

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 使用成績調査

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あり，特定疾患（難病）に指定され，特定疾患医療受給者数からみると約8,500名がこの病気を患っている。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いわれている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，海外で有効性を検証した第Ⅲ相臨床試験⁷⁾と同様な患者集団を対象として有効性について検討する特別調査⁹⁾を実施するとともに，同時期に，特別調査の対象に合致しなかったALS患者を対象として，使用実態下での未知の副作用（特に重要な副作用），医薬品の使用実態下における副作用発現状況，および安全性と有効性に影響を与えられようとする要因の把握を目的として本使用成績調査を実施した。なお，調査期間は1999年3月～2009年12月（登録期間は1999年3月～2008年6月）であった。

II. 対象と方法

1. 対 象

本調査は全例調査とし，患者（あるいは代諾者）から本剤の投与について同意が得られ，同時期に実施した特別調査⁹⁾の対象に合致しないすべてのALS患者を対象とした。なお，特別調査⁹⁾の対象は以下の選択基準すべてを満たす患者で，かつリルゾールによる治療歴がない患者のうち，除外基準に抵触しない者とした。

選択基準：

- 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) 調査開始時点より2カ月以内の努力性肺活量が理論正常値の60%以上

5) 気管切開未実施例

除外基準：

- 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す、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）
 - 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100 mg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

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

安全性評価項目は臨床検査値異常を含む副作用発現状況とした。また、主な有効性評価項目は、投与開始日から18カ月時点の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、投与開始日から18カ月時点の独立歩行不能の非発生率について検討した。

6. 解析方法

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。有効性は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。

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4,347例が登録され、未契約登録症例783例および調査票回収不能症例1,222例を除いた2,342例が調査完了例として収集された。調査完了例のうち、契約違反34例、調査期間外投与10例、調査票不備12例、本剤未投与29例、本剤服薬歴有98例、1施設目調査票回収不能98例、および本剤投与期間不明64例を除いた1,997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49例、特別調査対象の患者背景を有する症例299例、および生存期間不明136例を除いた1,513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1,997例および有効性解析対象1,513例の患者背景の内訳を表1に示す。

3. 安全性

副作用発現状況を表2に示す。安全性解析対象症例1,997例中567例（28.39%）に副作用が発現した。器官別大分類では、「臨床検査」が270例（13.52%）で最も多く、以下「胃腸障害」160例（8.01%）、「全身障害および投与局所様態」84例（4.21%）の順であり、事象別ではALT増加138件（6.91%）、AST増加132件（6.61%）、 γ -GTP増加と悪心が各75件（3.76%）、食欲減退71件（3.56%）、Hb減少56件（2.8%）、RBC数減少55件（2.75%）、無力症52件（2.60%）およびHt減少51件（2.55%）などであった。

重篤な副作用は表3に示すように59例（2.95%）に発現し、器官別大分類では「全身障害および投与局所様態」および「臨床検査」が各13例（0.65%）で最も多く、「胃腸障害」が9例（0.45%）で認められた。また、事象別では肺炎と死亡が各5件（0.25%）、食欲減退、悪心、疾患進行、ALT増加、AST増加、Hb減少およびRBC数減少が各4件

