

2.7.6.3 継続試験 (MCI186-17 試験)

[添付資料 : 5.3.5.1-3] 評価資料

2.7.6.3.1 試験方法

表 2.7.6.3-1 試験方法 (1/5)

項目	内容																		
試験課題名	筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による継続投与試験 (第 III 相)																		
試験番号	MCI186-17																		
目的	「筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験 (第 III 相)」に引き続き、MCI-186 60mg 又は MCI-186 プラセボを二重盲検並行群間比較法により 1 日 1 回投与し、MCI-186 の効果の持続並びに長期投与時の有効性及び安全性を検討する。また、プラセボ投与後に MCI-186 を再投与した際の情報を収集する。																		
開発のフェーズ	第 III 相																		
試験デザイン	多施設共同・プラセボ対照・二重盲検並行群間比較法																		
被験者数	<p>【計画時】 M 群 : 105 名, P 群 : 35 名, 合計 : 140 名 【本登録時】 合計 : 181 名</p> <p>なお、本治験の投与群の表記は、検証的試験 (MCI186-16 試験) における投与群を考慮して、MP 群, MM 群, PM 群とした。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>MCI186-16 試験 (第 1~6 クール)</th> <th>MCI186-17 試験 (第 7~12 クール)</th> <th>MCI186-17 試験 (第 13~15 クール)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MM 群</td> <td>M 群</td> <td>M 群</td> <td>M 群</td> </tr> <tr> <td>MP 群</td> <td>M 群</td> <td>P 群</td> <td>M 群</td> </tr> <tr> <td>PM 群</td> <td>P 群</td> <td>M 群</td> <td>M 群</td> </tr> </tbody> </table> <p>MCI186-16 試験 : 検証的試験, MCI186-17 試験 : 継続試験。</p> <p>【解析時】 有効性解析対象集団 FAS MP 群 : 44 名, MM 群 : 48 名, PM 群 : 88 名, 合計 : 180 名 PPS MP 群 : 42 名, MM 群 : 46 名, PM 群 : 84 名, 合計 : 172 名 EESP[※] MP 群 : 25 名, MM 群 : 27 名, PM 群 : 44 名, 合計 : 96 名 non-EESP[※] MP 群 : 19 名, MM 群 : 21 名, PM 群 : 44 名, 合計 : 84 名</p> <p>安全性解析対象集団 MP 群 : 45 名, MM 群 : 48 名, PM 群 : 88 名, 合計 : 181 名 EESP[※] MP 群 : 25 名, MM 群 : 27 名, PM 群 : 44 名, 合計 : 96 名 non-EESP[※] MP 群 : 19 名, MM 群 : 21 名, PM 群 : 44 名, 合計 : 84 名</p> <p>※検証的試験 (MCI186-16 試験) の追加解析から、本剤の有効性が期待される部分集団として EESP (第 1 クール投与開始前 ALSFRS-R スコアのすべての項目が 2 点以上かつ第 1 クール投与開始前%FVC が 80%以上) を定義した。安全性評価においても、追加解析として EESP 及び non-EESP を設定した。</p>			投与群	MCI186-16 試験 (第 1~6 クール)	MCI186-17 試験 (第 7~12 クール)	MCI186-17 試験 (第 13~15 クール)	MM 群	M 群	M 群	M 群	MP 群	M 群	P 群	M 群	PM 群	P 群	M 群	M 群
投与群	MCI186-16 試験 (第 1~6 クール)	MCI186-17 試験 (第 7~12 クール)	MCI186-17 試験 (第 13~15 クール)																
MM 群	M 群	M 群	M 群																
MP 群	M 群	P 群	M 群																
PM 群	P 群	M 群	M 群																

表 2.7.6.3-1 試験方法 (2/5)

項目	内容
被験者数 (続き)	〔被験者数の設定根拠〕 検証的試験 (MCI186-16 試験) の目標被験者数が 200 名であったが、継続試験開始時の適格性の条件を満たす被験者はそのうちの 7 割と仮定した場合、上記被験者数となった。
対象	<p><u>対象疾患</u> ALS (診断は El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準に準拠)</p> <p><u>選択基準</u> (1) 検証的試験 (MCI186-16 試験) において中止基準に該当することなく治験薬の投与が完了した被験者 (2) 本治験への参加について、文書同意の得られた患者 (本人から自筆で同意の署名又は記名捺印を得ることとしたが、手の機能が廃絶等して書字不可能な場合は、代筆者が署名して差し支えないこととした。)</p> <p><u>除外基準</u> (1) パーキンソン病、統合失調症、認知症等薬効評価に大きな影響を及ぼすと考えられる合併症を有した患者 (2) 検証的試験第 6 クール投与終了時のクレアチンクリアランス値が 50mL/min 以下の腎機能障害の患者 (クレアチンクリアランス値は血清クレアチニン値より計算して求めた値とした) (3) 入院加療を必要とする程度の重度な肝疾患、心疾患、腎疾患等の合併及び抗生物質の投与を必要とする感染症を合併し、全身状態に問題があり治験責任医師又は治験分担医師が治験参加の対象として不適格と判断した患者 (4) 悪性腫瘍を合併し治療を行っていた患者 (5) エダラボンに対する過敏症の既往歴を持っていた患者 (6) 妊娠中、授乳中、妊娠の可能性のあった患者及び妊娠を予定していた患者、又は避妊に協力できない患者 (7) 検証的試験以外の他の治験に参加していた患者 (8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者</p>
被験薬 (ロット番号)、対照薬 (ロット番号)	<p>被験薬: MCI-186 注 30 mg (ロット番号: [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED])</p> <p>対照薬: MCI-186 注 プラセボ (ロット番号: [REDACTED], [REDACTED])</p>
治験薬の割付 (動的割付)	<p>検証的試験開始時に MM 群, MP 群, PM 群の被験者比率を 1:1:2 とし、薬効評価に影響すると考えられる以下の 3 因子で最小化法を用いて動的割付を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 因子 1: 「前観察期開始時の ALSFRS-R スコアと前観察期終了時 (12 週間後) の ALSFRS-R スコアの変化量 (差)」 2 水準 (-1, -2/-3, -4) 因子 2: 「初発症状」 2 水準 (球症状/四肢症状) 因子 3: 「リルゾール併用」 2 水準 (有/無)
用法・用量、投与期間	MCI-186 60 mg 又は MCI-186 プラセボ (1 回 2 アンプル) を 1 日 1 回適当量の生理食塩液で用時希釈して、60 分かけて点滴静脈内投与した。

