

9. 安全性の評価

9.1 有害事象（副作用）

9.1.1 有害事象（副作用）の発現状況

9.1.1.1 有害事象の発現状況

9.1.1.2 副作用の発現状況

9.1.1.3 重篤な有害事象の発現状況

9.1.1.4 重篤な副作用の発現状況

解析対象： 安全性解析対象集団 / 治療期用試験薬服薬開始日 ≤ 発現日の事象

解析内容：

- ・有害事象について、投与群ごとに、全体およびSOC、PT別の発現例数、発現率、発現率の両側95%信頼区間を算出する。発現率の分母は対象となる解析対象集団の投与群ごとの例数とする。
- ・全体については投与群間の発現率の比較をFisherの直接確率法により行う。
- ・発現例数のカウント方法は以下の通り。
 - 全体：1件以上有害事象が発現した被験者を1例と数える。
 - SOC、PT：同一被験者で同一のSOC（PTごとの集計ではPT）を複数発現している場合は1例として数える。
- ・副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用についても同様の解析を行う。

9.1.2 重症度別の有害事象（副作用）の発現状況

9.1.2.1 重症度別の有害事象の発現状況

9.1.2.2 重症度別の副作用の発現状況

解析対象： 安全性解析対象集団 / 治療期用試験薬服薬開始日 ≤ 発現日の事象

解析内容：

- ・有害事象について、投与群ごとに、SOC及びPT別の発現例数、発現率、発現率の両側95%信頼区間を重症度(軽度、中等度、重症)別に算出する。発現率の分母は対象となる解析対象集団の投与群ごとの例数とする。
 - 全体：1件以上有害事象が発現している場合、最も重い重症度を採用し、1例として数える。
 - SOC、PT：同一被験者で同一のSOC（PTごとの集計ではPT）を複数発現している場合は、SOCまたはPTごとに最も重い重症度を採用し、1例とし

て数える。

- ・副作用についても同様の解析を行う。

9.1.3 観察期における有害事象（副作用）の発現状況

9.1.3.1 観察期における有害事象の発現状況

9.1.3.2 観察期における副作用の発現状況

解析対象： 仮登録例 / 治療期用試験薬服薬開始日 > 発現日の事象

- 解析内容：
- ・観察期に発現した有害事象について、全体および SOC、PT 別の発現例数、発現率、発現率の両側 95%信頼区間を算出する。発現率の分母は対象となる解析対象集団の例数とする。
 - ・発現例数のカウント方法は以下の通り。
 - 全体：1 件以上有害事象が発現した被験者を 1 例と数える。
 - SOC、PT：同一被験者で同一の SOC (PT ごとの集計では PT) を複数発現している場合は 1 例として数える。
 - ・副作用についても同様の解析を行う。

9.2 臨床検査値、バイタルサイン

【共通事項】

- ・解析における時期は以下の通りとする（アローワンスを考慮した解析上の時期）
- ・ベースラインは VISIT3 とし、変化量算出の基準とする

安全性評価	時期								
	VISIT1 観察期 開始時	VISIT2 観察期 6 週後	VISIT3 投与前	VISIT4 2 週後	VISIT5 4 週後	VISIT6 8 週後	VISIT7 14 週後	VISIT8~ XX 週後 2 ヶ月毎	終了/ 中止
臨床検査	●	●	●	—	●	●	●	●	●
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●
心臓超音波検査	●	—	—	—	—	—	—	—	●

※投与前：治療期の臨床研究薬投与開始前

9.2.1 臨床検査値

9.2.1.1 臨床検査値の要約

9.2.1.1.1 血液学的検査の要約

9.2.1.1.2 生化学的検査の要約

解析対象： 安全性解析対象集団

解析内容： ・血液学的検査の各検査項目（「3.1.4 臨床検査値、バイタルサイン、心臓超音波検査」参照）について、投与群ごとに、各評価時期における測定値の要約統計量を算出する。また、平均値±SD のグラフを作成する。

- ・変化量についても同様の集計を行う。
- ・生化学的検査についても同様の集計を行う。

定義： 変化量

1)投与後

投与後の各 VISIT(VISIT5 以降)－VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)

2)観察期

観察期の各 VISIT(VISIT1、VISIT2)–VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)

9.2.1.1.3 尿検査値の要約(クロステーブル)

解析対象： 安全性解析対象集団

解析内容： ・尿検査の各定性検査項目（「3.1.4 臨床検査値、バイタルサイン、心臓超音波検査」参照）について、投与群ごとに VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)とその他の各評価時期のクロステーブルを作成する。VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)とその他の各評価時期の両方のデータが存在しない場合は、集計対象としない。