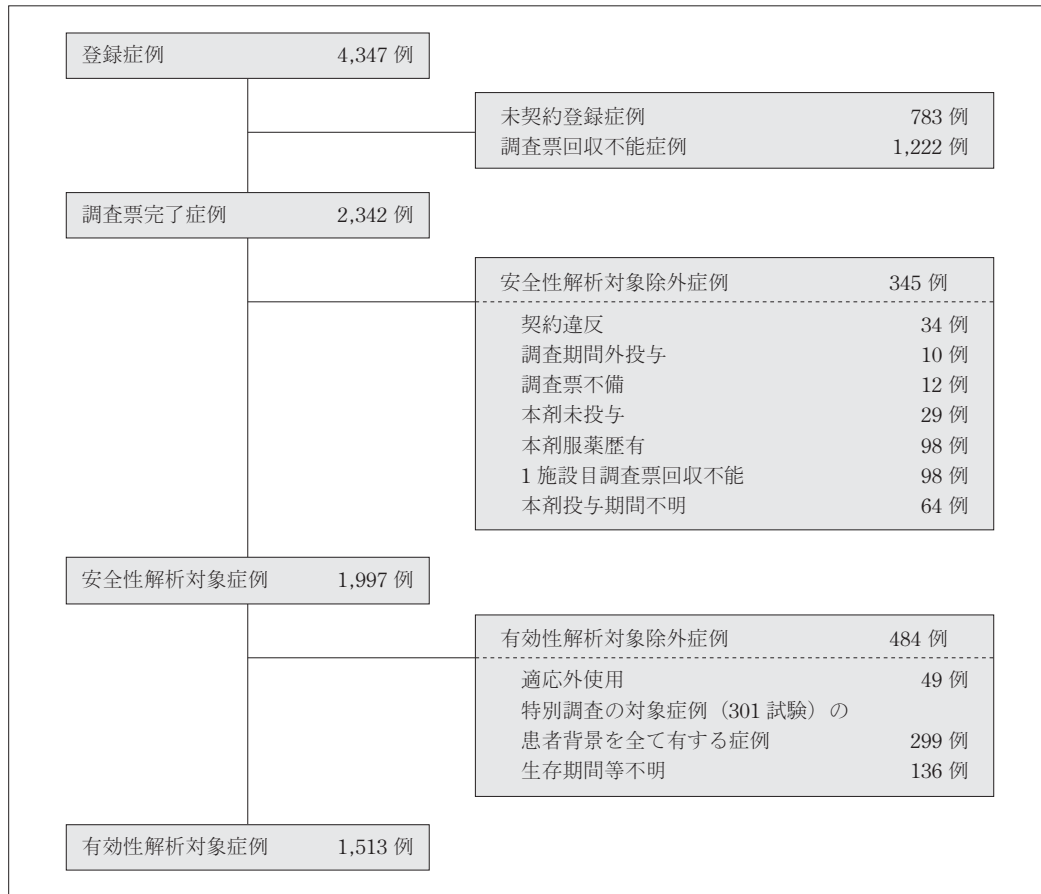


図1 症例構成図

(0.20%)認められた。

重篤な副作用のうち、転帰が死亡であったのは22例23件で、内訳は死亡5件、肺炎および疾患進行各4件、悪心、間質性肺疾患、気道感染、急性膵炎、重症筋無力症、心不全、窒息、無力症、突然死および嚥下性肺炎各1件であった。転帰が未回復であったのは7例10件で、食欲減退とRBC数減少各2件、低K血症、悪心、血中CPK増加、血中K増加、Ht減少およびHb減少各1件であった。転帰が不明であったのは腹痛、大腿骨骨折および蛋白尿の3例3件であり、転帰が後遺症ありであったのは脳出血の1例1件であった。これら37件を除いたその他の重篤な副作用54件の転帰は回復または軽快であった。

未知の副作用は、血中CPK増加14件(0.70%)、血中LDH増加13件(0.65%)、発熱7件(0.35%)、肺炎、感覚鈍麻、消化不良および胃炎各6件(0.30%)など、計164例(8.21%)に認められた。そのうち、転帰が死亡であったのは20例20件で、内訳は死亡5件、肺炎および疾患進行各4件、気

道感染、重症筋無力症、心不全、突然死、窒息、嚥下性肺炎および発熱各1件であった。転帰が未回復であったのは32例43件で、血中CPK増加4件、血中Cl減少とWBC数増加各3件、感覚鈍麻、胃炎、血中K減少、低Na血症、尿中ブドウ糖陽性各2件などであった。転帰が不明であったのは血中CPK増加5件、血中LDH増加4件、総蛋白減少3件、血中Cl減少、血小板数減少、尿中血陽性およびWBC数増加各2件など計28例40件、転帰が後遺症ありは脳出血および大脳動脈栓塞症の計2例2件であった。これら105件を除いたその他の未知の副作用115件の転帰は回復または軽快であった。

1) 副作用発現に影響を及ぼす背景因子(サブグループ解析)

患者の「性別」、「年齢」、「入院・外来」、「病型」、「WFN診断基準」、「重症度」、「家族歴」、「罹病期間」、「合併症」、「既往歴」および「投与前FVC」別に、副作用発現症例率を解析した。その結果、「入院・外来」、「WFN診断基準」、「重症度」および「罹病期間」において有意差が認められた。これ

