

筋萎縮性側索硬化症に対する リルゾール（リルテック[®]錠50）の 特定使用成績調査（特別調査）

サノフィ株式会社 メディカル本部

田 村 昌 博 田 崎 智 子 奥 泉 薫

I. はじめに

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis ; ALS）は運動系，特に錐体路の上位および下位運動ニューロンの障害により重篤な筋肉の萎縮と筋力低下をきたす神経変性疾患で，特定疾患（難病）に指定されており，特定疾患医療受給者数からみると約8,500名が本疾患に罹患している。ALSの進行は極めて速く，多くの患者が発症後2年から5年で呼吸筋麻痺により死亡すると言われている¹⁾。その発症原因は明らかではないが，興奮性神経伝達物質のグルタミン酸が運動ニューロンを過剰刺激して細胞死を引き起こすというグルタミン酸過剰説が原因のひとつといわれている。現在承認されているALS治療薬は，この仮説に基づいて開発されたリルゾール（リルテック[®]錠50）のみであり，本剤は神経細胞に対する保護作用を有すると考えられている^{2)~6)}。

リルゾールの臨床的な有効性に関しては，海外で実施された第Ⅲ相臨床試験⁷⁾においてALSの進行を遅らせることが示されている。一方，わが国においては，全国48施設で実施された第Ⅲ相臨床試験⁸⁾で主要評価項目の「一定の病勢進展」または「死亡」までの期間ではプラセボに対するリルゾールの有効性は検証されなかったが，承認審査において当該臨床試験中に改善できると考えられる点が多くみられることが指摘され，これらを踏まえた上で製造販売後においてリルゾールの有効性についてさらに検討することが承認条件とされた。そこで，海

外で有効性が検証された第Ⅲ相臨床試験⁷⁾と同様なリルゾールの有効性が期待される特定の要件を満たすALS患者を対象として，有効性の検証および安全性を検討することを目的に特定使用成績調査を実施した。なお，調査期間は1999年3月～2008年12月（登録期間は1999年3月～2006年6月）であった。

II. 対象と方法

1. 対 象

リルゾールの投与について患者本人（あるいは代諾者）の同意が得られ，調査開始時に，有効性が検証された海外第Ⅲ相臨床試験⁷⁾と同様の以下の5条件すべてを満たす，リルゾールによる治療歴のない患者を本調査の対象とした。

- 1) 18～75歳以下
- 2) World Federation of Neurology (WFN) の基準で「definite」または「probable」
- 3) 罹病期間5年未満
- 4) 調査開始時点から2カ月以内の努力性肺活量が理論正常値の60%以上
- 5) 気管切開未実施

また，患者登録時に以下の項目に抵触する患者は本調査対象から除外した。

- 1) 気管切開例または投与開始後2カ月以内に気管切開術の施行が想定される患者
- 2) 痴呆の徴候または重大な精神障害の認められる患者
- 3) ALS以外に身体的障害や生命の危惧をもたら

