

(別添様式 1 - 1)

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

<b>要望者</b> (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; _____ ) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; 一般社団法人 日本 ALS 協会) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; _____ )	
<b>要望する医薬品</b>	成分名 (一般名)	Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol フェニル酪酸ナトリウム-タウルウルソジオール
	販売名	Relyvrio
	会社名	Amylyx Pharmaceuticals Inc
	国内関連学会	日本神経学会 日本神経治療学会  (選定理由) 日本神経学会は、「筋萎縮性側索硬化症の治療ガイドライン」を2013年に策定している。 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013 ISBN 9784524266463 現在最新版に改訂中である。 日本神経治療学会は、筋萎縮性側索硬化症を専門とする臨床医が多く、新規医薬品・医療機器等の、診療報酬上の評価に関し、厚生労働省に要望提出してきた実績がある。
<b>要望内容</b>	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	筋萎縮性側索硬化症 (ALS)
用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	フェニル酪酸ナトリウム 3g とタウルウルソジオール 1g を 1日1回3週間、その後は1日2回服用する。	

	備 考	<p>(特記事項等)</p> <p>日本国内には代理店等製造販売を行う企業が存在しない。わが国で製造販売を行う企業を探す必要がある。臨床試験実施に際して、実薬、プラセボを提供する製薬企業も見出す必要がある。</p> <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p><u>約 10000 人</u> &lt;推定方法&gt; ALS の医療受給者証の件数は、令和 3 年度衛生行政報告例、令和 3 年度末現在 9968 件、令和 2 年度末現在で 10514 件であった。米国、カナダとも遺伝学的検査を投薬の条件としておらず、既存薬との併用も可とされるため、ALS と確定診断を受けた患者の大部分が該当すると考えられる。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>国の定める指定難病である。 <a href="https://www.nanbyou.or.jp/entry/52">https://www.nanbyou.or.jp/entry/52</a></p> <p>ALS は、脳・脊髄や末梢の運動神経が障害され、手足や発語、嚥下や呼吸に関する筋力が急激に障害される原因不明の神経変性疾患である。発症の平均年齢は 60 歳前後で、本邦の患者数は約 1 万人 (世界では推計 40 万人) である。予後は非常に短く、気管切開を伴う人工呼吸器を用いなければ生存期間は 3~5 年とされている。ALS の治療薬はリルゾールとエダラボンのみで、進行を抑制する可能性は示唆されているが、進行を止めることはできていない。発症から死亡もしくは侵襲的換気 (人工呼吸器) が必要となるまでの期間の中央値は 20~48 ヶ月であると報告されている。しかし 10% 程度の患者が発症後 1 年以内に死亡する一方で、5~</p>	

	<p>10%の患者が発症 10 年後に生存している。経過には相当な個人差がある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>有効性が、成人 ALS 患者 137 例を対象とした 24 週間の多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で検証されている。試験の結果、Relyvrio 群に臨床的な日常生活機能喪失の遅延がみられた。試験開始時点から Relyvrio またはプラセボを投与した被験者を対象とした事後解析で、Relyvrio 群に総生存期間の改善(10.6 月延長)が認められた。</p> <p><a href="https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-als">https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-als</a></p> <p>ALS 患者 177 例が適格性のスクリーニングを受け、137 例がフェニル酪酸ナトリウム-タウルウルソジオール群 (89 例) またはプラセボ群 (48 例) に無作為に割り付けられた。修正 intention-to-treat 解析では、ALSFRRS-R スコアの変化率の平均は実薬群で -1.24 点/月、プラセボ群で -1.66 点/月であった (差 0.42 点/月, 95%信頼区間 0.03~0.81, P=0.03)。副次的評価項目に 2 群間で有意差は認められなかった。実薬による有害事象は主に消化器系であった。このほか、試験開始時点から Relyvrio またはプラセボを投与した被験者を対象とした事後解析で、Relyvrio 群に総生存期間の改善が認められた。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>

力	
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	Relyvrio (Amylyx Pharmaceuticals Inc.)
		効能・効果	ALS の進行抑制、生存期間の延長
		用法・用量	フェニル酪酸ナトリウム 3g とタウルウルソジオール 1g を 1 日 1 回 3 週間、その後は 1 日 2 回服用する
		備考	米国では毎年約 5,000 ~6000 人が ALS と診断されており、現在の患者数は約 20,000 人。
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	加国	販売名（企業名）	Albrioza（Amylyx Pharmaceuticals Canada.）
		効能・効果	<p>ALS の進行抑制、生存期間の延長（CENTAUR clinical trial） A multicenter Phase II clinical trial in 137 participants with ALS encompassing a six-month randomized placebo-controlled phase and an open-label long-term follow-up phase, which demonstrated that participants treated with Albrioza scored, on average, 2.32 points higher on the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R) over a period of 24 weeks. Detailed data from CENTAUR were published in the New England Journal of Medicine, Muscle &amp; Nerve, and the Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.</p> <p>ALS 患者 137 名を対象とした多施設共同第 II 相臨床試験 CENTAUR では、6 か月の無作為化プラセボ対照フェーズと非盲検長期フォローアップフェーズが含まれており、筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度 - 改訂版 (ALSFRS-R) を 24 週間にわたって評価したところ、実薬治療群平均で 2.32 ポイント高いスコアを示した。CENTAUR の詳細なデータは、New England Journal of Medicine、Muscle &amp; Nerve、および Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry に掲載された。</p>
		用法・用量	フェニル酪酸ナトリウム 3 g とタウルウルソジオール 1 g を 1 日 1 回 3 週間、その後は 1 日 2 回服用する。
		備考	約 3,000 人のカナダ人が ALS を患っており、症状の発症からの平均余命は 2