表1 解析対象症例の患者背景内訳

項目	要因		安全性解析対象		有効性解析対象		
	カテゴリー		症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)	
性別	男		1142	57.2	849	56.1	
	女		854	42.8	664	43.9	
	不明・未記載		1	0.1	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		1619	81.1	1163	76.9	
	75歳以上		373	18.7	345	22.8	
	不明・未記載		5	0.3	5	0.3	
入院・外来	入院		298	14.9	203	13.4	
	外来		702	35.2	544	36.0	
	入院・外来		970	48.6	756	50.0	
	不明・未記載		27	1.4	10	0.7	
病型	球型		536	26.8	426	28.2	
	四肢型		1359	68.1	1016	67.2	
	球型・四肢型		76	3.8	59	3.9	
	不明・未記載		26	1.3	12	0.8	
WFN診断基準	definite		980	49.1	711	47.0	
	probable		478	23.9	335	22.1	
	possible		311	15.6	282	18.6	
	suspected		203	10.2	173	11.4	
	不明・未記載		25	1.3	12	0.8	
重症度	1度		132	6.6	104	6.9	
	2度		770	38.6	573	37.9	
	3度		774	38.8	608	40.2	
	4度		217	10.9	172	11.4	
	5度		57	2.9	26	1.7	
	不明・未記載		47	2.4	30	2.0	
家族歴	無		1842	92.2	1404	92.8	
	有		52	2.6	43	2.8	
	不明・未記載		103	5.2	66	4.4	
罹病期間	1年未満		613	30.7	455	30.1	
	1年以上2年未満		597	29.9	450	29.7	
	2年以上3年未満		247	12.4	196	13.0	
	3年以上5年未満		252	12.6	189	12.5	
	5年以上		242	12.1	191	12.6	
	不明・未記載		46	2.3	32	2.1	
合併症	無		1024	51.3	733	48.4	
	有		963	48.2	775	51.2	
	不明・未記載		10	0.5	5	0.3	
	肝疾患	無		1848	92.5	1404	92.8
		有		139	7.0	104	6.9
		不明・未記載		10	0.5	5	0.3
	腎疾患	無		1968	98.5	1491	98.5
		有		19	1.0	17	1.1
不明・未記載		10	0.5	5	0.3		
既往歴	無		1224	61.3	932	61.6	
	有		735	36.8	552	36.5	
	不明・未記載		38	1.9	29	1.9	
投与前FVC	60%以上		829	41.5	483	31.9	
	60%未満		225	11.3	205	13.5	
	不明・未測定・未記載		943	47.2	825	54.5	

表2 副作用発現状況 (3件以上発現した副作用)

	使用成績調査の累計
調査症例数	1997
副作用の発現症例数	567
副作用の発現件数	1255
副作用の発現症例率	28.39%
器官別大分類	発現症例 [†]
副作用等の種類	発現件数
感染症および寄生虫症	10 (0.50%)
*肺炎	6 (0.30%)
代謝および栄養障害	81 (4.06%)
*低ナトリウム血症	4 (0.20%)
食欲減退	71 (3.56%)
精神障害	15 (0.75%)
うつ病	6 (0.30%)
不眠症	6 (0.30%)
神経系障害	64 (3.20%)
浮動性めまい	36 (1.80%)
味覚障害	4 (0.20%)
*構音障害	3 (0.15%)
頭痛	5 (0.25%)
*感覚鈍麻	6 (0.30%)
傾眠	5 (0.25%)
血管障害	6 (0.30%)
*ほてり	4 (0.20%)
胃腸障害	160 (8.01%)
腹部不快感	5 (0.25%)
腹部膨満	5 (0.25%)
腹痛	19 (0.95%)
上腹部痛	3 (0.15%)
便秘	26 (1.30%)
下痢	20 (1.00%)
*消化不良	6 (0.30%)
*嚥下障害	3 (0.15%)
*胃炎	6 (0.30%)
*悪心	75 (3.76%)
*口内炎	3 (0.15%)
嘔吐	15 (0.75%)
口の感覚麻痺	12 (0.60%)
皮膚および皮下組織障害	30 (1.50%)
そう痒症	7 (0.35%)
発疹	12 (0.60%)
全身障害および投与局所様態	84 (4.21%)
無力症	52 (2.60%)
*死亡	5 (0.25%)
倦怠感	9 (0.45%)
*発熱	7 (0.35%)
*口渴	4 (0.20%)
*疾患進行	4 (0.20%)
臨床検査	270 (13.52%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	138 (6.91%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	132 (6.61%)
血中ビリルビン増加	32 (1.60%)
*血中クロール減少	3 (0.15%)
*血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (0.70%)
*血中クレアチニン減少	5 (0.25%)
*血中乳酸脱水素酵素増加	13 (0.65%)
*血中カリウム減少	3 (0.15%)
*血中カリウム増加	3 (0.15%)
血中尿素増加	9 (0.45%)
*C-反応性蛋白増加	5 (0.25%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	75 (3.76%)
*尿中ブドウ糖陽性	5 (0.25%)
ヘマトクリット減少	51 (2.55%)
ヘモグロビン減少	56 (2.80%)
*血小板数減少	3 (0.15%)
*総蛋白減少	4 (0.20%)
赤血球数減少	55 (2.75%)
白血球数減少	9 (0.45%)
*白血球数増加	5 (0.25%)
血中アルカリホスファターゼ増加	39 (1.95%)

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用

† : 副作用は MedDRA/J (Ver.13.0) に基づき分類し、器官別大分類は発現症例数で、基本語は発現件数で示した。

表3 重篤な副作用発現状況 (2件以上発現した副作用)