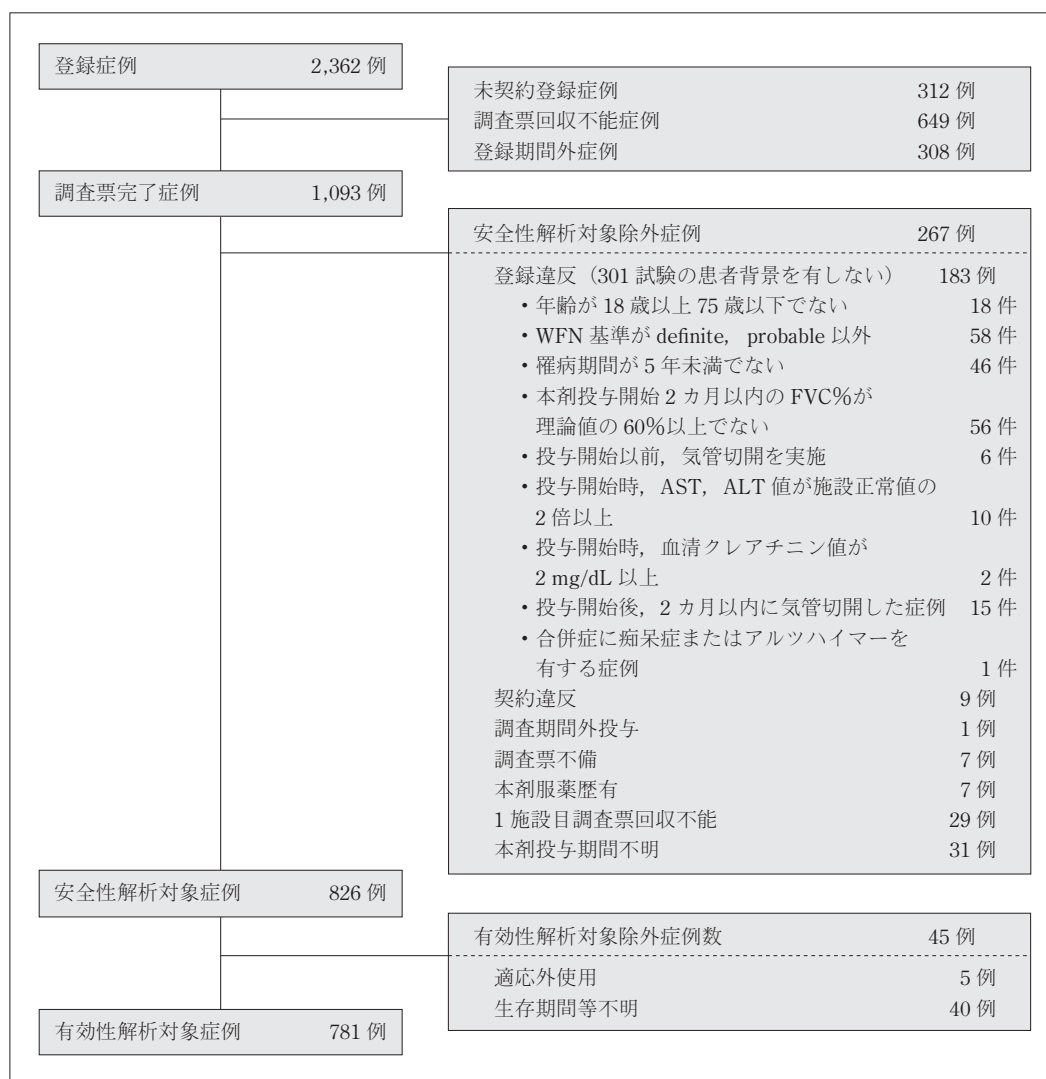


図 1 調査症例の内訳

し, ALS の症状の判定を妨げるような重篤な疾患を有する患者

4) 投与前の臨床検査において以下の結果が認められた患者

① AST および ALT の値が正常値上限の 2 倍を超えた患者

② 血清クレアチニンが 2 mg/dL を超えた患者

③ 筋電図において多発性伝導ブロックが認められた患者

5) 現在以下の状態にある患者

① 妊婦, 授乳婦 (妊娠の可能性のある患者は適切な手法により避妊がなされていること)

6) その他

① 病名を告知していない患者

② ALS の他の治験薬を投与されているまたは投与予定の患者

2. 用法・用量

通常成人には, リルゾール 50 mg (リルテック®錠 50) を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝および夕食前), リルゾールとして 1 日 100 mg を経口投与した。

3. 観察期間

観察期間は 18 カ月とした。

4. 登録方法

前述の対象患者の条件をすべて満たし, かつ除外基準に該当しない患者を本特別調査の対象患者とした。

症例登録は調査担当医師が「患者登録票」をリルテック事務局へ FAX や郵送, または医薬情報担当者へ手渡しすることにより行われた。

5. 評価項目

主要評価項目は, 投与開始後 18 カ月時点における死亡または気管切開を伴うレスピレータ装着の非

発生率とし、主な副次評価項目は18カ月時点の独立歩行不能の非発生率、投与開始時と気管切開時の徒手筋力検査値の変化量と努力性肺活量の変化量、血液ガス変化量とした。安全性の評価項目は臨床検査値異常を含む副作用の発現状況とした。なお、これら評価項目に関する観察および検査は可能な限り2カ月毎に18カ月間実施した。

6. 解析方法

有効性評価項目はKaplan-Meier法によりイベント非発生率を求め、サブグループ間比較はLog-rank検定を用いて解析した。副作用の発現症例率に関するサブグループ間比較は、検討する因子が名義尺度の場合はFisher直接確率法(2×2の分割表)と χ^2 検定(2×2の分割表以外)を、順序尺度の場合はCochran-Armitage検定を用いて解析し、有意水準は両側5%とした。

