，124，148 及び 172 週時（評価時期の範囲はいずれも±2 週）に実施した。

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 7 を引用）

2.7.6.6.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 及び表 2.7.6.6-3 に示した。

本治験では，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たなかった被験者（未投与例）はいなかった。

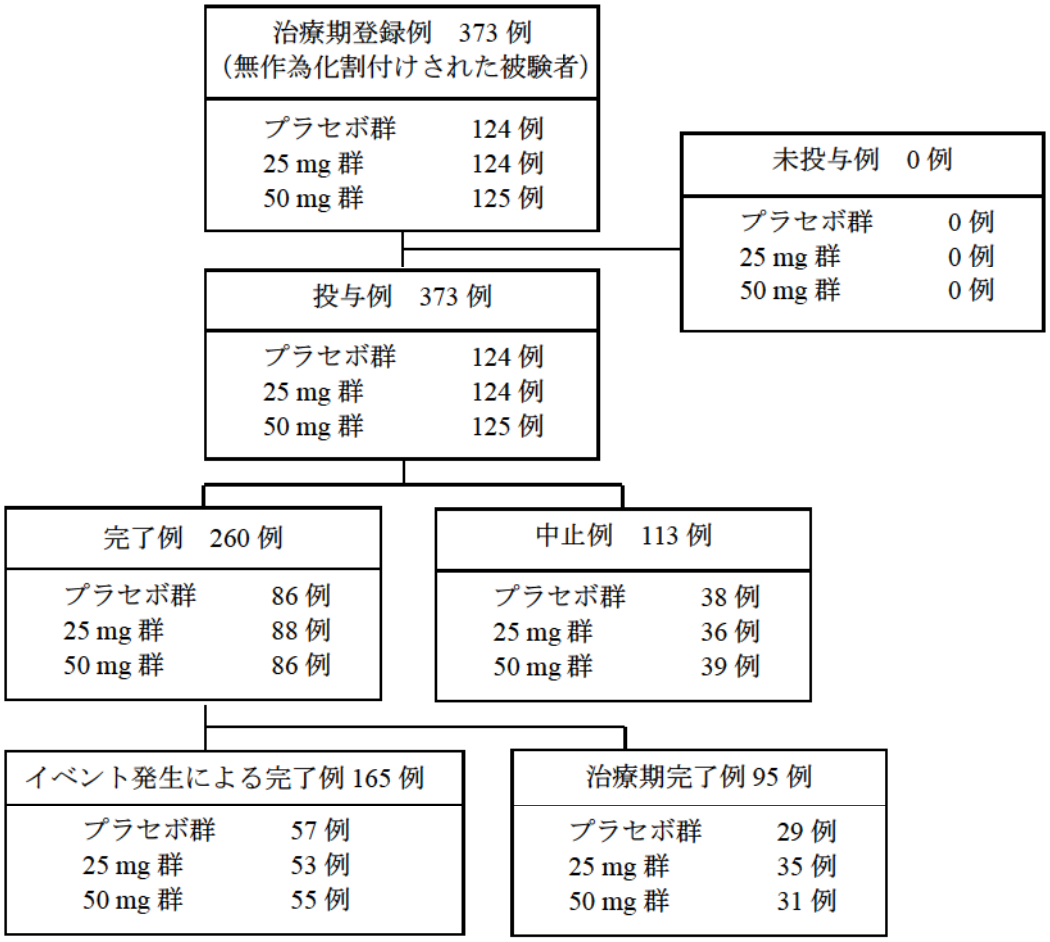


図 2.7.6.6-1　被験者の内訳（国内 761 試験，治療期登録例）

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 4 を引用）

表 2.7.6.6-3　被験者の内訳（国内 761 試験，治療期登録例）

内訳		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	投与群計
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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 9 を引用）

2.7.6.6.3 有効性及び安全性の解析対象

解析対象集団の構成を表 2.7.6.6-4 に示した。また，解析から除外された被験者の除外理由及び各解析対象集団における被験者取扱いを表 2.7.6.6-5 に示した。