			～5年である。カナダでは毎年約1,000人がALSで死亡しており、毎年同様の数の診断が行われている。
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米 国	ガイ ドラ イン 名	第Ⅲ相試験中のため、ガイドラインは存在しない。HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use <a href="#">RELYVRIO</a> safely and effectively. See full prescribing information for <a href="#">RELYVRIO.RELYVRIO</a> (sodium phenylbutyrate and taurursodiol), for oral suspension Initial U.S. Approval: 2022... <b>Revised: 09/2022</b>  患者用の手引きとして、RELYVRIO-US-Medication-Guide (PATIENT INFORMATION RELYVRIO (Re-LIV-rio) (sodium phenylbutyrate and taurursodiol) for oral suspension) がある。 薬剤師向けの手引きとしては、Sodium Phenylbutyrate and Taurursodiol American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 80, Issue 6, 15 March 2023, Pages 316–318, <a href="https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac363">https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac363</a> Published: 16 January 2023
		効 能・ 効果 (また は効 能・効	<b>11 CLINICAL STUDIES</b> The efficacy of RELYVRIO for the treatment of ALS was demonstrated in a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study that evaluated RELYVRIO in adult

	果に関連のある記載箇所)	<p>patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (Study 1; NCT03127514). For inclusion in the study, patients had to have a definite diagnosis of sporadic or familial ALS as defined by the revised El Escorial criteria, with symptom onset within the past 18 months, and a slow vital capacity (SVC) greater than 60% of predicted at screening.</p> <p>A total of 137 patients were randomized 2:1 to receive either RELYVRIO (n=89) or placebo (n=48) for 24 weeks (Intent-to-Treat [ITT] population).</p> <p>Baseline disease characteristics were generally comparable between the two treatment groups; 95% were Caucasian, the median age was 57.7 years, and 68% were males. Thirty percent of patients in the RELYVRIO treatment group had bulbar disease onset vs. 21% in the placebo group. On average, patients had been diagnosed with ALS six months prior to baseline with a time since onset of first symptom of approximately 13.5 months. At or prior to study entry, 71% of patients were taking riluzole and 34% were taking edaravone. The average (standard deviation) baseline ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) total score was 35.7 (5.8) in the RELYVRIO treatment group and 36.7 (5.1) in the placebo group.</p> <p>Patients were administered the contents of one packet of RELYVRIO or placebo, once daily for the first 3 weeks. After 3 weeks of treatment, the dose was increased to one packet twice daily if tolerated.</p> <p>The prespecified primary efficacy endpoint was a comparison of the rate of reduction in the ALSFRS-R total scores from baseline to Week 24 in the mITT population. The ALSFRS-R scale consists of 12 questions that evaluate the fine motor, gross motor, bulbar, and respiratory function of patients with ALS (speech, salivation, swallowing, handwriting, cutting food, dressing/hygiene, turning in bed, walking, climbing stairs, dyspnea, orthopnea, and respiratory insufficiency). Each item is scored from 0-4, with</p>
--	--------------	---

		<p>higher scores representing greater functional ability. There was a statistically significant difference in the rate of reduction in the ALSFRS-R total score from baseline to Week 24 in RELYVRIO-treated patients compared to placebo-treated patients (<math>p = 0.034</math>) (see Table 4).</p> <p>ALS の治療に関する RELYVRIO の有効性は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の成人患者における RELYVRIO を評価した 24 週間の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験で実証された (試験 1; NCT03127514)。研究に含まれるエントリーの条件は、改訂された El Escorial 基準によって定義された孤発性 ALS または家族性 ALS の明確な診断を受け、過去 18 か月以内に症状が発症し、予測の 60% を超える肺活量 (SVC) を維持している必要がある。</p> <p>合計 137 人の患者が 2:1 で無作為に割り付けられ、RELYVRIO (n=89) またはプラセボ (n=48) のいずれかを 24 週間投与された (Intent-to-Treat [ITT] 集団)。</p> <p>ベースラインの疾患特性は、2 つの治療群間でほぼ同等であった。95% が白人で、年齢の中央値は 57.7 歳で、68% が男性であった。RELYVRIO 治療群の患者の 30% が球疾患を発症したのに対し、プラセボ群では 21% であった。平均して、患者はベースラインの 6 か月前に ALS と診断され、最初の症状の発症から約 13.5 か月経過していた。試験への登録時または登録前に、患者の 71% がリルゾールを服用し、34% がエダラボンを服用していた。平均 (標準偏差) ベースライン ALS 機能評価尺度 - 改訂版 (ALSFRS-R) 合計スコアは、RELYVRIO 治療群で 35.7 (5.8)、プラセボ群で 36.7 (5.1) であった。</p> <p>患者は、最初の 3 週間、1 日 1 回、RELYVRIO またはプラセボの 1 パケットの内容物を投与された。3 週間の治療後、忍容性がある場合は、用量を 1 日 2 回 1 パケットに増量した。</p> <p>事前に指定された主要な有効性エンドポイント</p>
--	--	--



は、mITT 集団におけるベースラインから 24 週までの ALSFRS-R 合計スコアの減少率の比較であった。ALSFRS-R スケールは、ALS 患者の微細運動、粗大運動、眼球、および呼吸機能 (発話、唾液分泌、嚥下、書字、食物の切断、着替え/衛生、寝返り、歩行、階段昇り降り、呼吸困難、起座呼吸、および呼吸不全) を評価する 12 の質問で構成されている。) 各項目には 0 ~ 4 のスコアが付けられ、スコアが高いほど機能的能力が高いことを表す。

プラセボ治療患者と比較して、RELYVRIO 治療患者では、ベースラインから 24 週までの ALSFRS-R 合計スコアの減少率に統計的に有意な差があった ( $p = 0.034$ ) (表 4 を参照)。

**Table 4: ALSFRS-R Total Score in Patients with ALS at Week 24—Shared Baseline Mixed Effects Statistical Analysis (Primary, Prespecified Analysis) in Study 1**