Ⅲ. 結 果

1. 調査対象症例

調査症例の内訳を図1に示す。登録期間終了までに2,362例が登録され、未契約登録症例312例、調査票回収不能症例649例および登録期間外症例308例を除いた1,093例が調査完了例として収集された。調査完了症例のうち、登録違反183例、契約違反9例、調査期間外投与1例、調査票不備7例、本剤服薬歴有7例、1施設目調査票回収不能29例および本剤投与期間不明31例を除いた826例を安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例のうち適応外使用5例および生存期間等不明40例を除いた781例を有効性解析対象例とした。

2. 患者背景

安全性解析対象826例および有効性解析対象781例の患者背景の内訳を表1に示す。

3. 有効性

1) 主要評価項目

主要評価項目である、18カ月までの死亡または気管切開を伴うレスピレータ装着のイベント非発生率曲線を図2-1に示す。有効性解析対象症例781例の18カ月時点におけるイベント非発生率は64.9%であり、国内第Ⅲ相臨床試験⁶⁾の18カ月時点におけるイベント非発生率50.0%、海外第Ⅲ相臨床試験⁷⁾(図2-2)におけるイベント非発生率56.8%に比べて高かった。

① サブグループ解析

主要評価項目に影響を及ぼす背景因子として性別、年齢(65歳以上、65歳未満)、病型(球型、四肢型)、罹病期間(1年未満、1年以上2年未満、2年以上5年未満)および投与前FVC(60%以上80%未満、80%以上)について検討した結果、年齢、罹病期間および投与前FVCにおいてイベント非発生率に有意差が認められた。

a. 年齢別

イベント非発生率は、65歳以上(280例)で55.4%、65歳未満(501例)で70.0%であり、65歳以上のイベント非発生率が有意に低かった($p=0.0001$)。

b. 罹病期間別

イベント非発生率は、罹病期間が「1年未満」(302例)で60.3%、「1年以上2年未満」(277例)で61.8%、「2年以上5年未満」(202例)で74.8%であり、「1年未満」のイベント非発生率が有意に低かった($p=0.0041$)。

c. 投与前FVC別

イベント非発生率は、投与前FVCが「60%以上80%未満」(186例)で46.2%、「80%以上」(403例)で70.1%であり、「60%以上80%未満」のイベント非発生率が有意に低かった($p<0.0001$)。

2) 副次評価項目

副次評価項目のうち、18カ月時点までの独立歩行不能を評価し得た症例での、独立歩行不能に関するイベント非発生率曲線を図3に示す。18カ月時点におけるイベント非発生率は41.4%であり、国内第Ⅲ相臨床試験⁶⁾の32.7%よりも高かった。なお、海外第Ⅲ相臨床試験では本イベント非発生率については評価されていなかった。

① サブグループ解析

主要評価項目同様、独立歩行不能の非発生率に影響を及ぼす背景因子として性別、年齢、病型、罹病期間および投与前FVCについて検討した結果、病型、罹病期間および投与前FVCにおいてイベント非発生率に有意差が認められた。

a. 病型別

イベント非発生率は、病型が「球型」(186例)で47.3%、「四肢型」(519例)で39.0%であり、「四肢型」のイベント非発生率が有意に低かった($p=0.0335$)。

表1 解析対象症例の患者背景内訳 (安全性・有効性解析対象症例)