9.2.1.2 臨床検査の異常変動率

解析対象： 安全性解析対象集団

解析内容： ・血液学的検査の各検査項目（「3.1.4 臨床検査値、バイタルサイン、心臓超音波検査」参照）について、投与群ごとに異常変動「有」および臨床上問題となる変動「有」の例数および割合を算出する。割合の分母は安全性解析対象集団のうち、投与後のいずれかの時点（アローワンス外データを含む）において検査を1度でも実施した投与群、検査項目ごとの症例数とする。

・生化学的検査、尿検査についても同様の集計を行う。

9.2.2 バイタルサイン、心臓超音波検査

9.2.2.1 バイタルサイン、心臓超音波検査の要約

9.2.2.1.1 血圧（収縮期/拡張期）の要約

9.2.2.1.2 心拍数の要約

9.2.2.1.3 心臓超音波検査の要約

解析対象： 安全性解析対象集団

解析内容： ・バイタルサイン、心臓超音波検査(定量項目)の各検査項目（「3.1.4 臨床検査値、バイタルサイン、心臓超音波検査」参照）について、投与群ごとに、各評価時期における測定値の要約統計量を算出する。また、平均値±SDのグラフを作成する。

- ・変化量についても同様の集計を行う。

定義： 変化量
[バイタルサイン]
1)投与後
投与後の各 VISIT(VISIT4 以降)－VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)
2)観察期
観察期の各 VISIT(VISIT1、VISIT2)－VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)
[心臓超音波検査]
終了または中止時 － VISIT1 (観察期開始時)

9.2.2.1.4 心臓超音波検査の要約(クロステーブル)

解析対象： 安全性解析対象集団

解析内容： ・心臓超音波検査の各定性検査項目（「3.1.4臨床検査値、バイタルサイン、心臓超音波検査」参照）について、投与群ごとにVISIT1(観察期開始時)と終了または中止時のクロステーブルを作成する。VISIT1(観察期開始時)と終了または中止時の両方のデータが存在しない場合は、集計対象としない。

10. 参考文献

- 1) 佐久間昭. 医療統計 Q&A. 1987 p75-80

資料7

有効性の要約に関する推移

別紙(有効性の要約に関する推移)

	page no
① 要約	
1. Limb Norris Scale 総点	1~5
2. ALSAQ: Communications	6~10
3. ALSAQ: eating and drinking	10~15
4. ALSFRS-R トータルスコア	16~20
5. 握力_右	21~25
6. 頸部前屈	26~30
② ALS 重症度別の要約	
1. Limb Norris Scale 総点	31~35
2. ALSAQ: Communications	36~40
3. ALSAQ: eating and drinking	41~45
4. ALSFRS-R トータルスコア	46~50
5. 握力_右	51~55
6. 頸部前屈	56~60

8.1.3 副次評価項目の解析

8.1.3.2.3 副次評価項目の要約

FAS

Limb Norris Scale総点

時期	要約	NDDPX08		プラセボ	
		スコア	変化量	スコア	変化量
観察期(Visit1)	例数	26	26	7	7
	平均値	50.8	3.8	50.7	3.3
	標準偏差	13.0	4.4	12.3	4.1
	最小値	10	-3	33	-3
	中央値	55.5	2.5	55.0	5.0
	最大値	63	15	63	9
観察期(Visit2)	例数	27	27	7	7
	平均値	50.5	2.9	50.1	2.7
	標準偏差	12.0	3.8	13.7	4.4
	最小値	22	-5	30	-6
	中央値	56.0	2.0	59.0	4.0
	最大値	63	11	63	7
投与前(Visit3)	例数	29	-	7	-
	平均値	47.7	-	47.4	-
	標準偏差	12.9	-	12.9	-
	最小値	13	-	27	-
	中央値	53.0	-	54.0	-
	最大値	63	-	62	-
8week(Visit6)	例数	27	27	7	7
	平均値	46.5	-1.1	44.6	-2.9
	標準偏差	14.9	4.0	12.5	3.0
	最小値	9	-12	28	-7
	中央値	51.0	0.0	50.0	-3.0
	最大値	63	5	59	1
14week(Visit7)	例数	25	25	7	7
	平均値	46.0	-3.7	42.6	-4.9
	標準偏差	14.3	5.5	14.7	6.9
	最小値	16	-16	26	-13
	中央値	48.0	-1.0	51.0	-4.0
	最大値	63	4	61	6
22week(Visit8)	例数	22	22	6	6
	平均値	44.8	-5.6	39.2	-11.7
	標準偏差	14.2	6.2	12.6	10.0
	最小値	17	-19	21	-20
	中央値	46.0	-5.0	39.0	-15.5
	最大値	63	2	59	4
30week(Visit9)	例数	24	24	6	6
	平均値	38.8	-10.0	33.8	-17.0
	標準偏差	16.9	8.2	13.0	11.2
	最小値	0	-28	12	-29
	中央値	43.0	-9.0	34.5	-19.0
	最大値	63	0	52	-3