Treatment	LS Mean (SE) ALSFRS-R Total	Treatment Difference (SE)	p-value
RELYVRIO (n = 87)	29.06 (0.781)	2.32 points (1.094) [95% CI: 0.18, 4.47]	0.034
Placebo (n = 48)	26.73 (0.975)		

用法・  
用量

**1 DOSAGE AND ADMINISTRATION**  
**1.1 Recommended Dosage**  
 The recommended initial dosage of RELYVRIO for

	<p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>oral suspension is 1 packet (3 g sodium phenylbutyrate and 1 g taurursodiol) daily for the first 3 weeks. After 3 weeks, increase to the maintenance dosage of 1 packet twice daily.</p> <p><b>1.2 Preparation and Administration Information</b></p> <p>Empty contents of one packet in a cup containing 8 ounces of room temperature water and stir vigorously. Take orally or administer via feeding tube within 1 hour of preparation. The reconstituted suspension may be stored for up to 1 hour at room temperature. Discard any unused RELYVRIO reconstituted suspension after 1 hour.</p> <p>Administer RELYVRIO before a snack or meal.</p> <p>1 用法・用量</p> <p>1.1 推奨用量</p> <p>最初の 3 週間は、RELYVRIO の経口懸濁液として推奨される初回投与量は、1 日 1 パッケージ (フェニル酪酸ナトリウム 3 g とタウルルソジオール 1 g)。3 週間後、1 日 2 回 1 パッケージの維持量に増量してください。</p> <p>1.2 準備と管理に関する情報</p> <p>8 オンスの室温の水を入れたカップに 1 パッケージの中身を入れ、しっかりかき混ぜ、チューブから投与する。再調整された懸濁液は、室温で最大 1 時間保存できる。未使用の RELYVRIO 再調整懸濁液は、1 時間後に廃棄すること。</p> <p>間食や食事の前に RELYVRIO を投与すること。</p>
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライン名	
	効能・	

		効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独 国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
		ガイド	

		ライン の根拠 論文	
		備考	
仏 国		ガイ ドラ イン 名	
		効 能・ 効果 (また は効 能・効 果に関 連のある記 載箇所)	
		用 法・ 用量 (また は用 法・用 量に関 連のある記 載箇所)	
		ガイド ライン の根拠 論文	
		備考	
加 国	ガイ ドラ イン 名	カナダにおける ALS 治療に関するガイドラインとしては、 <a href="https://als.ca/wp-content/uploads/2020/11/Expanded-BPR-Manuscript-1.pdf">https://als.ca/wp-content/uploads/2020/11/Expanded-BPR-Manuscript-1.pdf</a>  Albrioza については、条件付き承認であり、第Ⅲ相試験が進行中であるので、ガイドラインは存在しない。条件付き承認に関する網羅的な資料としては、 CADTH Reimbursement Review	

		Sodium phenylbutyrate-ursodoxicoltaurine (Albrioza) がある。
	効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	<p>Clinical Evidence</p> <p>Pivotal Studies and Protocol Selected Studies</p> <p><i>Description of Studies</i></p> <p>The CENTAUR trial was a phase II, multi-centre, double-blind (DB), randomized, placebo-controlled trial to assess the safety, tolerability, and efficacy of PB-TURSO in adult patients with ALS. One sachet of medication was taken orally or via feeding tube once daily for the first 3 weeks and, if tolerated, 1 sachet twice daily thereafter. The CENTAUR trial was conducted at 25 Northeast Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium (NEALS) centres in the US and included 137 patients. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive either PB-TURSO and standard of care (SOC) (n = 89) or matching placebo and SOC (n = 48) for the duration of the 24-week DB treatment period. SOC included concomitant riluzole and/or edaravone. The study design consisted of (1) a screening period of up to 42 days, (2) a DB treatment period of 24 weeks with study evaluations taking place every 3 weeks, and (3) a follow-up period for up to 4 weeks. Patients who discontinued early from the study were asked to return to the study site for final safety assessments. After completing the DB trial, patients could enrol in the 132-week open-label extension (OLE) phase.</p> <p>The primary safety outcome of the CENTAUR study was to confirm the safety and tolerability of PB-TURSO while the primary efficacy outcome was the rate of change (slope) of disease progression as measured by the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale–Revised (ALSFRS-R). Secondary outcomes included in the CADTH review protocol were the Accurate Test of Limb Isometric Strength (ATLIS) for measuring isometric muscle strength, slow vital capacity (SVC) percent predicted</p>

		<p>normal (PPN) for respiratory function, and survival (defined as death, tracheostomy, or permanent assisted ventilation) outcomes.</p> <p>Patients had to have a diagnosis of definite ALS, be within 18 months of symptom onset, and have greater than 60% predicted normal SVC. The mean age of patients in the CENTAUR trial was 57.5 years (standard deviation [SD] = 9.50 years). Most patients were male (68.9%) and most patients were White (94.8%). The mean rate of disease progression (del-FS) before study entry was 0.95 points per month (SD = 0.43 points per month) in the PB-TURSO group and 0.93 points per month (SD = 0.60 points per month) in the placebo group. In general, mean ALSFRS-R total and domain scores were similar between the treatment groups as were mean SVC measurements. Mean ATLIS scores were numerically higher for those in the PB-TURSO group compared to the placebo group. The use of riluzole and/or edaravone at or before study entry was overall more common in the placebo group. Most (77.1%) patients in the placebo group had experience with riluzole compared to 67.8% of patients in the PB-TURSO group. Similarly, 50% of the placebo group and 25.3% of the PB-TURSO group had experience with edaravone. Most patients had experience with 1 of the treatments (87.5% in the placebo group and 71.3% in the PB-TURSO group), and more patients in the placebo group (39.6%) had experience with both medications compared to the PB-TURSO group (21.8%).</p> <p>臨床上的エビデンス 重要な研究とプロトコル選択研究</p> <p>研究の説明 CENTAUR 試験は、成人 ALS 患者における PB-TURSO の安全性、忍容性、有効性を評価するための第 II 相多施設二重盲検 (DB) ランダム化プラセボ対照試験であった。最初の 3 週間は 1 袋</p>
--	--	---