要 因		安全性解析対象 (n = 826)	有効性解析対象 (n = 781)	
項 目	カテゴリー	例数 (%)	例数 (%)	
性 別	男	496 (60.0%)	473 (60.6%)	
	女	330 (40.0%)	308 (39.4%)	
	不明・未記載	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
年 齢	0 歳以上 15 歳未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	15 歳以上 75 歳未満	814 (98.5%)	769 (98.5%)	
	75 歳以上	12 (1.5%)	12 (1.5%)	
	不明・未記載	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
入院・外来	入 院	76 (9.2%)	68 (8.7%)	
	外 来	265 (32.1%)	249 (31.9%)	
	入院・外来	474 (57.4%)	456 (58.4%)	
	不明・未記載	11 (1.3%)	8 (1.0%)	
病 型	球 型	202 (24.5%)	194 (24.8%)	
	四 肢 型	606 (73.4%)	569 (72.9%)	
	球型・四肢型	17 (2.1%)	17 (2.2%)	
	不明・未記載	1 (0.1%)	1 (0.1%)	
WFN 診断基準	definite	462 (55.9%)	434 (55.6%)	
	probable	364 (44.1%)	347 (44.4%)	
	possible	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	suspected	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	不明・未記載	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
重 症 度	1 度	75 (9.1%)	72 (9.2%)	
	2 度	417 (50.5%)	399 (51.1%)	
	3 度	293 (35.5%)	272 (34.8%)	
	4 度	30 (3.6%)	29 (3.7%)	
	5 度	4 (0.5%)	4 (0.5%)	
	不明・未記載	7 (0.8%)	5 (0.6%)	
家 族 歴	無	746 (90.3%)	711 (91.0%)	
	有	29 (3.5%)	26 (3.3%)	
	不明・未記載	51 (6.2%)	44 (5.6%)	
罹病期間	1 年未満	315 (38.1%)	302 (38.7%)	
	1 年以上 2 年未満	291 (35.2%)	277 (35.5%)	
	2 年以上 3 年未満	123 (14.9%)	116 (14.9%)	
	3 年以上 5 年未満	97 (11.7%)	86 (11.0%)	
	5 年以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	不明・未記載	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
合 併 症	無	459 (55.6%)	422 (54.0%)	
	有	364 (44.1%)	356 (45.6%)	
	不明・未記載	3 (0.4%)	3 (0.4%)	
	肝疾患	無	781 (94.6%)	737 (94.4%)
		有	42 (5.1%)	41 (5.2%)
		不明・未記載	3 (0.4%)	3 (0.4%)
	腎疾患	無	816 (98.8%)	771 (98.7%)
有		7 (0.8%)	7 (0.9%)	
	不明・未記載	3 (0.4%)	3 (0.4%)	
既 往 歴	無	520 (63.0%)	491 (62.9%)	
	有	303 (36.7%)	287 (36.7%)	
	不明・未記載	3 (0.4%)	3 (0.4%)	

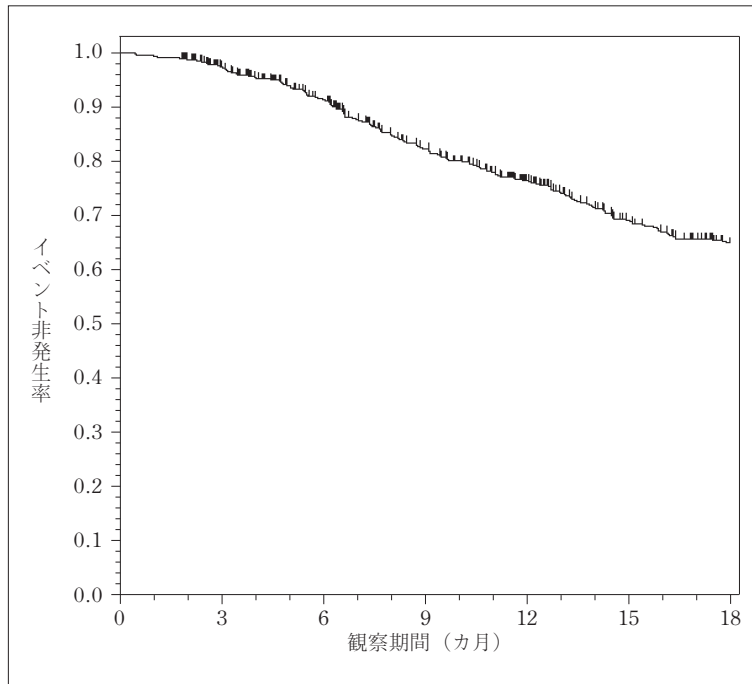


図2-1 イベント非発生率 (死亡または気管切開を伴うレスピレータ装着)