	使用成績調査の累計
調査症例数	1997
重篤な副作用の発現症例数	59
重篤な副作用の発現件数	91
重篤な副作用の発現症例率	2.95%
器官別大分類	発現症例 [†]
副作用等の種類	発現件数
感染症および寄生虫症	6 (0.30%)
*肺炎	5 (0.25%)
代謝および栄養障害	5 (0.25%)
食欲減退	4 (0.20%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	6 (0.30%)
間質性肺疾患	2 (0.10%)
胃腸障害	9 (0.45%)
腹痛	3 (0.15%)
悪心	4 (0.20%)
急性膵炎	2 (0.10%)
嘔吐	2 (0.10%)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.15%)
発疹	2 (0.10%)
全身障害および投与局所様態	13 (0.65%)
*死亡	5 (0.25%)
*発熱	2 (0.10%)
*疾患進行	4 (0.20%)
臨床検査	13 (0.65%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.20%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.20%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.10%)
ヘマトクリット減少	2 (0.10%)
ヘモグロビン減少	4 (0.20%)
赤血球数減少	4 (0.20%)

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用

[†]: 副作用は MedDRA/J (Ver.13.0) に基づき分類し, 器官別大分類は発現症例数で, 基本語は発現件数で示した。

ら有意差が認められた背景因子における主な副作用を表4に示す。

a. 入院・外来

副作用発現症例数と症例率は, 「入院」患者では298例中74例(24.83%), 「外来」患者では702例中236例(33.62%), 「入院・外来」患者では970例中248例(25.57%)であり, 副作用発現症例率に有意差が認められた($p=0.0005$)。主な器官別大分類の副作用は, 「入院」患者では「臨床検査」

30例(10.07%), 「胃腸障害」23例(7.72%)および「代謝および栄養障害」11例(3.69%), 「外来」患者では「臨床検査」94例(13.39%), 「胃腸障害」71例(10.11%)および「全身障害および投与局所様態」45例(6.41%), 「入院・外来」患者では「臨床検査」143例(14.74%), 「胃腸障害」65例(6.70%)および「代謝および栄養障害」29例(2.99%)などが認められた。各区分において発現した副作用の発現傾向に偏りは認められなかった。

表4 背景因子別に発現した主な副作用の種類

因子の程度・分類	副作用の種類 (基本語)	発現症例数 (発現症例率)
入院・外来		
入院	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.37%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (4.36%)
	悪 心	13 (4.36%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (3.69%)
	食欲減退	10 (3.36%)
	ヘモグロビン減少	10 (3.36%)
	赤血球数減少	10 (3.36%)
外 来	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	50 (7.12%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (6.84%)
	食欲減退	35 (4.99%)
	悪 心	33 (4.70%)
	無 力 症	32 (4.56%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28 (3.99%)
	ヘモグロビン減少	17 (2.42%)
入院・外来	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	70 (7.22%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	69 (7.11%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	36 (3.71%)
	赤血球数減少	31 (3.20%)
	ヘモグロビン減少	29 (2.99%)
	悪 心	28 (2.89%)
	ヘマトクリット減少	28 (2.89%)
	食欲減退	23 (2.37%)
WFN 診断基準		
definite	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	62 (6.33%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	60 (6.12%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	39 (3.98%)
	食欲減退	36 (3.67%)
	悪 心	35 (3.57%)
probable	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	38 (7.95%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33 (6.90%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (3.77%)
	無 力 症	15 (3.14%)
	食欲減退	12 (2.51%)
possible	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (6.11%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	18 (5.79%)
	食欲減退	13 (4.18%)
	浮動性めまい	10 (3.22%)
	ヘモグロビン減少	8 (2.57%)
suspected	赤血球数減少	8 (2.57%)
	悪 心	21 (10.34%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20 (9.85%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (9.85%)
	食欲減退	10 (4.93%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (4.93%)	

表4 背景因子別に発現した主な副作用の種類 (つづき)

因子の程度・分類	副作用の種類 (基本語)	発現症例数 (発現症例率)
重症度		
1 度	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.06%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.55%)
	食欲減退	6 (4.55%)
	ヘモグロビン減少	5 (3.79%)
	浮動性めまい	4 (3.03%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (3.03%)	
2 度	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	62 (8.05%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	61 (7.92%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28 (3.64%)
	悪 心	24 (3.12%)
	ヘモグロビン減少	22 (2.86%)
食欲減退	21 (2.73%)	
3 度	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	46 (5.94%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	45 (5.81%)
	食欲減退	34 (4.39%)
	悪 心	30 (3.88%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28 (3.62%)
4 度	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (6.91%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (6.45%)
	悪 心	14 (6.45%)
	食欲減退	10 (4.61%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (4.15%)
ヘモグロビン減少	8 (3.69%)	
5 度	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (10.53%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (8.77%)
	悪 心	4 (7.02%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (7.02%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (7.02%)
嘔 吐	3 (5.26%)	
罹病期間		
1 年未満	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	37 (6.04%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34 (5.55%)
	悪 心	19 (3.10%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	19 (3.10%)
	赤血球数減少	15 (2.45%)
	食欲減退	14 (2.28%)
	ヘモグロビン減少	14 (2.28%)
1 年以上 2 年未満	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	52 (8.71%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49 (8.21%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	26 (4.36%)
	赤血球数減少	23 (3.85%)
	ヘモグロビン減少	22 (3.69%)
	ヘマトクリット減少	20 (3.35%)
悪 心	19 (3.18%)	
2 年以上 3 年未満	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	18 (7.29%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (7.29%)
	食欲減退	11 (4.45%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (3.64%)
	ヘマトクリット減少	9 (3.64%)
	赤血球数減少	9 (3.64%)
	ヘモグロビン減少	8 (3.24%)
悪 心	6 (2.43%)	
3 年以上 5 年未満	食欲減退	15 (5.95%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	15 (5.95%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (5.95%)
	悪 心	13 (5.16%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (3.57%)
	無 力 症	8 (3.17%)
	浮動性めまい	5 (1.98%)
	ヘモグロビン減少	5 (1.98%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.98%)
5 年以上	悪 心	17 (7.02%)
	無 力 症	15 (6.20%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.79%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.79%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (4.55%)
	食欲減退	10 (4.13%)