8.1.3 副次評価項目の解析
 8.1.3.2.3 副次評価項目の要約
 FAS
 Limb Norris Scale総点

時期	要約	NDDPX08		プラセボ	
		スコア	変化量	スコア	変化量
38week(Visit10)	例数	18	18	5	5
	平均値	38.9	-10.7	36.4	-16.4
	標準偏差	17.4	9.4	10.4	15.2
	最小値	4	-31	23	-39
	中央値	42.5	-9.0	36.0	-17.0
	最大値	63	0	52	-2
46week(Visit11)	例数	16	16	5	5
	平均値	35.4	-15.3	34.2	-18.6
	標準偏差	19.6	13.9	12.1	16.9
	最小値	4	-52	18	-44
	中央値	42.5	-14.0	33.0	-21.0
	最大値	63	1	52	-3
54week(Visit12)	例数	14	14	5	5
	平均値	32.4	-18.1	24.4	-29.4
	標準偏差	19.5	10.7	19.8	19.6
	最小値	1	-33	6	-54
	中央値	35.5	-16.5	24.0	-33.0
	最大値	61	0	55	0
62week(Visit13)	例数	12	12	4	4
	平均値	30.8	-20.5	21.5	-32.3
	標準偏差	19.1	11.0	24.3	24.3
	最小値	2	-39	3	-59
	中央値	32.5	-23.0	14.0	-35.0
	最大値	59	0	55	0
70week(Visit14)	例数	9	9	4	4
	平均値	25.6	-23.7	21.8	-32.0
	標準偏差	21.6	12.4	25.4	25.5
	最小値	1	-36	1	-61
	中央値	20.0	-28.0	15.0	-34.0
	最大値	59	0	56	1
78week(Visit15)	例数	8	8	4	4
	平均値	20.5	-29.1	18.5	-35.3
	標準偏差	16.3	7.1	22.7	23.0
	最小値	1	-38	1	-61
	中央値	24.5	-29.0	11.5	-37.5
	最大値	41	-18	50	-5
86week(Visit16)	例数	5	5	1	1
	平均値	14.0	-30.8	4.0	-58.0
	標準偏差	18.2	7.9	—	—
	最小値	1	-39	4	-58
	中央値	2.0	-33.0	4.0	-58.0
	最大値	41	-18	4	-58