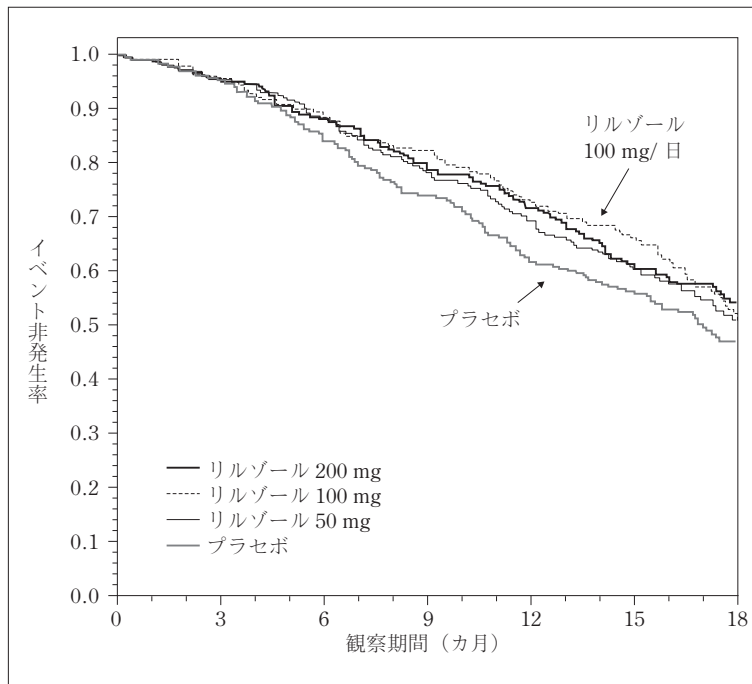


図2-2 海外第Ⅲ相臨床試験⁷⁾におけるイベント非発生率 (死亡または気管切開を伴うレスピレータ装着)

b. 罹病期間別

イベント非発生率は、罹病期間が「1年未満」(296例)で36.7%、「1年以上2年未満」(258例)で43.3%、「2年以上5年未満」(167例)で46.5%であり、「1年未満」のイベント非発生率が有意に低かった ($p = 0.0249$)。

c. 投与前 FVC 別

イベント非発生率は、投与前 FVC が「60%以上80%未満」(175例)で27.0%、「80%以上」(381例)で46.2%であり、「60%以上80%未満」のイベント非発生率が有意に低かった ($p = 0.0001$)。

なお、投与開始時と気管切開時の徒手筋力検査値

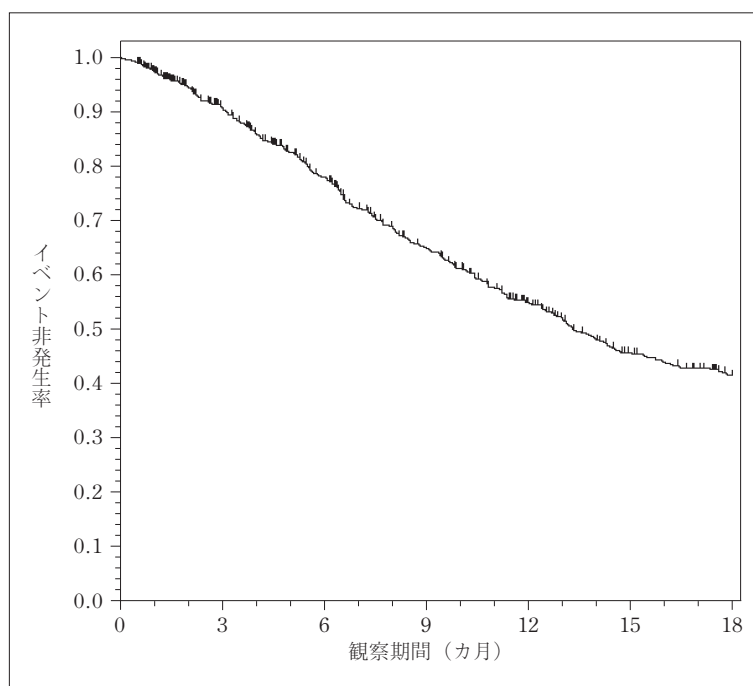


図3 イベント非発生率 (独立歩行不能)

の変化量と努力性肺活量の変化量，血液ガス変化量については，データが収集できた症例数が少なく特徴的な結果は得られなかった。

4. 安全性

1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 826 例における副作用発現状況を表 2 に示す。副作用は 232 例 (28.09%) に認められ，器官別大分類では「臨床検査」の発現症例数 (発現症例率) が最も高く 125 例 (15.13%) で，以下「胃腸障害」75 例 (9.08%)，「神経系障害」30 例 (3.63%) の順であった。また，副作用の種類別では，ALT 増加 89 例 (10.77%)，AST 増加 79 例 (9.56%)， γ -GTP 増加 36 例 (4.36%)，悪心 35 例 (4.24%)，食欲減退 22 例 (2.66%)，浮動性めまい 21 例 (2.54%)，Hb 減少 21 例 (2.54%)，RBC 数減少 20 例 (2.42%) および Ht 減少 17 例 (2.06%) などの発現症例数が多かった。