副作用は MedDRA/J (Ver.13.0) に基づき分類した。

重篤な副作用は「入院」患者で8例(2.68%)、「外来」患者で22例(3.13%)および「入院・外来」患者で28例(2.89%)発現し、「外来」患者における発現症例率が高かった。

b. WFN 診断基準

副作用発現症例数と発現率は、「definite」では980例中266例(27.14%)、「probable」では478例中132例(27.62%)、「possible」では311例中89例(28.62%)、「suspected」では203例中74例(36.45%)であり、「definite」から「suspected」になるに従って副作用発現症例率が高くなる傾向が認められた($p=0.0255$)。主な器官別大分類の副作用では、「definite」で「臨床検査」127例(12.96%)、「胃腸障害」72例(7.35%)および「代謝および栄養障害」40例(4.08%)、「probable」で「臨床検査」69例(14.44%)、「胃腸障害」31例(6.49%)および「全身障害および投与局所様態」25例(5.23%)、「possible」で「臨床検査」38例(12.22%)、「胃腸障害」23例(7.40%)および「神経系障害」16例(5.14%)、「suspected」で「臨床検査」33例(16.26%)、「胃腸障害」31例(15.27%)および「代謝および栄養障害」11例(5.42%)などが認められた。各区分で認められた主な副作用は同様であり、副作用の発現傾向に偏りは認められなかった。

重篤な副作用は「definite」で31例(3.16%)、「probable」で16例(3.35%)、「possible」で7例(2.25%)および「suspected」で5例(2.46%)に発現し、「probable」で発現症例率が高かった。

c. 重症度別

副作用発現症例数と症例率は、重症度「1度」が132例中37例(28.03%)、「2度」が770例中199例(25.84%)、「3度」が774例中226例(29.20%)、「4度」が217例中68例(31.34%)、「5度」が57例中24例(42.11%)であり、重症度が高くなるに従って副作用発現症例率が高くなる傾向が認められた($p=0.0141$)。主な器官別大分類の副作用は、重症度「1度」で「臨床検査」19例(14.39%)、「代謝および栄養障害」8例(6.06%)、「全身障害および投与局所様態」および「神経系障害」各6例(4.55%)、「2度」では「臨床検査」110例(14.29%)、「胃腸障害」50例(6.49%)、「3度」では「臨床検査」97例(12.53%)、「胃腸障害」65例

(8.40%)および「全身障害および投与局所様態」41例(5.30%)、「4度」では「胃腸障害」および「臨床検査」各27例(12.44%)、「全身障害および投与局所様態」11例(5.07%)、「代謝および栄養障害」10例(4.61%)、「5度」では「臨床検査」11例(19.30%)、「胃腸障害」8例(14.04%)、「感染症および寄生虫症」および「血管障害」各2例(3.51%)などが認められた。各重症度で認められた副作用の多くは同様であり、副作用の発現傾向にも偏りは認められなかった。

重篤な副作用は重症度「1度」で3例(2.27%)、「2度」で15例(1.95%)、「3度」で29例(3.75%)、「4度」で8例(3.69%)および「5度」で2例(3.51%)認められ、「3度」における発現症例率が高かった。

d. 罹病期間

副作用発現症例数と症例率は、罹病期間「1年未満」では613例中143例(23.33%)、「1年以上2年未満」では597例中166例(27.81%)、「2年以上3年未満」では247例中70例(28.34%)、「3年以上5年未満」では252例中79例(31.35%)、「5年以上」では242例中93例(38.43%)であり、副作用発現症例率は罹病期間が長くなるに従って高くなる傾向が認められた($p<0.0001$)。主な器官別大分類の副作用では、罹病期間「1年未満」で主に「臨床検査」81例(13.21%)、「胃腸障害」34例(5.55%)および「全身障害および投与局所様態」19例(3.10%)、「1年以上2年未満」で「臨床検査」88例(14.74%)、「胃腸障害」51例(8.54%)および「代謝および栄養障害」21例(3.52%)、「2年以上3年未満」で「臨床検査」35例(14.17%)、「代謝および栄養障害」14例(5.67%)および「胃腸障害」13例(5.26%)、「3年以上5年未満」で「臨床検査」31例(12.30%)、「胃腸障害」22例(8.73%)および「代謝および栄養障害」17例(6.75%)、「5年以上」で「胃腸障害」34例(14.05%)、「臨床検査」30例(12.40%)および「全身障害および投与局所様態」19例(7.85%)などが認められた。各罹病期間で認められた主な副作用は同様であり、罹病期間による偏りは認められなかった。