8.1.3 副次評価項目の解析

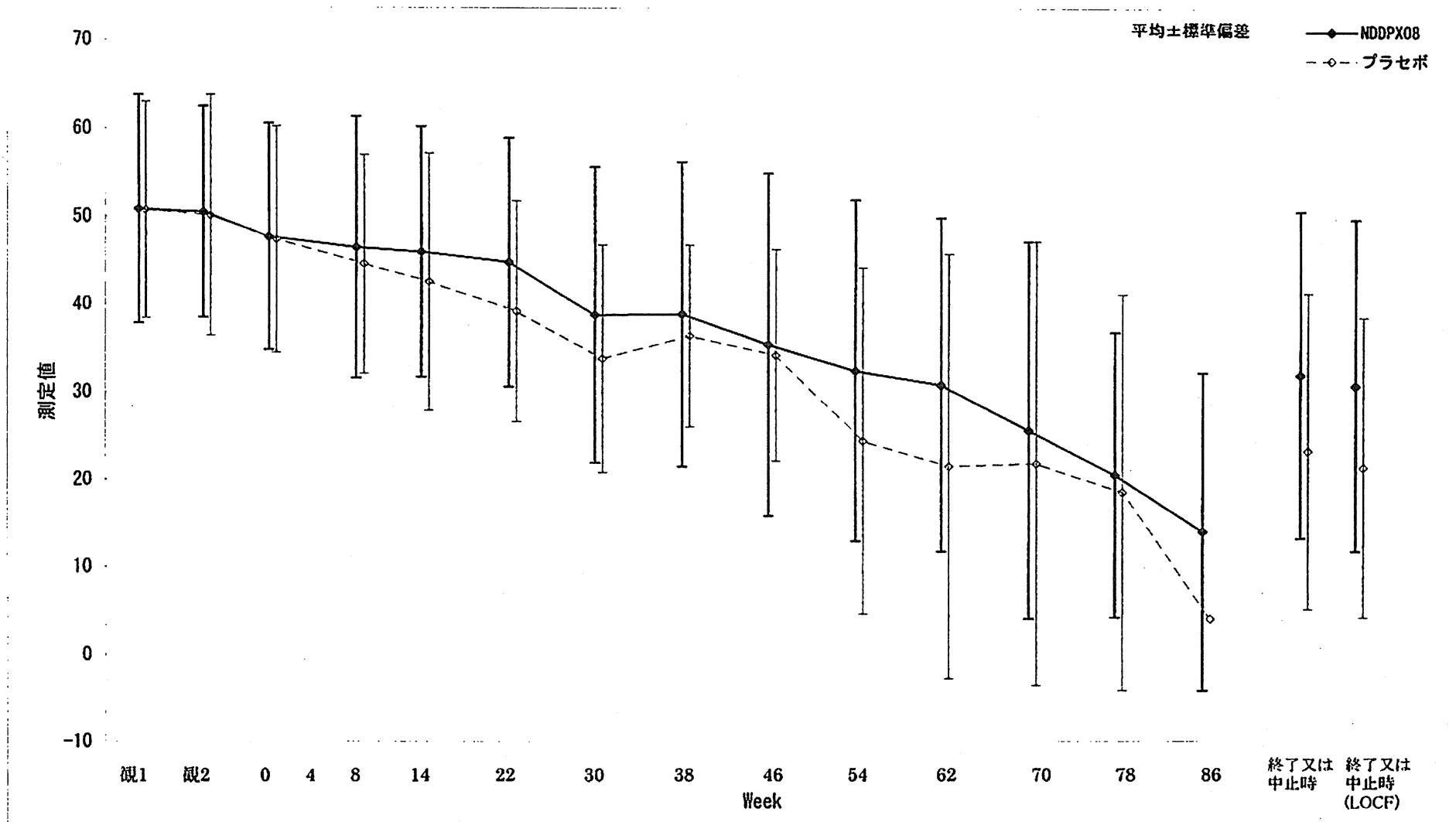
8.1.3.2.3 副次評価項目の要約

FAS

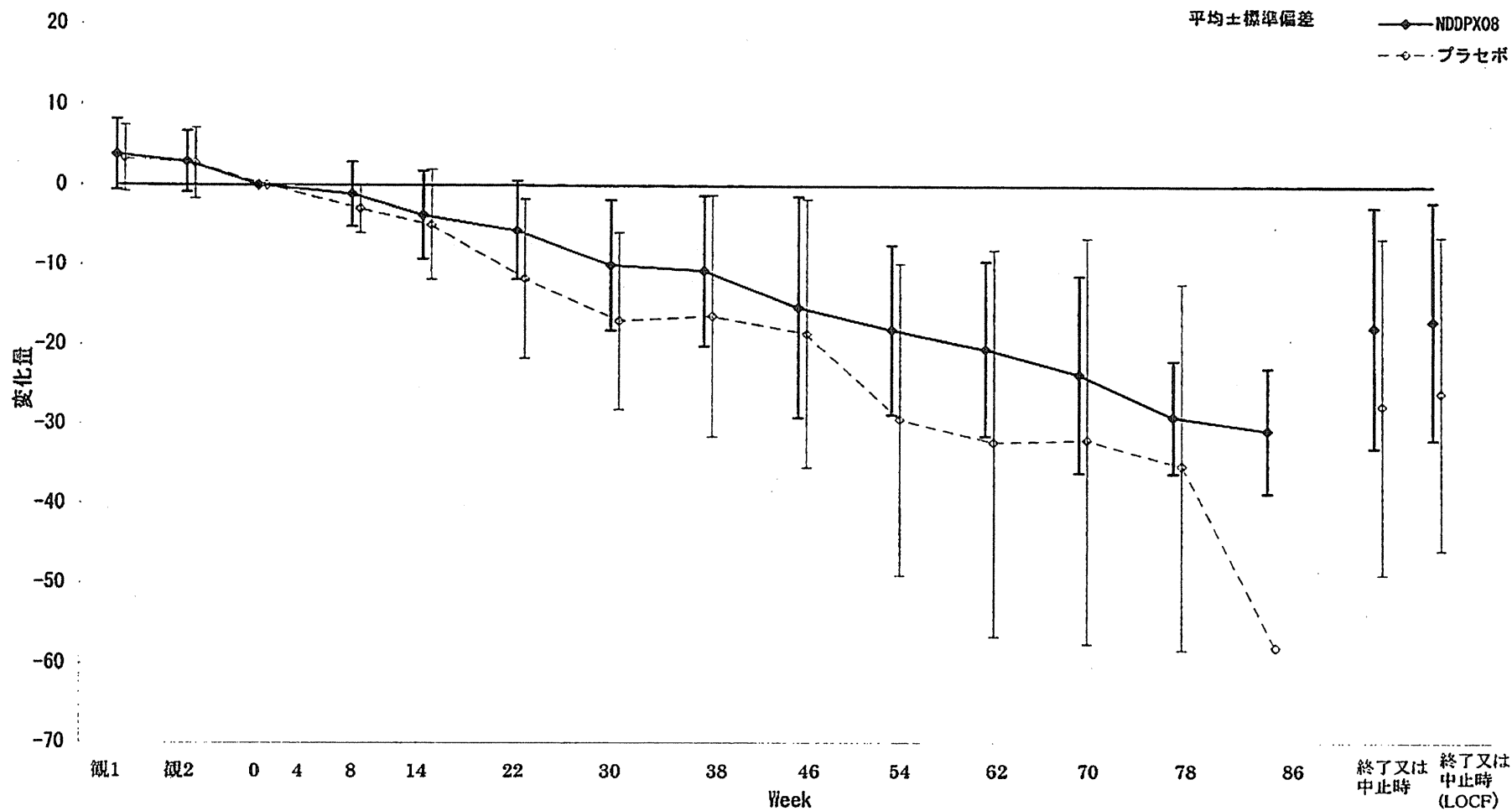
Limb Norris Scale総点

時期	要約	NDDPX08		プラセボ	
		スコア	変化量	スコア	変化量
終了又は中止時	例数	24	24	6	6
	平均値	31.9	-17.8	23.2	-27.7
	標準偏差	18.7	15.2	18.1	21.2
	最小値	1	-52	3	-58
	中央値	34.5	-17.0	24.5	-31.0
	最大値	60	5	50	-3
終了又は中止時(LOCF)	例数	29	29	7	7
	平均値	30.7	-17.0	21.3	-26.1
	標準偏差	19.0	15.0	17.2	19.8
	最小値	0	-52	3	-58
	中央値	33.0	-17.0	20.0	-25.0
	最大値	60	5	50	-3

8.1.3 副次評価項目の解析
 8.1.3.2.3 副次評価項目の要約
 FAS
 Limb Norris Scale総点



8.1.3 副次評価項目の解析
 8.1.3.2.3 副次評価項目の要約
 FAS
 Limb Norris Scale総点



8.1.3 副次評価項目の解析
 8.1.3.2.3 副次評価項目の要約
 FAS
 communication (7 items) 24~30

時期	要約	NDDPX08		プラセボ	
		スコア	変化量	スコア	変化量
観察期(Visit1)	例数	26	26	7	7
	平均値	12.3	-1.3	11.4	-1.4
	標準偏差	7.3	3.7	9.3	5.5
	最小値	7	-9	7	-9