		<p>の薬を 1 日 1 回、経口または栄養チューブ経由で摂取し、忍容性がある場合は、その後は 1 袋を 1 日 2 回摂取した。CENTAUR 試験は米国内の 25 の北東部筋萎縮性側索硬化症コンソーシアム (NEALS) センターで実施され、137 人の患者が参加した。患者は、24 週間の DB 治療期間中、PB-TURSO と標準治療 (SOC) (n=89)、または対応するプラセボと SOC (n=48) のいずれかを受ける群に 2 : 1 の比率で無作為に割り付けられた。SOC には、リルゾールおよび/またはエダラボンの併用が含まれていた。研究デザインは、(1) 最大 42 日間のスクリーニング期間、(2) 3 週間ごとに研究評価が行われる 24 週間の DB 治療期間、および (3) 最大 4 週間の追跡期間で構成されていました。研究を早期に中止した患者には、最終的な安全性評価のために研究施設に戻るよう求められた。DB 試験を完了した後、患者は 132 週間の非盲検延長 (OLE) フェーズに登録できる。CENTAUR 研究の主要な安全性アウトカムは、PB-TURSO の安全性と忍容性を確認することであり、一方、主要な有効性アウトカムは、改訂版筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール (ALSFRS-R) である。CADTH レビュー プロトコルに含まれる二次アウトカムは、等尺性筋力を測定するための四肢等尺性筋力正確検査 (ATLIS)、呼吸機能に関する低速肺活量 (SVC) の予測正常値 (PPN) パーセント、および生存 (死亡、気管切開、または恒久的な補助換気) までの期間である。患者は間違いなく ALS と診断されており、症状発症から 18 か月以内であり、正常 SVC の予測値が 60%を超えている必要があった。CENTAUR 試験の患者の平均年齢は 57.5 歳 (標準偏差 [SD] = 9.50 歳) であった。患者は男性 (68.9%) であり、ほとんどの患者は白人 (94.8%) であった。研究参加前の平均疾患進行率 (del-FS) は、PB-TURSO 群では 1 か月あたり 0.95 ポイント (SD = 1 か月あたり 0.43 ポイント)、プラセボ群では 1 か月あたり 0.93 ポイント (SD = 1 か月あたり 0.60 ポイント) であった。一般に、平均 ALSFRS-R 合</p>
--	--	--

		<p>計スコアとドメイン スコアは、平均 SVC 測定値と同様、治療群間で同様であり差はなかった。平均 ATLAS スコアは、プラセボ群と比較して PB-TURSO 群の方が数値的に高かった。研究参加時または研究参加前にリルゾールおよび/またはエダラボンを使用することは、全体的にプラセボ群でより多い傾向であった。プラセボ群の患者のほとんど (77.1%) はリルゾールの使用経験があったのに対し、PB-TURSO 群の患者は 67.8%であった。同様に、プラセボ群の 50% と PB-TURSO 群の 25.3% がエダラボンの使用経験があった。ほとんどの患者はいずれかの治療の経験があり(プラセボ群で 87.5%、PB-TURSO 群で 71.3%)、PB-TURSO 群(21.8%)と比較してプラセボ群の方が両方の治療の経験がある患者(39.6%)が多かった。</p>
	<p>用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>Health Canada issued a Notice of Compliance with Conditions (NOC/c) for PB-TURSO on June 10, 2022, pending the results of trials to verify its clinical benefit. PB-TURSO is available as individual sachets, each containing 10 g of powder (3 g sodium phenylbutyrate and 1 g ursodoxicoltaurine) to be reconstituted in 250 mL of room-temperature water and taken orally or administered via feeding tube within 1 hour of preparation. The recommended dosage is 1 sachet daily for the first 3 weeks and, if tolerated, 1 sachet twice daily thereafter. PB-TURSO can be taken alone or with riluzole and/or edaravone. The mechanism of action of PB-TURSO is unknown in patients with ALS, though it is hypothesized that the combination of sodium phenylbutyrate and ursodoxicoltaurine reduces neuronal death.<sup>16</sup> Sodium phenylbutyrate is a pan-histone deacetylase inhibitor that ameliorates endoplasmic reticulum stress by upregulating chaperone proteins. Ursodoxicoltaurine ameliorates mitochondrial stress by reducing mitochondrial permeability and increasing the</p>



		<p>apoptotic threshold of the cell.</p> <p><i>Efficacy Results</i></p> <p>A summary of key efficacy results from the CENTAUR trial is provided in <a href="#">Table 2</a>.</p> <p>The primary efficacy outcome was the rate of change (slope) of disease progression as measured by the ALSFRS-R total score in the modified intention-to-treat (mITT) population. The slope for the ALSFRS-R total score was <math>-1.24</math> points per month for the PB-TURSO group and <math>-1.66</math> points per month for the placebo group. The treatment difference was <math>0.42</math> points per month (95% confidence interval [CI], <math>0.03</math> points per month to <math>0.81</math> points per month; <math>P = 0.03</math>) comparing the PB-TURSO versus placebo groups. The mean change from baseline to week 24 was <math>-6.86</math> points (standard error [SE] = <math>0.66</math> points) and <math>-9.18</math> points (SE = <math>0.88</math> points) in the PB-TURSO and placebo groups, respectively. Overall, the difference in change from baseline to week 24 between the PB-TURSO and placebo groups was <math>2.32</math> points (95% CI, <math>0.18</math> points to <math>4.47</math> points; <math>P = 0.03</math>). For the per-protocol (PP) population, the difference comparing the PB-TURSO group to the placebo group was <math>2.54</math> points (95% CI, <math>0.28</math> points to <math>4.81</math> points; <math>P = 0.03</math>). A pre-specified sensitivity analysis was conducted for the missing at random assumption, which resulted in a difference of <math>1.87</math> points (95% CI, <math>0.06</math> points to <math>3.69</math> points) for PB-TURSO versus placebo. According to the clinical expert consulted for this review, a difference of at least 2 points over a period of 6 months for most patients with ALS would be considered clinically meaningful if found to be reproducible through additional studies. Additionally, a change of 20% to 25% in the slope of ALSFRS-R was considered “at least somewhat clinically meaningful,” according to surveyed clinical experts.</p> <p>The first outcome in the testing hierarchy was the ATLIS total score. The mean changes from baseline to week 24 were <math>-16.72\%</math> (SE = <math>1.05\%</math>) and <math>-19.54\%</math></p>
--	--	---