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。さらに，FAS 採用被験者のうち 17 例（プラセボ群 4 例，25 mg 群 7 例及び 50 mg 群 6 例）を除く 353 例（プラセボ群 119 例，25 mg 群 117 例，50 mg 群 117 例）を PPS 採用例とした。PPS 不採用とされた理由は，「治験薬の累積施注率が 70%未満であったため」11 例，「評価可能な主要評価項目の全データに関して治験薬投与 52 週後以降がなく，イベントを発現しなかったため」3 例，「52 週未満にリルゾールの 1 日投与量を変更したため」2 例，「投与開始時に併用禁止薬を使用したため」1 例であった。

PPS から除外された被験者の割合は各投与群で同程度であった。また，被験者の取扱いは開鍵前に盲検下で決定しており，開鍵後に取扱いを変更した被験者はいなかった。

表 2.7.6.6-4　解析対象集団（国内 761 試験，治療期登録例）

解析対象集団	採否	プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	投与群合計
無作為化された例数（治療期登録例数）	―	124	124	125	373
FAS	採用	123 (99.2)	124 (100.0)	123 (98.4)	370 (99.2)
	除外	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	3 (0.8)
PPS	採用	119 (96.0)	117 (94.4)	117 (93.6)	353 (94.6)
	除外	5 (4.0)	7 (5.6)	8 (6.4)	20 (5.4)
安全性解析対象集団	採用	123 (99.2)	124 (100.0)	123 (98.4)	370 (99.2)
	除外	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	3 (0.8)

数字は該当する例数，（　）内は治療期登録例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 10 を引用）

表 2.7.6.6-5　解析から除外された被験者の除外理由及び各解析対象集団における取扱い（国内 761 試験）

除外理由	採否			症例 ID	投与群
	FAS	PPS	安全性		
対象疾患に合致しなかったため（皮質性小脳萎縮症）	除外	除外	除外	[redacted]	50 mg 群
対象疾患に合致しなかったため（clinically possible ALS）	除外	除外	除外	[redacted]	50 mg 群
対象疾患に合致しなかったため（CIDP；慢性炎症性脱髄性多発神経炎）	除外	除外	除外	[redacted]	プラセボ群
治験薬の累積施注率が 70%未満であったため	採用	除外	採用	[redacted]	50 mg 群
					25 mg 群
					50 mg 群
					25 mg 群
					プラセボ群
					プラセボ群
					25 mg 群
					25 mg 群
					25 mg 群
					50 mg 群
					50 mg 群
評価可能な主要評価項目（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までの期間，ALSFRS-R）の全データに関して治験薬投与 52 週後以降がなく，イベントを発現しなかったため	採用	除外	採用	[redacted]	25 mg 群
				[redacted]	25 mg 群
				[redacted]	プラセボ群
52 週未満にリルゾールの 1 日投与量を変更したため	採用	除外	採用	[redacted]	50 mg 群
					50 mg 群
投与開始時に併用禁止薬（シビラック；メコバラミンを主成分とする錠剤）を使用したため（症例検討会で薬効評価に影響を与えた可能性があると判断された）	採用	除外	採用	[redacted]	プラセボ群

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 11 を引用）

2.7.6.6.4 被験者背景

2.7.6.6.4.1 人口統計学的特性

本治験の有効性の主要な解析対象集団である FAS について，人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.6-6 に示した。

FAS における投与群合計の性別の構成比は男 60.3%（223/370 例），女 39.7%（147/370 例）であった。また，年齢は，61.8±10.1（平均値±標準偏差，以下同様）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 45.1%（167/370 例）であった。

年齢のカテゴリカル解析（65 歳未満，65 歳以上）でのみ，投与群間に偏りが認められ（*P*=0.122；カイ二乗検定），65 歳以上の被験者の割合は，プラセボ群 50.4%，25 mg 群 37.9%，50 mg 群 47.2%であった。

表 2.7.6.6-6　人口統計学的特性の要約（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)
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

a: 同意取得日（被験者本人の文書同意取得日，ただし，本人の記名捺印又は署名が困難な場合で，本人が治験参加に同意していることを確認の上で代諾者より文書同意を得た場合には，代諾者の文書同意日）時点の年齢