	中央値	8.5	0.0	7.0	-1.0
	最大値	32	7	32	8
観察期(Visit2)	例数	27	27	7	7
	平均値	12.9	-1.1	12.1	-0.7
	標準偏差	7.5	3.0	8.4	4.5
	最小値	7	-8	7	-7
	中央値	11.0	0.0	8.0	1.0
	最大値	34	7	30	6
投与前(Visit3)	例数	29	—	7	—
	平均値	13.9	—	12.9	—
	標準偏差	7.8	—	6.2	—
	最小値	7	—	7	—
	中央値	14.0	—	14.0	—
	最大値	35	—	24	—
8week(Visit6)	例数	27	27	7	7
	平均値	14.0	0.1	14.9	2.0
	標準偏差	7.8	2.8	6.7	4.8
	最小値	7	-11	7	-3
	中央値	13.0	0.0	13.0	0.0
	最大値	35	4	26	10
14week(Visit7)	例数	25	25	7	7
	平均値	14.4	0.2	16.7	3.9
	標準偏差	7.4	3.4	5.8	3.2
	最小値	7	-10	9	-1
	中央値	14.0	0.0	14.0	5.0
	最大値	35	6	25	7
22week(Visit8)	例数	22	22	6	6
	平均値	15.8	1.1	15.0	2.7
	標準偏差	8.9	3.3	4.1	4.9
	最小値	7	-5	11	-4
	中央値	14.5	0.0	14.0	5.0
	最大値	35	9	20	7
30week(Visit9)	例数	24	24	6	6
	平均値	16.3	2.7	15.5	3.2
	標準偏差	9.7	4.0	6.4	5.7
	最小値	7	-2	7	-7
	中央値	14.0	1.0	14.0	5.5
	最大値	35	15	24	8