2) 重篤な副作用の発現状況

重篤な副作用の発現状況を表 3 に示す。重篤な副作用のうち，転帰が死亡であった副作用は死亡 2 例，および窒息，自殺既遂，嚥下性肺炎各 1 例の計 5 例 5 件であった。転帰が未回復であった副作用は嚥下障害，不安定狭心症および急性膵炎の計 3 例 3 件で，これら転帰が死亡または未回復であった 8 件を除いた 35 件の重篤な副作用の転帰は回復または

軽快であった。

3) 「使用上の注意」から予測できない副作用

未知の副作用は発熱，血中 LDH 増加および総蛋白減少が各 4 例 (0.48%)，血中 Na 減少および尿中ブドウ糖陽性が各 3 例 (0.36%)，WBC 増加症，動悸，消化不良，口内炎，筋肉痛，死亡，血中 CPK 増加，血中 Cr 増加および WBC 数増加が各 2 例 (0.24%) などであった。そのうち，転帰が死亡であった副作用は 5 例 5 件であり，内訳は死亡 2 例および窒息，自殺既遂，嚥下性肺炎が各 1 例であった。また，転帰が未回復であった副作用は嚥下障害，痰貯留，正色素性正球性貧血，眼振，リンパ球数減少，気道感染，白血球百分率数異常，血中 Cl 減少，血中 Na 減少，血小板数減少，血中 CPK 増加，血中 K 減少，不安定狭心症，低 Na 血症，筋肉痛，口内炎，電解質失調，血中 K 増加，胃潰瘍，高血圧および血中アルブミン減少など，計 16 例 21 件であった。転帰が不明であった副作用は血中 LDH 増加が 2 例および好酸球百分率増加，口渇，尿中ブドウ糖陽性，WBC 増加症，リンパ球総百分率増加が各 1 例であった。これら転帰が死亡，未回復または不明であった 33 件を除いた 49 件の未知の副作用の転帰は回復または軽快であった。

表2 副作用発現状況 (3件以上発現した副作用)

	特別調査の累計
調査症例数	826
副作用等の発現症例数	232
副作用等の発現件数	569
副作用等の発現症例率	28.09%
器官別大分類	例数 (%)
副作用等の種類	
感染症および寄生虫症	3 (0.36)
血液およびリンパ系障害	6 (0.73)
代謝および栄養障害	25 (3.03)
食欲減退	22 (2.66)
精神障害	4 (0.48)
神経系障害	30 (3.63)
浮動性めまい	21 (2.54)
味覚異常	3 (0.36)
頭痛	4 (0.48)
傾眠	5 (0.61)
心臓障害	3 (0.36)
血管障害	3 (0.36)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.48)
胃腸障害	75 (9.08)
腹痛	4 (0.48)
上腹部痛	3 (0.36)
便秘	9 (1.09)
下痢	14 (1.69)
悪心	35 (4.24)
嘔吐	7 (0.85)
口の感覚鈍麻	6 (0.73)
肝胆道系障害	3 (0.36)
皮膚および皮下組織障害	12 (1.45)
そう痒症	3 (0.36)
発疹	7 (0.85)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.36)
全身障害および投与局所様態	26 (3.15)
無力症	11 (1.33)
倦怠感	5 (0.61)
*発熱	4 (0.48)
臨床検査	125 (15.13)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	89 (10.77)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	79 (9.56)
血中ビリルビン増加	16 (1.94)
*血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.48)
*血中ナトリウム減少	3 (0.36)
血中尿素増加	5 (0.61)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	36 (4.36)
*尿中ブドウ糖陽性	3 (0.36)
ヘマトクリット減少	17 (2.06)
ヘモグロビン減少	21 (2.54)
*総蛋白減少	4 (0.48)
赤血球数減少	20 (2.42)
白血球数減少	3 (0.36)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (1.94)