重篤な副作用は罹病期間「1年未満」で13例(2.12%)、「1年以上2年未満」で15例(2.51%)、「2年以上3年未満」で11例(4.45%)、「3年以上

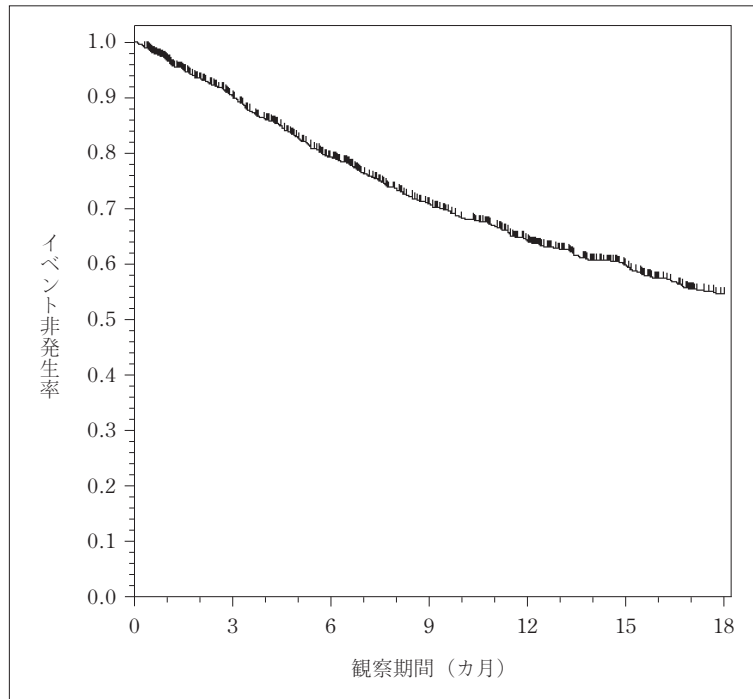


図2 イベント非発生率 (死亡または気管切開を伴うレスピレータ装着)

5年未満」で8例 (3.17%) および「5年以上」で9例 (3.72%) 認められ、「2年以上3年未満」における発現症例率が高かった。

4. 有効性

1) 主要評価項目

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非発生率曲線を図2に示す。18カ月時点における有効性解析対象症例1,513例のイベント非発生率は54.6%であり、国内第Ⅲ相試験⁸⁾の18カ月時点におけるイベント非発生率50.0%と同程度であった。また、イベントを死亡とした場合の18カ月時点におけるイベント非発生率 (63.2%) についても国内第Ⅲ相試験 (63.3%) と同程度であった。

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, 5年以上) および投与前FVC (60%以上80%未満, 80%以上) についてサブグループ解析を行った結果、年齢、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. 年齢別

イベント非発生率は「65歳以上」(831例) が48.5%, 「65歳未満」(677例) が61.6%であり, 65歳以上で有意に低かった ($p < 0.0001$)。

b. 病型別

イベント非発生率は「球型」(426例) が44.1%, 「四肢型」(1016例) が60.1%であり, 「球型」で有意に低かった ($p < 0.0001$)。

c. 罹病期間別

イベント非発生率は「1年未満」(455例) が48.7%, 「1年以上2年未満」(450例) が49.3%, 「2年以上5年未満」(385例) が54.9%および「5年以上」(191例) が81.8%であり, 罹病期間が長くなるに従いイベント非発生率が高くなることが認められた ($p < 0.0001$)。

d. 投与前FVC別

イベント非発生率は投与前FVC「60%以上80%未満」(181例) が56.7%, 「80%以上」(302例) が74.5%であり, 「60%以上80%未満」で有意に低かった ($p = 0.0011$)。