8.1.3 副次評価項目の解析

8.1.3.2.3 副次評価項目の要約

FAS

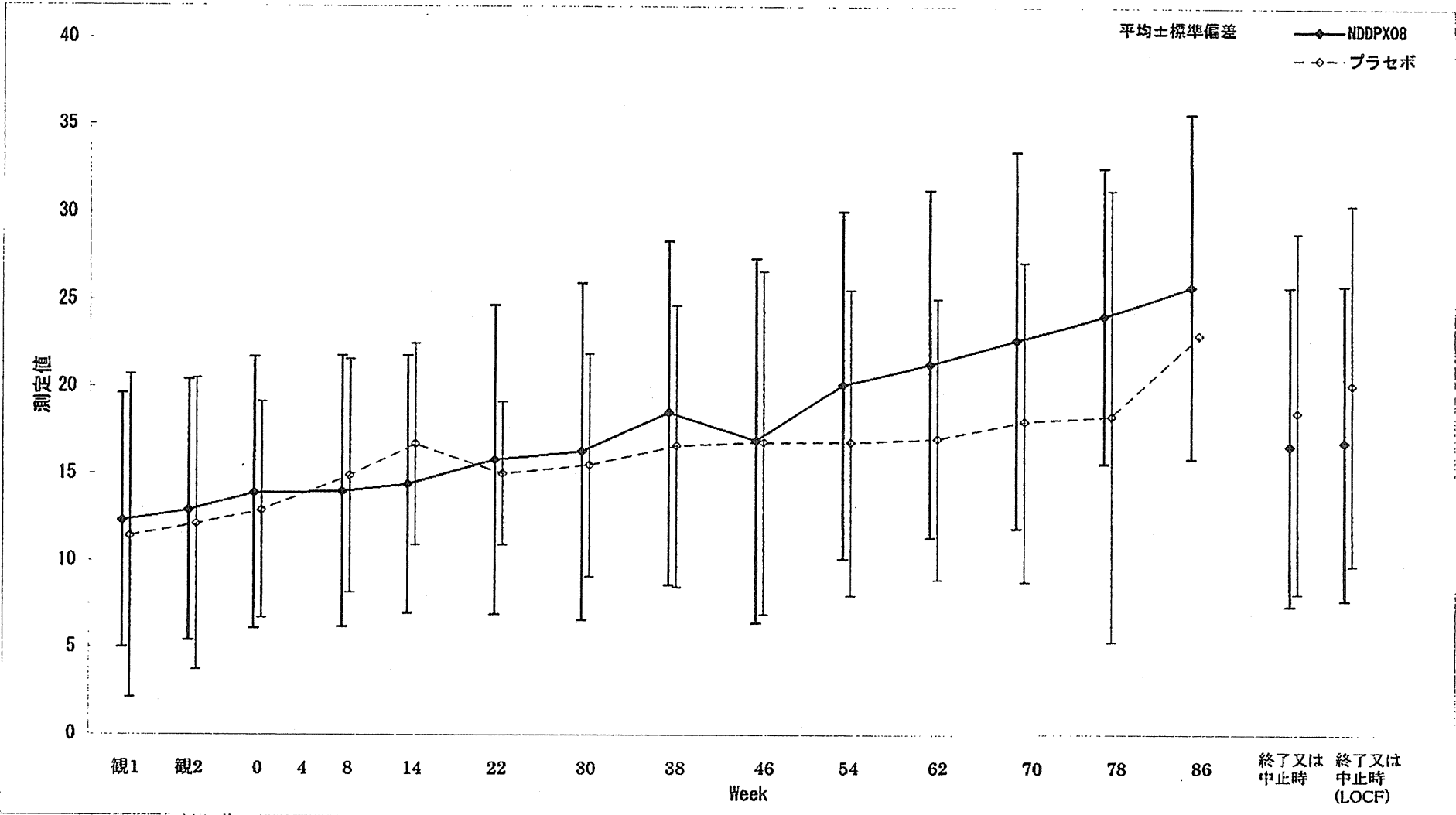
communication (7 items) 24~30

時期	要約	NDDPX08		プラセボ	
		スコア	変化量	スコア	変化量
38week(Visit10)	例数	18	18	5	5
	平均値	18.5	3.2	16.6	4.6
	標準偏差	9.9	4.4	8.1	7.4
	最小値	7	-1	8	-3
	中央値	15.0	1.0	14.0	3.0
	最大値	35	15	27	16
46week(Visit11)	例数	16	16	5	5
	平均値	16.9	3.1	16.8	4.8
	標準偏差	10.5	5.1	9.9	8.4
	最小値	7	-2	7	-5
	中央値	14.0	0.0	14.0	6.0
	最大値	35	15	30	17
54week(Visit12)	例数	14	14	5	5
	平均値	20.1	3.1	16.8	6.8
	標準偏差	10.0	5.5	8.8	10.5
	最小値	9	-6	7	-7
	中央値	14.5	2.5	15.0	8.0
	最大値	35	15	29	22
62week(Visit13)	例数	12	12	4	4
	平均値	21.3	2.8	17.0	6.3