*:「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.13.0」に基づき分類した。

表3 重篤な副作用発現状況一覧表

	特別調査の累計
調査症例数	826
重篤な副作用等の発現症例数	22
重篤な副作用等の発現件数	43
重篤な副作用等の発現症例率	2.66%
器官別大分類	例数 (%)
副作用等の種類	
感染症および寄生虫症	1 (0.12)
*細菌感染	1 (0.12)
血液およびリンパ系障害	2 (0.24)
*好酸球増加症	1 (0.12)
好中球減少症	1 (0.12)
代謝および栄養障害	3 (0.36)
食欲減退	3 (0.36)
精神障害	1 (0.12)
*自殺既遂	1 (0.12)
心臓障害	1 (0.12)
*不安定狭心症	1 (0.12)
血管障害	1 (0.12)
*ショック	1 (0.12)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3 (0.36)
*窒息	1 (0.12)
*嚥下性肺炎	1 (0.12)
*呼吸不全	1 (0.12)
胃腸障害	6 (0.73)
便秘	1 (0.12)
*嚥下障害	1 (0.12)
*イレウス	1 (0.12)
悪心	1 (0.12)
急性膵炎	1 (0.12)
*出血性消化性潰瘍	1 (0.12)
嘔吐	1 (0.12)
*消化管運動低下	1 (0.12)
肝胆道系障害	2 (0.24)
肝機能異常	1 (0.12)
黄疸	1 (0.12)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.12)
発疹	1 (0.12)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.12)
*全身性エリテマトーデス	1 (0.12)
腎および尿路障害	1 (0.12)
*腎不全	1 (0.12)
全身障害および投与局所様態	5 (0.61)
無力症	2 (0.24)
*死亡	2 (0.24)
*発熱	1 (0.12)
臨床検査	4 (0.48)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.36)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.36)
血中ビリルビン増加	2 (0.24)
*血中クレアチニン増加	1 (0.12)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.24)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.24)

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.13.0」に基づき分類した。

IV. 考 察

本特別調査では、リルゾールの有効性が認められた海外での第Ⅲ相臨床試験と同じ選択基準を満たし、除外基準に該当しないALS患者を対象として、リルゾールの有効性、病態の進行状況および安全性について検討した。その結果、Kaplan-Meier法により算出した18カ月時点での死亡または気管切開を伴うレスピレータ装着に関するイベント非発生率は64.9%であり、国内第Ⅲ相臨床試験⁸⁾の18カ月時点におけるイベント非発生率50.0%、海外第Ⅲ相臨床試験⁷⁾におけるイベント非発生率56.8%に比べて高かった。

主要評価項目である死亡または気管切開を伴うレスピレータ装着のイベント非発生率を個別の背景因子別に解析した結果、「年齢」、「罹病期間」および「投与前FVC」で有意差が認められたが、それぞれの因子が相互に関与しており、有効性に及ぼす因子の影響について明確な結論を得ることはできなかった。また、「罹病期間」では、「1年未満」のイベント非発生率が有意に低かった。ALS患者の5～10%は症状が発現してから10年以上経過しても生存する可能性があり、罹病期間が長い症例は疾患進行が緩徐であるといわれ⁹⁾、罹病期間が長い症例でイベント非発生率が高くなったと考えられた。「病型」に関しては、「球型」は生命維持に関する機能が早く低下するため「四肢型」に比べて疾患進行が早いことが認められているが⁵⁾、本調査成績では「病型」による差は認められなかった。「投与前FVC」に関しては、「80%以上」に比べて「60%以上80%未満」のイベント非発生率が低かった。

副次評価項目である独立歩行不能のイベント非発生率は41.4%であり、個別の背景因子について検討した結果では、「病型」、「罹病期間」および「投与前FVC」でイベント非発生率に有意差が認められた。「病型別」のイベント非発生率は「球型」に比べて「四肢型」で低かったが、「四肢型」は上下肢の衰えが最初に認められることから、独立歩行に影響を及ぼした可能性が考えられた。「罹病期間」に関しては、主要評価項目と同様、「1年未満」のイベント非発生率が有意に低かったが、罹病期間が長い症例には疾患進行が緩徐な症例が含まれていたことが一因と考えられた。「投与前FVC」に関して

も主要評価項目と同様、イベント非発生率はFVC「80%以上」で有意に高かった。投与前FVCが「80%以上」の症例では重症度「1度」および「2度」の患者の割合が66.7%と、「60%以上80%未満」の56.0%に比べて高く、病態が進行していない症例がより多く含まれており、これが「独立歩行不能」のイベント非発生率に影響した可能性が考えられた。

安全性に関して、副作用発現症例率は28.09%で、安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子のうち「入院・外来」のサブグループ間で有意差が認められたが、副作用の発現傾向に特徴的な偏りや特別に問題となる副作用は認められず、安全性の点で特記すべき事項はないと考えられた。