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 13 を引用）

2.7.6.6.4.2 疾患の特性

本治験の有効性の主要な解析対象集団である FAS について，疾患の特性の要約を表 2.7.6.6-7 に示した。

投与群合計の 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。

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。また，%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。

観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は，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。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。

疾患の特性に関する各項目について，投与群間の偏りは認められなかった。

表 2.7.6.6-7　疾患の特性の要約（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)
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
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)
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
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)
観察期間の リルゾール服用	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)

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14 を引用）

2.7.6.6.5 治験薬の投与期間

治験薬の暴露期間を表 2.7.6.6-8 に示した。

暴露期間は，治験薬投与開始日から治験薬投与最終日までの日数として算出した。各投与群における暴露期間は，プラセボ群 689.0±412.8（平均値±標準偏差，以下同様）日，25 mg 群 704.5±448.0 日，50 mg 群 695.5±422.3 日であり，各投与群の暴露期間は同程度であった。1 年以上投与された被験者はプラセボ群 91 例（74.0%），25 mg 群 87 例（70.2%），50 mg 群 87 例（70.7%）であり，3 年以上投与された被験者はプラセボ群 32 例（26.0%），25 mg 群 41 例（33.1%），50 mg 群 33 例（26.8%）であった。

表 2.7.6.6-8　治験薬の暴露期間（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

項目		プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)
暴露期間（日）[a]	平均値±標準偏差 中央値 最小値～最大値	689.0±412.8 613.0 1～1274	704.5±448.0 590.5 25～1279	695.5±422.3 616.0 1～1275
	52 週（1 年）超 104 週（2 年）超 156 週（3 年）超	91 (74.0) 52 (42.3) 32 (26.0)	87 (70.2) 57 (46.0) 41 (33.1)	87 (70.7) 57 (46.3) 33 (26.8)

a:　暴露期間（日）＝ 治験薬最終投与日 － 治験薬投与開始日 ＋1

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 36 を引用）

2.7.6.6.6 有効性の結果

2.7.6.6.6.1 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－主解析）

本治験は，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うこととした。

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。

本治験における有効性の主要な解析対象集団である FAS 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 2.7.6.6-9 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，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 2.7.6.6-9　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）	– (–,–)[b]	– (–,–)[b]	– (–,–)[b]			
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)	並べ替による調整 *P* 値	(*P*=0.148)[d]	(*P*=0.126)[d]
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[c]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)[d]	*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: 75%点及びその 95%信頼区間についてはいずれの投与群でも算出不能であった。
c: 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）
d: 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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 16 を引用）

2.7.6.6.6.2 イベント発生までの期間（主要評価項目－副次解析）

FAS を対象としたときの 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 2.7.6.6-10 に示した。また，治療期登録からイベント発生までの期間に関し，Kaplan-Meier 法により各投与群の累積イベント発生率を図 2.7.6.6-2 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 2.7.6.6-10　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