		<p>(SE = 1.45%) for the PB-TURSO and placebo treatment groups, respectively. Overall, the difference comparing PB-TURSO versus placebo was 2.82% (95% CI, -0.67% to 6.31%; P = 0.11) at week 24. Since the result was not statistically significant, statistical testing was stopped at the first outcome in the testing hierarchy and all subsequent P values were considered nominal (i.e., not adjusted for multiple testing). The differences from baseline to week 24 for SVC PPN were -17.11% (SE = 1.70%) and -22.22% (SE = 2.32%) for the PB-TURSO and placebo groups, respectively. Overall, the difference comparing PB-TURSO versus placebo was 5.11% (95% CI, -0.54% to 10.76%) at week 24. A total of 6 death or death equivalent events occurred based on the mITT population, resulting in a hazard ratio (HR) of 0.63 (95% CI, 0.11 to 3.92) for the PB-TURSO versus placebo treatment groups.</p> <p>カナダ保健省は、臨床上のメリットを検証するための臨床試験の最終結果が出るまで、2022年6月10日にPB-TURSOの条件付き承認に伴う条件遵守通知 (NOC/c) を発令した。PB-TURSOは個別のパッケージとして入手でき、それぞれのパッケージには10gの粉末(フェニル酪酸ナトリウム3gおよびウルソドキシコルタウリン1g)が含まれており、室温の水250mLで混合され、調製後1時間以内に経口摂取または栄養チューブ経由で投与される。推奨用量は、最初の3週間は1日1袋、忍容性が認められる場合その後は1日2回1袋である。PB-TURSOは単独で摂取することも、リルゾールおよび/またはエダラボンと併用して摂取することも可能とする。ALS患者におけるPB-TURSOの作用機序は不明だが、フェニル酪酸ナトリウムとウルソドキシコルタウリンの組み合わせが神経細胞死を減少させるという仮説が立てられている。16 フェニル酪酸ナトリウムは、シャペロンタンパク質を上方制御することによって小胞体ストレスを改善するパンヒストン脱</p>
--	--	--

		<p>アセチル化酵素阻害剤である。ウルソドキシコルタウリンは、ミトコンドリアの透過性を低下させ、細胞のアポトーシス閾値を上昇させることにより、ミトコンドリアのストレスを改善する可能性がある。</p> <p>有効性の結果</p> <p><b>CENTAUR</b> 試験の主要な有効性 (mITT) について結果の概要を表 2 (割愛) に示す。集団における <b>ALSFRS-R</b> 合計スコアによって測定される疾患進行の変化率 (傾き) であった。 <b>ALSFRS-R</b> 合計スコアの傾きは、<b>PB-TURSO</b> グループでは 1 か月あたり -1.24 ポイント、プラセボ グループでは 1 か月あたり -1.66 ポイントであった。 <b>PB-TURSO</b> 群とプラセボ群を比較した治療の差は、1 か月あたり 0.42 ポイント (95% 信頼区間 [CI]、1 か月あたり 0.03 ポイント~0.81 ポイント、<math>P=0.03</math>) であった。ベースラインから 24 週目までの平均変化は、<b>PB-TURSO</b> 群とプラセボ群でそれぞれ -6.86 ポイント (標準誤差 [SE]=0.66 ポイント) と -9.18 ポイント (SE=0.88 ポイント) であった。全体として、<b>PB-TURSO</b> 群とプラセボ群の間のベースラインから 24 週目までの変化の差は 2.32 ポイント (95% CI、0.18 ポイント~4.47 ポイント、<math>P=0.03</math>) であった。パープロトコール (PP) 集団の場合、<b>PB-TURSO</b> 群とプラセボ群を比較した差は 2.54 ポイント (95% CI、0.28 ポイント~4.81 ポイント、<math>P=0.03</math>) であった。欠落ランダム仮定に対して事前に指定された感度分析が実施され、その結果、<b>PB-TURSO</b> とプラセボでは 1.87 ポイント (95% CI、0.06 ポイントから 3.69 ポイント) の差が生じた。このレビューのために相談を受けた臨床専門家によると、追加の研究で再現可能であることが判明した場合、ほとんどの <b>ALS</b> 患者で 6 か月間に少なくとも 2 ポイントの差があるのは、臨床的に意味があるとみなされるという。さらに、調査対象となった臨床専門家の意見によれば、<b>ALSFRS-R</b> の傾きの 20% から 25%</p>
--	--	--