	標準偏差	10.0	6.0	8.1	9.6
	最小値	8	-3	7	-7
	中央値	17.0	1.0	18.0	8.5
	最大値	35	15	25	15
70week(Visit14)	例数	9	9	4	4
	平均値	22.7	5.4	18.0	7.3
	標準偏差	10.8	6.7	9.2	10.5
	最小値	7	-3	7	-7
	中央値	22.0	3.0	19.0	9.5
	最大値	35	15	27	17
78week(Visit15)	例数	8	8	4	4
	平均値	24.1	6.1	18.3	7.5
	標準偏差	8.5	6.3	13.0	13.9
	最小値	13	-3	7	-7
	中央値	23.0	7.0	18.0	7.0
	最大値	35	15	30	23
86week(Visit16)	例数	5	5	1	1
	平均値	25.8	7.8	23.0	16.0
	標準偏差	9.9	8.6	—	—
	最小値	14	0	23	16
	中央値	28.0	3.0	23.0	16.0
	最大値	35	19	23	16

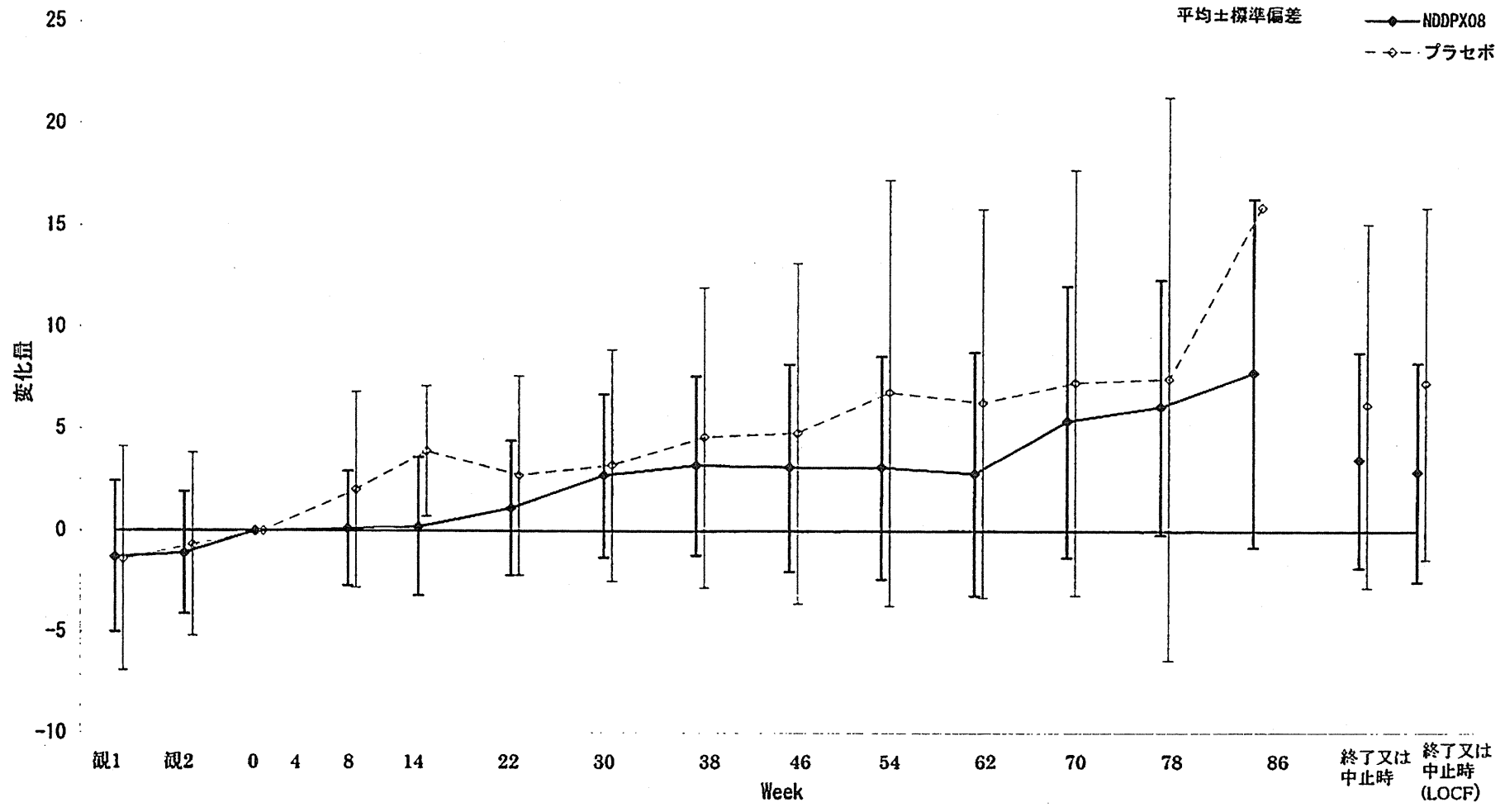
8.1.3 副次評価項目の解析
 8.1.3.2.3 副次評価項目の要約
 FAS
 communication (7 items) 24~30