2) 副次評価項目

投与開始日から18カ月時点の独立歩行不能の非発生率曲線を図3に示すが, 18カ月時点でのイベント非発生率は41.0%であった。

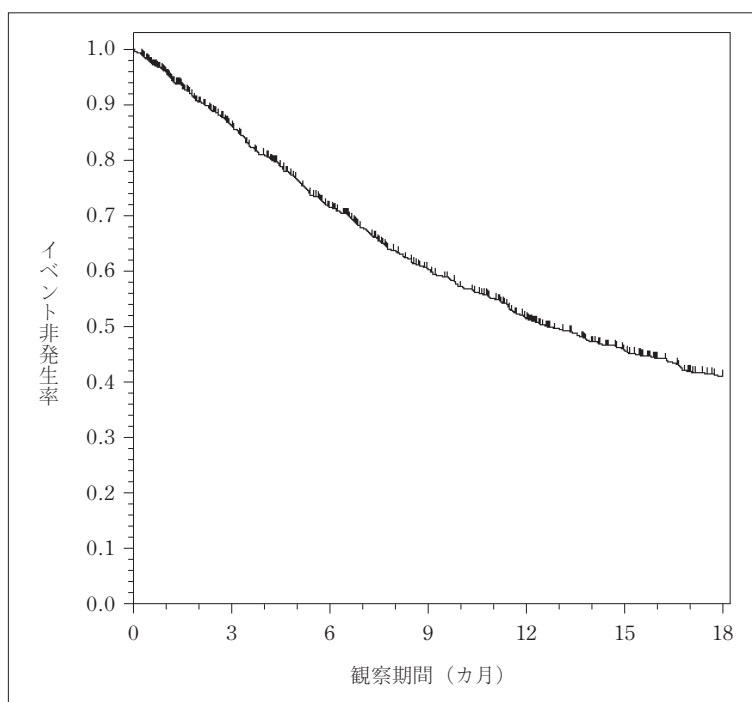


図3 イベント非発生率 (独立歩行不能)

① サブグループ解析

主要評価項目と同様に、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についてサブグループ解析を行った結果、年齢、病型および罹病期間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」(766例)で37.1%、「65歳未満」(572例)で45.7%であり、65歳以上で有意に低かった ($p=0.0021$)。

b. 病型別

イベント非発生率は「球型」(403例)が35.3%、「四肢型」(882例)が44.9%であり、「球型」で有意に低かった ($p=0.0063$)。

c. 罹病期間別

イベント非発生率は「1年未満」(431例)が37.0%、「1年以上2年未満」(417例)が31.8%、「2年以上5年未満」(320例)が42.6%、「5年以上」(146例)が76.1%であり、罹病期間が長くなるにつれてイベント非発生率が高くなることが認められた ($p<0.0001$)。

IV. 考 察

現在、ALSに対する治療薬として唯一承認されているリルゾールはグルタミン酸過剰説に基づいて開発されたベンゾチアゾール系の化合物で、海外で実施された第Ⅲ相臨床試験⁷⁾では特定の患者要件を満たすALS患者でその有効性が確認されている。今回、本使用成績調査を実施するに際して、リルゾールの有効性を検証することを目的とした特別調査⁹⁾も同時に実施したので、登録期間内にリルゾールを投与したすべての症例のうち、特別調査の要件に該当する症例を除いた全症例を本調査の対象とした。副作用発現症例率は承認時までの臨床試験では68.37%であったが、本調査では28.39%であった。また、背景因子別の副作用発現症例率では、「入院・外来」、「WFN診断基準」、「重症度」および「罹病期間」で有意差が認められた。

「入院・外来」別では「外来」患者での発現症例率が、「入院」患者および「入院・外来」患者よりも高かった。「外来」患者では副作用発現率が高い罹病期間「5年以上」の占める割合(19.4%)が、「入院」患者(10.7%)および「入院・外来」患者(7.2%)に比べて高かったことが影響したと考えられた。

「WFN 診断基準」別では、「definite」から「suspected」になるに従って副作用発現症例率が高くなる傾向が認められた。この原因については不明であったが、前述のとおり各区分で副作用発現傾向に偏りは認められなかった。

「重症度」別の副作用発現症例率は重症度が高くなるにつれて高くなる傾向が認められた。副作用発現率が高い罹病期間「5年以上」の占める割合が、重症度「1度」(6.1%)、「2度」(7.9%)、「3度」(12.4%)および「4度」(23.0%)に比べて「5度」(42.1%)で高いことが影響したと考えられた。また、罹病期間が長くなるほど病態が進行して病状が悪化するの、このことも発現症例率に影響した可能性があると考えられた。

罹病期間に関しては、罹病期間が長くなるに従い副作用発現症例率は高かった。各罹病期間において重症度「5度」の患者の占める割合は、「1年未満」が0.8%、「1年以上2年未満」が1.3%、「2年以上3年未満」が2.4%、「3年以上5年未満」が4.4%、「5年以上」が9.9%と罹病期間が長くなるほど高く、病状が長引くことによるストレスや病態進行による病状の悪化が副作用発現症例率に影響した可能性があると考えられた。

以上、それぞれの背景因子と副作用発現症例率との関連性について明確に結論づけることはできなかったが、副作用の発現傾向に特徴的な偏りは認められず、それぞれの背景因子が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、特別に問題となる副作用は認められず、安全性の点で新たな特記すべき事項はないと判断した。