本臨床研究は製造販売後の実臨床での特別調査のため、プラセボとの比較は実施していないが、一定の有効性を認めることができた。

以上、本特別調査でのイベント非発生率は国内第Ⅲ相臨床試験⁸⁾の18カ月時点におけるイベント非発生率50.0%、海外第Ⅲ相臨床試験⁷⁾におけるイベント非発生率56.8%に比べて高く、患者背景を考慮することでより効果が期待できる可能性が示唆された。副作用発現症例率は「入院・外来」別の患者背景因子で有意差が認められたが、発現傾向に特徴的な偏りは認められなかった。安全性の点で特記すべき事項はないと考えられた。

本臨床試験ならびに使用成績調査の結果より再審査が実施され、2012年3月に効能または効果、用法および用量は承認時の通りであることなどが通知された。

参 考 文 献

- 1) Norris FH: Amyotrophic lateral sclerosis: the clinical disorder, in: Smith RA, ed; Handbook of Amyotrophic Lateral Sclerosis. pp. 3-38, Marcel Dekker; New York, 1992.
- 2) Pratt J, Rataud J, Bardot F, et al: Neuroprotective actions of riluzole in rodent models of global and focal cerebral ischaemia (ENG). Neurosci Lett 1992; **140**: 225-230.
- 3) Doble A, Hubert JP, Blanchard JC: Pertussis toxin pretreatment abolishes the inhibitory effect of riluzole and carbachol on D-[3H] aspartate release from cultured cerebellar granule cells. Neurosci Lett 1992; **140**: 251-254.
- 4) Debono MW, Le Guern J, Canton T, et al: Inhibition by

- riluzole of electrophysiological responses mediated by rat kainate and NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol* 1993; **235**: 283-289.
- 5) Hubert JP, Delumeau JC, Glowinski J, et al: Antagonism by riluzole of entry of calcium evoked by NMDA and veratridine in rat cultured granule cells: evidence for a dual mechanism of action. *Br J Pharmacol* 1994; **113**: 261-267.
- 6) Hebert T, Drapeau P, Pradier L, et al: Block of the rat brain IIa sodium channel α subunit by the neuroprotective drug riluzole. *Mol Pharmacol* 1994; **45**: 1055-1060.
- 7) Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al: A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. *Neurology* 1996; **47** (Suppl 4): S242-S250.
- 8) 柳澤信夫, 田代邦雄, 東儀英夫, 他: 日本における筋萎縮性側索硬化症患者に対する Riluzole の二重盲検比較試験. *医学のあゆみ* 1997; **182**: 851-866.
- 9) 馬目英一: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 治療薬リルゾール (リルテック[®]錠 50). *BIO Clinica* 2003; **18**: 1098-1102.
-

SPECIFIED DRUG-USE SURVEY IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Masahiro TAMURA, Tomoko TAZAKI, and Kaoru OKUIZUMI

Medical Operations Division, Sanofi K.K.

Abstract

To investigate the efficacy and safety of riluzole in clinical practice, specified drug-use survey was conducted in patients with amyotrophic lateral sclerosis who satisfied the same criteria as those of the foreign Phase III clinical trial in which efficacy was confirmed. The primary efficacy endpoint was the nonincidence rate of the events of “death” or “respirator insertion with tracheostomy” at 18 months after treatment, while the main secondary efficacy endpoint was the nonincidence rate of abasia. The safety endpoint was the incidence of side effects, including clinical test value abnormality.

The nonincidence rate of the events of “death” or “respirator insertion with tracheostomy” at 18 months after treatment as the primary efficacy endpoint was higher at 64.9% as compared to 56.8% observed in the foreign Phase III trial. Additionally, the nonincidence rate of abasia as the secondary endpoint was 41.4%.

Side effects were reported in 232 of 826 patients (28.09%) in the safety analysis set. Although a significant difference was found between “inpatients” and “outpatients” in background factors thought to affect safety, no characteristic bias or clinically significant side effects were observed in the tendency of the incidence of side effects in inpatients and outpatients. It was therefore considered that no particularly notable features were observed with respect to safety. From the results of the reexamination based on the special drug use surveillance and the drug use surveillance conducted concurrently, it was notified that the indication, dosage, and method of administration of riluzole were the same as those approved in March 2012.

Key Words: riluzole, amyotrophic lateral sclerosis, specified drug-use survey