		<p>の変化は「少なくともある程度は臨床的に意味がある」と考えられている。</p> <p>テスト階層の最初の結果は ATLIS 合計スコアであった。ベースラインから 24 週目までの平均変化は、PB-TURSO 治療群とプラセボ治療群でそれぞれ -16.72% (SE = 1.05%) と -19.54% (SE = 1.45%) であった。全体として、PB-TURSO とプラセボを比較した差は、24 週目で 2.82% (95% CI、-0.67% ~ 6.31%、P = 0.11) であった。結果は統計的に有意ではなかったため、統計的検査は 2 週間目の最初の結果で中止された。テスト階層とその後のすべての P 値は名目上のものとみなされる(つまり、複数のテスト用に調整されていない)。SVC PPN のベースラインから 24 週目までの差は、PB-TURSO グループとプラセボ グループでそれぞれ -17.11% (SE = 1.70%) と -22.22% (SE = 2.32%) であった。全体として、PB-TURSO とプラセボを比較した差は、24 週目で 5.11% (95% CI、-0.54% ~ 10.76%) であった。mITT 集団に基づいて合計 6 件の死亡または死亡相当事象が発生し、その結果ハザード比(HR)が得られた。PB-TURSO 対プラセボ治療群の (HR) は 0.63 (95% CI、0.11 ~ 3.92)であった。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>S. Paganoni, E.A. Macklin, S. Hendrix, J.D. Berry, M.A. Elliott, S. Maiser, C. Karam, J.B. Caress, M.A. Owegi, A. Quick, J. Wymer, S.A. Goutman, D. Heitzman, T. Heiman-Patterson, C.E. Jackson, C. Quinn, J.D. Rothstein, E.J. Kasarskis, J. Katz, L. Jenkins, S. Ladha, T.M. Miller, S.N. Scelsa, T.H. Vu, C.N. Fournier, J.D. Glass, K.M. Johnson, A. Swenson, N.A. Goyal, G.L. Pattee, P.L. Andres, S. Babu, M. Chase, D. Dagostino, S.P. Dickson, N. Ellison, M. Hall, K. Hendrix, G. Kittle, M. McGovern, J. Ostrow, L. Pothier, R. Randall, J.M. Shefner, A.V. Sherman, E. Tustison, P. Vigneswaran, J. Walker, H. Yu, J. Chan, J.</p>

		<p>Wittes, J. Cohen, J. Klee, K. Leslie, R.E. Tanzi, W. Gilbert, P.D. Yeramian, D. Schoenfeld, and M.E. Cudkowicz</p> <p><b>Trial of Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis.</b></p> <p><b>N Engl J Med. 2020 Sep 3; 383(10): 919–930. doi: 10.1056/NEJMoa1916945</b></p> <p>Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Macklin EA, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson TD, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Hall M, Kittle G, Eydinov M, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, St Pierre ME, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Yu ZF, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME.</p> <p><b>Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis.</b></p> <p>Muscle Nerve. 2021 Jan; 63(1):31-39. doi: 10.1002/mus.27091. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33063909; PMCID: PMC7820979.</p>
	備考	
豪州	ガイドライン	

	名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed を用い、AMX0035、Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol、Relyvrio を検索語として、2023年4月に検索した。

2) FDA のサイトで、AMX0035 を検索語として、2023年4月に検索した。

3) Google 検索により、AMX0035、Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol、Relyvrio を検索語として、2023年4月に網羅的検索を実施した。

PubMed

AMX0035

- 1: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006–. Sodium Phenylbutyrate. 2023 Mar 15. PMID: 36701505.
- 2: Gautam M, Genç B, Helmold B, Ahrens A, Kuka J, Makrecka-Kuka M, Günay A, Koçak N, Aguilar-Wickings IR, Keefe D, Zheng G, Swaminathan S, Redmon M, Zariwala HA, Özdinler PH. SBT-272 improves TDP-43 pathology in ALS upper motor neurons by modulating mitochondrial integrity, motility, and function. *Neurobiol Dis.* 2023 Mar; 178:106022. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106022. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36716828.
- 3: Sun Y, Li X, Bedlack R. An evaluation of the combination of sodium phenylbutyrate and taurursodiol for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2023 Jan;23(1):1-7. doi: 10.1080/14737175.2023.2174018. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36705941.
- 4: Nikitin D, Makam AN, Suh K, McKenna A, Carlson JJ, Richardson M, Rind DM, Pearson SD. The effectiveness and value of AMX0035 and oral edaravone for amyotrophic lateral sclerosis: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023 Feb; 29(2):216-221. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.2.216. PMID: 36705279.
- 5: Sodium Phenylbutyrate and Taurursodiol. *Am J Health Syst Pharm.* 2023 Mar 7; 80(6):316-318. doi: 10.1093/ajhp/zxac363. PMID: 36645072.
- 6: Aschenbrenner DS. New Drug Approved For ALS. *Am J Nurs.* 2023 Jan 1; 123(1):22-23. doi: 10.1097/01.NAJ.0000911516.31267.67. PMID: 36546382.
- 7: Jiang J, Wang Y, Deng M. New developments and opportunities in drugs being trialed for amyotrophic lateral sclerosis from 2020 to 2022. *Front Pharmacol.* 2022 Nov 28; 13:1054006. doi: 10.3389/fphar.2022.1054006. PMID: 36518658; PMCID: PMC9742490.
- 8: Xu Q, Cho J, Ben Chaouch Z, Lo AW. Incorporating patient preferences and burden-of-disease in evaluating ALS drug candidate AMX0035: a Bayesian decision analysis perspective. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2022 Oct 26:1-8. doi:

10.1080/21678421.2022.2136994. Epub ahead of print. PMID: 36287176.

9: Johnson SA, Fang T, De Marchi F, Neel D, Van Weehaeghe D, Berry JD, Paganoni S. Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Approved and Upcoming Agents. *Drugs*. 2022 Sep; 82(13):1367-1388. doi: 10.1007/s40265-022-01769-1. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36121612.

10: Fels JA, Dash J, Leslie K, Manfredi G, Kawamata H. Effects of PB-TURSO on the transcriptional and metabolic landscape of sporadic ALS fibroblasts. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022 Oct; 9(10):1551-1564. doi: 10.1002/acn3.51648. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36083004; PMCID: PMC9539390.