時期	要約	NDDPX08		プラセボ	
		スコア	変化量	スコア	変化量
終了又は中止時	例数	23	23	6	6
	平均値	16.6	3.5	18.5	6.2
	標準偏差	9.2	5.3	10.4	9.0
	最小値	7	-3	7	-7
	中央値	14.0	1.0	19.0	7.0
	最大値	35	19	30	16
終了又は中止時(LOCF)	例数	29	29	7	7
	平均値	16.8	2.9	20.1	7.3
	標準偏差	9.1	5.4	10.4	8.7
	最小値	7	-10	7	-7
	中央値	14.0	1.0	23.0	8.0
	最大値	35	19	30	16

8.1.3 副次評価項目の解析
 8.1.3.2.3 副次評価項目の要約
 FAS
 communication (7 items) 24~30



8.1.3 副次評価項目の解析
 8.1.3.2.3 副次評価項目の要約
 FAS
 communication (7 items) 24~30



8.1.3 副次評価項目の解析

8.1.3.2.3 副次評価項目の要約

FAS

eating and drinking (3 items) 21~23

時期	要約	NDDPX08		プラセボ	
		スコア	変化量	スコア	変化量
観察期(Visit1)	例数	26	26	7	7
	平均値	4.6	-1.2	4.1	-0.4
	標準偏差	2.8	2.1	2.6	1.6
	最小値	3	-6	3	-3
	中央値	3.0	-1.0	3.0	0.0
	最大値	12	4	10	2
観察期(Visit2)	例数	27	27	7	7
	平均値	5.6	-0.2	5.1	0.6
	標準偏差	3.4	1.5	3.3	2.3
	最小値	3	-4	3	-3
	中央値	5.0	0.0	3.0	0.0
	最大値	15	3	12	4
投与前(Visit3)	例数	29	—	7	—
	平均値	5.8	—	4.6	—
	標準偏差	2.9	—	2.1	—
	最小値	3	—	3	—
	中央値	6.0	—	3.0	—
	最大値	13	—	8	—
8week(Visit6)	例数	27	27	7	7
	平均値	5.5	-0.3	5.1	0.6
	標準偏差	2.9	1.7	1.6	1.4
	最小値	3	-5	3	-1
	中央値	6.0	0.0	6.0	0.0
	最大値	15	3	7	3
14week(Visit7)	例数	25	25	7	7
	平均値	6.0	0.2	6.4	1.9
	標準偏差	3.2	1.6	2.7	1.8
	最小値	3	-5	3	0
	中央値	6.0	0.0	6.0	3.0
	最大値	15	3	12	4
22week(Visit8)	例数	22	22	6	6
	平均値	6.0	0.2	6.3	1.5
	標準偏差	3.1	1.5	1.4	2.8
	最小値	3	-4	5	-2
	中央値	6.0	0.0	6.0	1.0
	最大値	13	3	9	6
30week(Visit9)	例数	24	24	6	6
	平均値	6.9	1.3	8.8	4.0
	標準偏差	3.9	2.3	2.6	2.7
	最小値	3	-3	6	1
	中央値	6.0	0.0	8.0	3.5
	最大値	15	7	12	9