特別調査⁹⁾の対象に合致しない集団の結果ではあるが、有効性に関しては、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」のイベント非発生率は54.6%であり、国内第Ⅲ相臨床試験⁸⁾でのイベント非発生率50.0%と同程度であった。また、「年齢」、「病型」、「罹病期間」および「投与前FVC」の各背景因子においてイベント非発生率に有意差が認められ、「年齢」別では高齢者のイベント非発生率が有意に低かった。高齢者では生命維持に関する機能が早く低下する「球型」¹⁰⁾の占める割合が非高齢者に比べて高く、これが有効性に影響を及ぼした可能性があると考えられた。

「病型」別では、「四肢型」に比べて「球型」のイ

ベント非発生率が有意に低かったが、前述したように「球型」は生命維持に関する機能が早く低下する¹⁰⁾ことが一因と考えられた。

「罹病期間」別では、「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年生存する可能性があるといわれており¹¹⁾、本調査における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ではないかと考えられた。また、「球型」の占める割合が罹病期間「1年未満」で36.0%、「1年以上2年未満」で31.6%、「2年以上5年未満」で23.1%、「5年以上」で13.1%であり、「球型」の占める割合が「1年未満」で高く、前述したように生命維持に関する機能が早く低下したことが有効性に影響を及ぼした可能性も考えられた。

「投与前FVC」別では、「60%以上80%未満」のイベント非発生率が「80%以上」に比べて低かった。投与前FVC「60%～80%未満」では有効性に影響を及ぼすとされている年齢「76歳以上」の占める割合(33.7%)が「80%以上」(22.5%)に比べて高く、さらに高齢者(65歳以上)の占める割合も「60%～80%未満」で68.0%と「80%以上」の53.0%に比べて高く、年齢的な因子が有効性に影響を及ぼした可能性が考えられた。

以上、それぞれの背景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一貫した結論を得ることはできなかった。

「独立歩行不能」に関する18カ月時点のイベント非発生率は41.0%であり、主要評価項目と同様に「年齢」、「病型」および「罹病期間」の背景因子で有意差が認められた。なお、投与前FVC別では主要評価項目と異なり有意差が認められなかったが、その理由は明らかでない。なお、投与開始時と投与終了時の「徒手筋力検査値」と「努力性肺活量」の変化量、および投与開始時と気管切開直前値の「血液ガス」の変化量についても、治療効果の特徴を示すような一定の傾向は認められなかった。

以上、リルゾールの副作用発現傾向には患者の背景因子による特徴的な偏りは認められず、それぞれの背景因子が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、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判断された。

本使用成績調査ならびに同時期に実施した特別調査（特別調査）の結果に基づいて再審査が実施され、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, 田代邦夫, 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) 田村昌博, 田崎智子, 奥泉 薫: 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). *診療と新薬* 2013; **50**: 673-683.
- 10) 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.
- 11) Corcia P, Meininger V: Management of amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs* 2008; **68**: 1037-1048.

DRUG USE-RESULT SURVEY OF RILUZOLE IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Masahiro TAMURA, Tomoko TAZAKI, and Kaoru OKUIZUMI

Medical Operations Division, Sanofi K.K.

Abstract

Drug use surveillance of riluzole was conducted in patients with amyotrophic lateral sclerosis to investigate the unknown side effects, incidence of side effects in clinical practice, and factors affecting the safety and efficacy of the drug. The study cohort comprised patients who did not satisfy the inclusion and exclusion criteria for the specified drug-use survey that was conducted simultaneously to investigate the efficacy of riluzole with the criteria which are the same as those of the foreign Phase III clinical trial in which efficacy was confirmed. The safety endpoint was to detect the incidence of side effects, including clinical test value abnormality, while the efficacy endpoint was the duration of time from the start of treatment until either death or respirator insertion with tracheostomy.

Side effects were observed in 567 of 1997 patients (28.39%) and unknown side effects were observed in 164 of 1997 patients (8.21%) in the safety analysis set; this incidence rate of side effect was lower than that observed in clinical trials during development (68.37%). In the incidence rate of side effects categorized by background factors, a significant difference was observed between “inpatients and outpatients”, “WFN diagnostic criteria”, “severity”, and “duration of disease”. In incidence tendency of side effects, however, no characteristic tendency was observed according to background factors, and no clinically significant side effect of riluzole was observed.

With respect to efficacy, the nonincidence rate of the events of “death” or “respirator insertion with tracheostomy” was 54.6% at 18 months. A significant difference in the nonincidence rate of events was observed in background factors of “elderly patients and nonelderly patients”, “disease type”, “duration of disease”, and “FVC before treatment”.

This study was an investigation in daily clinical settings for patients with amyotrophic lateral sclerosis except those undergoing the specified drug-use survey, which was being conducted concurrently, and the tolerability of riluzole was confirmed to be consistent with findings from a Phase III trial in Japan. From the results of the reexamination based on the postmarketing surveillance and the Special drug use surveillance, 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 (ALS), drug use-result survey