11: Jewett G, Khayambashi S, Frost GS, Beland B, Lee A, Hodgkinson V, Korngut L, Chhibber S. Gold Coast criteria expand clinical trial eligibility in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2022 Oct; 66(4):397-403. doi: 10.1002/mus.27660. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35673968.

12: Paganoni S, Watkins C, Cawson M, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Timmons J, Manuel M, Cudkowicz M. Survival analyses from the CENTAUR trial in amyotrophic lateral sclerosis: Evaluating the impact of treatment crossover on outcomes. *Muscle Nerve*. 2022 Aug; 66(2):136-141. doi: 10.1002/mus.27569. Epub 2022 May 31. PMID: 35508892; PMCID: PMC9540225.

13: Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson T, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Dickson SP, Ellison N, Hall M, Hendrix K, Kittle G, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3; 383(10):919-930. doi: 10.1056/NEJMoa1916945. PMID: 32877582; PMCID: PMC9134321.



## Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol の検索結果

- 1: Sun Y, Li X, Bedlack R. An evaluation of the combination of sodium phenylbutyrate and taurursodiol for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2023 Jan; 23(1):1-7. doi: 10.1080/14737175.2023.2174018. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36705941.
- 2: Aschenbrenner DS. New Drug Approved For ALS. *Am J Nurs.* 2023 Jan 1; 123(1):22-23. doi: 10.1097/01.NAJ.0000911516.31267.67. PMID: 36546382.
- 3: Dorst J, Genge A. Clinical studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2022 Oct 1; 35(5):686-692. doi: 10.1097/WCO.0000000000001099. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35942672.
- 4: Mitsumoto H, Kasarskis EJ, Simmons Z. Hastening the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology.* 2022 May 16;10.1212/WNL.0000000000200799. doi: 10.1212/WNL.0000000000200799. Epub ahead of print. PMID: 35577578.
- 5: Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson TD, Jackson C, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha SS, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier C, Johnson KM, Swenson A, Goyal N, Pattee GL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Hall M, Kittle G, Eydinov M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, Tustison E, Vigneswaran P, Yu H, Cohen J, Klee J, Tanzi R, Gilbert W, Yeramian P, Cudkowicz M. Effect of sodium phenylbutyrate/taurursodiol on tracheostomy/ventilation-free survival and hospitalisation in amyotrophic lateral sclerosis: long-term results from the CENTAUR trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 May 16; 93(8):871–5. doi: 10.1136/jnnp-2022-329024. Epub ahead of print. PMID: 35577511; PMCID: PMC9304116.
- 6: Paganoni S, Cudkowicz ME. Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for ALS. Reply. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3; 383(23):2294. doi: 10.1056/NEJMc2030710. PMID: 33264555.

7: Herz J, Stüve O. Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for ALS. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3; 383(23):2294. doi: 10.1056/NEJMc2030710. PMID: 33264554.

8: Turnbull J. Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for ALS. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3; 383(23):2293-2294. doi: 10.1056/NEJMc2030710. PMID: 33264553.

9: Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Macklin EA, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson TD, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Hall M, Kittle G, Eydinov M, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, St Pierre ME, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Yu ZF, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-aurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2021 Jan; 63(1):31-39. doi:10.1002/mus.27091. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33063909; PMCID: PMC7820979.

10: Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson T, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Dickson SP, Ellison N, Hall M, Hendrix K, Kittle G, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3; 383(10):919-930. doi: 10.1056/NEJMoa1916945. PMID: 32877582; PMCID: PMC9134321.

## relyvrio の検索結果

- 1: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Sodium Phenylbutyrate. 2023 Mar 15. PMID: 36701505.
- 2: Gautam M, Genç B, Helmold B, Ahrens A, Kuka J, Makrecka-Kuka M, Günay A, Koçak N, Aguilar-Wickings IR, Keefe D, Zheng G, Swaminathan S, Redmon M, Zariwala HA, Özdinler PH. SBT-272 improves TDP-43 pathology in ALS upper motor neurons by modulating mitochondrial integrity, motility, and function. *Neurobiol Dis*. 2023 Mar; 178:106022. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106022. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36716828.
- 3: Sun Y, Li X, Bedlack R. An evaluation of the combination of sodium phenylbutyrate and taurursodiol for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2023 Jan; 23(1):1-7. doi: 10.1080/14737175.2023.2174018. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36705941.
- 4: Nikitin D, Makam AN, Suh K, McKenna A, Carlson JJ, Richardson M, Rind DM, Pearson SD. The effectiveness and value of AMX0035 and oral edaravone for amyotrophic lateral sclerosis: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023 Feb; 29(2):216-221. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.2.216. PMID: 36705279.
- 5: Sodium Phenylbutyrate and Taurursodiol. *Am J Health Syst Pharm*. 2023 Mar 7; 80(6):316-318. doi: 10.1093/ajhp/zxac363. PMID: 36645072.
- 6: Aschenbrenner DS. New Drug Approved For ALS. *Am J Nurs*. 2023 Jan 1; 123(1):22-23. doi: 10.1097/01.NAJ.0000911516.31267.67. PMID: 36546382.
- 7: Relyvrio for ALS. *Med Lett Drugs Ther*. 2022 Nov 28; 64(1664):190-191. PMID: 36397190.
- 8: Johnson SA, Fang T, De Marchi F, Neel D, Van Weehaeghe D, Berry JD, Paganoni S. Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Approved and Upcoming Agents. *Drugs*. 2022 Sep; 82(13):1367-1388. doi: 10.1007/s40265-022-01769-1. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36121612.

9: Jewett G, Khayambashi S, Frost GS, Beland B, Lee A, Hodgkinson V, Korngut L, Chhibber S. Gold Coast criteria expand clinical trial eligibility in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2022 Oct; 66(4):397-403. doi: 10.1002/mus.27660. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35673968.