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 17 を引用）

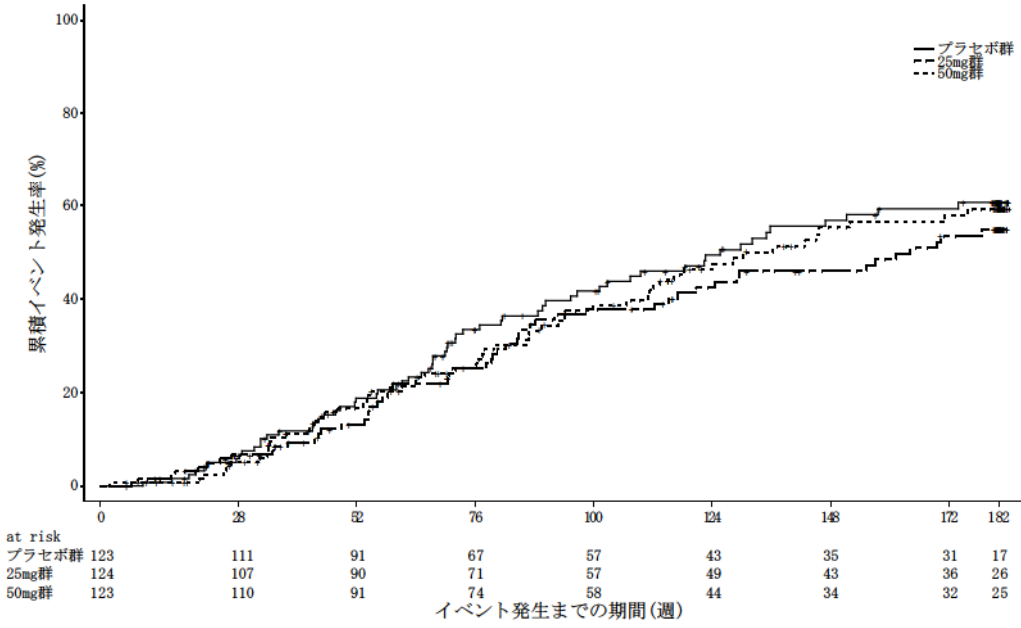


図 2.7.6.6-2　治療期登録からの累積イベント発生率（国内 761 試験，FAS）

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 5 を引用）

2.7.6.6.6.3 ALSFRS-R（主要評価項目－副次解析）

FAS を対象としたときの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 2.7.6.6-11 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 2.7.6.6-3 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 2.7.6.6-11　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）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 19 を引用）

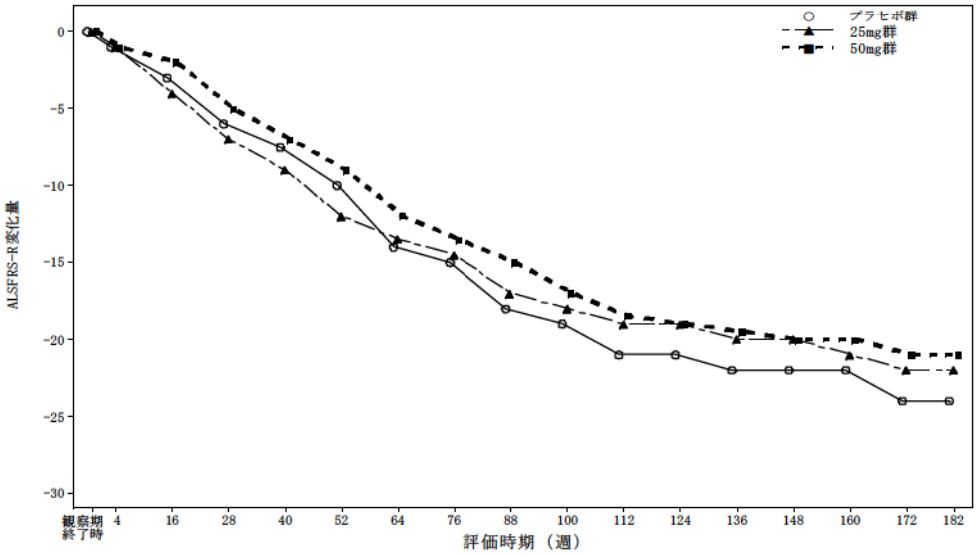


図 2.7.6.6-3　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移（国内 761 試験，FAS）

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 7 を引用）

FAS を対象としたときの最終時における 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 2.7.6.6-12 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 2.7.6.6-12　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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 21 を引用）

2.7.6.6.6.4 %FVC（副次評価項目）

FAS を対象としたときの最終時における%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 2.7.6.6-13 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 2.7.6.6-13　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

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 22 を引用）

2.7.6.6.6.5 MMT（副次評価項目）

FAS を対象としたときの最終時における 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 2.7.6.6-14 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 2.7.6.6-14　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 2.7.6.6-14　最終時における MMT の観察期終了時からの変化量（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）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 23 を引用）

2.7.6.6.6.6 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 2.7.6.6-15 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 2.7.6.6-15　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

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 24 を引用）

2.7.6.6.6.7 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 2.7.6.6-16 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 2.7.6.6-16　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）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 25 を引用）

2.7.6.6.6.8 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 2.7.6.6-17 に示した。

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。