10: Paganoni S, Watkins C, Cawson M, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Timmons J, And Manuel M, Cudkowicz M. Survival analyses from the CENTAUR trial in amyotrophic lateral sclerosis: Evaluating the impact of treatment crossover on outcomes. *Muscle Nerve*. 2022 Aug; 66(2):136-141. doi: 10.1002/mus.27569. Epub 2022 May 31. PMID: 35508892; PMCID: PMC9540225.

11: Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson T, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Dickson SP, Ellison N, Hall M, Hendrix K, Kittle G, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3; 383(10):919-930. doi: 10.1056/NEJMoa1916945. PMID: 32877582; PMCID: PMC9134321.

<海外における臨床試験等>

1)

The Phase 2CENTAUR Trial

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127514>

The Phase 3 PHOENIX clinical trial (NCT05021536)

Official Title: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AMX0035 Versus Placebo for 48-week Treatment of Adult Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Actual Study Start Date : October 28, 2021

Estimated Primary Completion Date : November 1, 2023

Estimated Study Completion Date : March 1, 2024

試験登録者は 664 名(目標 600)とされる。

主要評価項目である ALSFRS-R の進行と副次的評価項目については、2024 年半ばにデータが得られる見込みだが、全生存期間のデータの成熟にはさらに 1 年以上かかると思われる。

<日本における臨床試験等\*>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1)

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 米国、カナダと同様の効能・効果が期待されるので、わが国でも迅速な製造承認、保険収載を要望する。

<要望用法・用量について>

1) 米国、カナダと同様の用法・用量を要望する。フェニル酪酸ナトリウム 3

g とタウルウルソジオール 1 g を 1 日 1 回 3 週間、その後は 1 日 2 回服用する。

<臨床的位置づけについて>

1) 保険薬としてすでに承認済みの、リルゾール、エダラボンと併用して服用できるように、一刻も早い、製薬企業の選定、迅速承認が望まれる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 厚生労働省、PMDA、日本神経学会の推奨する、オーファンドラッグとしての迅速審査・製造承認につながる試験。

2) 現在進行中の The Phase 3 PHOENIX clinical trial (NCT05021536) に準じた国内 ALS 患者対象の試験。

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

1) 1: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006–. Sodium Phenylbutyrate. 2023 Mar 15. PMID: 36701505.

2: Gautam M, Genç B, Helmold B, Ahrens A, Kuka J, Makrecka-Kuka M, Günay A, Koçak N, Aguilar-Wickings IR, Keefe D, Zheng G, Swaminathan S, Redmon M, Zariwala HA, Özdinler PH. SBT-272 improves TDP-43 pathology in ALS upper motor neurons by modulating mitochondrial integrity, motility, and function. *Neurobiol Dis.* 2023 Mar; 178:106022. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106022. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36716828.

3: Sun Y, Li X, Bedlack R. An evaluation of the combination of sodium phenylbutyrate and taurursodiol for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2023 Jan; 23(1):1-7. doi: 10.1080/14737175.2023.2174018. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36705941.

4: Nikitin D, Makam AN, Suh K, McKenna A, Carlson JJ, Richardson M, Rind DM, Pearson SD. The effectiveness and value of AMX0035 and oral edaravone for amyotrophic lateral sclerosis: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's Midwest Comparative Effectiveness

Public Advisory Council. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023 Feb; 29(2):216-221. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.2.216. PMID: 36705279.

5: Sodium Phenylbutyrate and Taurursodiol. *Am J Health Syst Pharm.* 2023 Mar 7; 80(6):316-318. doi: 10.1093/ajhp/zxac363. PMID: 36645072.

6: Aschenbrenner DS. New Drug Approved For ALS. *Am J Nurs.* 2023 Jan 1; 123(1):22-23. doi: 10.1097/01.NAJ.0000911516.31267.67. PMID: 36546382.

7: Jiang J, Wang Y, Deng M. New developments and opportunities in drugs being trialed for amyotrophic lateral sclerosis from 2020 to 2022. *Front Pharmacol.* 2022 Nov 28; 13:1054006. doi: 10.3389/fphar.2022.1054006. PMID: 36518658; PMCID: PMC9742490.

8: Xu Q, Cho J, Ben Chaouch Z, Lo AW. Incorporating patient preferences and burden-of-disease in evaluating ALS drug candidate AMX0035: a Bayesian decision analysis perspective. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2022 Oct 26:1-8. doi: 10.1080/21678421.2022.2136994. Epub ahead of print. PMID: 36287176.

9: Johnson SA, Fang T, De Marchi F, Neel D, Van Weehaeghe D, Berry JD, Paganoni S. Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Approved and Upcoming Agents. *Drugs.* 2022 Sep; 82(13):1367-1388. doi: 10.1007/s40265-022-01769-1. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36121612.

10: Fels JA, Dash J, Leslie K, Manfredi G, Kawamata H. Effects of PB-TURSO on the transcriptional and metabolic landscape of sporadic ALS fibroblasts. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Oct; 9(10):1551-1564. doi: 10.1002/acn3.51648. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36083004; PMCID: PMC9539390.

11: Jewett G, Khayambashi S, Frost GS, Beland B, Lee A, Hodgkinson V, Korngut L, Chhibber S. Gold Coast criteria expand clinical trial eligibility in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2022 Oct; 66(4):397-403. doi: 10.1002/mus.27660. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35673968.

12: Paganoni S, Watkins C, Cawson M, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Timmons J, Manuel M, Cudkowicz M. Survival analyses from the

CENTAUR trial in amyotrophic lateral sclerosis: Evaluating the impact of treatment crossover on outcomes. *Muscle Nerve*. 2022 Aug; 66(2):136-141. doi: 10.1002/mus.27569. Epub 2022 May 31. PMID: 35508892; PMCID: PMC9540225.

13: Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson T, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Dickson SP, Ellison N, Hall M, Hendrix K, Kittle G, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3; 383(10):919-930. doi: 10.1056/NEJMoa1916945. PMID: 32877582; PMCID: PMC9134321.