表 2.7.6.3-1 試験方法 (3/5)

項目	内容
治療期間	<p>治験薬の投与は2週間のうち計10日間とし、その後、2週間の休薬期間を置いた。投与と休薬の組み合わせを1クールとしてこれを9クール繰り返した。</p> <p>なお、本治験の各クールは検証的試験から連続して数えることとし、「第7クール」～「第15クール」を本治験とした。</p> <p><u>第7～12クール (6クール)</u> M群：MCI-186 60mgを投与 P群：MCI-186 プラセボを投与</p> <p><u>第13～15クール (3クール)</u> すべての被験者に MCI-186 60mg を投与</p>
評価項目	<p>(1) 有効性の評価項目：ALSFRS-R スコア、死亡又は一定の病勢進展までの期間（死亡、独立歩行不能、上肢機能の廃絶、気管切開、レスピレータ装着、経管栄養補給）、ドメインごとの ALSFRS-R スコア、%FVC、Modified Norris Scale スコア、ALSAQ40 スコア、握力、ピンチ力、ALS 重症度分類</p> <p>(2) 安全性の評価項目：有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、臨床検査（血液検査、尿検査、血液ガス）及び感覚検査</p>
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.3-2 に示した。
統計手法	<p>(1) 有効性の評価項目</p> <p>MCI-186 の効果の持続を検討するため、MCI-186 による 6 クールの治療を受けた被験者における MCI-186 群とプラセボ群の比較、すなわち第7クールから第12クールのデータを用いた MM 群と MP 群の群間比較を中心に解析を実施し、PM 群及び第13クール以降については記述的に纏めた。主たる解析対象集団を FAS とした。PPS でも同様の解析を行い、結果の安定性を確認した。また、EESP を解析対象集団としても同様の解析を行い、検証試験の追加解析で得られた結果の再現性を確認した。有意水準は5%（両側）とするが、得られた p 値は結果解釈の参考とした。また、信頼区間は両側、信頼係数は95%とした。</p> <p>LOCF を用いた解析は、第9クール完了被験者（第1クール投与開始249日後到達被験者）を対象とした。</p> <p>ALSFRS-R スコアについて、群ごと、時期ごとの要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）及び「第7クール投与開始前」との差の要約統計量を算出し、以下の解析を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「第7クール投与開始前」と「第12クール投与終了2週間後又は中止時（LOCF）」の差について、「前観察期 ALSFRS-R 変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った。 各時期のスコアについて、投与群、時期、投与群と時期の交互作用効果を要因とし、「第7クール投与開始前」、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした反復測定分散分析を実施し、群間比較を行った。共分散行列の構造は複合対称とした。このとき、投与群×時期の交互作用効果が存在する場合、そのプロファイルの違いについて詳細に検討することとした。 被験者ごとに「第7クール投与開始前」と各時期の差について平均

表 2.7.6.3-1 試験方法 (4/5)

項目	内容
統計手法 (続き)	<p>値を算出して要約指標とし、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 被験者ごとに単回帰分析を実施し、経時変化の傾きを算出して要約指標とし、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った。 各投与群の切片、傾きを固定効果、各被験者の切片、傾きを変量効果とした混合効果モデルによる解析を実施した。共分散行列の構造は無構造とした。 ALSFRS-R スコアが第7クール投与開始前から3点以上減少した場合、4点以上減少した場合、5点以上減少した場合をそれぞれイベント、それ以外を打ち切りと定義し、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を層とした Kaplan-Meier 曲線を示し、層別 Log-Rank 検定、層別一般化 Wilcoxon 検定を実施した。このとき、イベントは第12クール投与終了2週間までに生じたものを対象とし、打ち切り日は第12クール観察終了日とした。 ALSFRS-R スコアの各項目 (12項目) について、1点以下の項目数の頻度分布を、群ごと、時期ごとに示した。 <p>死亡又は一定の病勢進展までの期間を検討するため、死亡、独立歩行不能、上肢機能の廃絶、気管切開、レスピレータ装着、経管栄養補給をイベント、それ以外の中止を打ち切りと定義し、生存時間解析を実施した。</p> <p>ドメインごとの ALSFRS-R スコア、%FVC、Modified Norris Scale スコア、ALSAQ40 スコア、握力、ピンチ力について、ALSFRS-R スコアと同様な方法で解析を実施した。</p> <p>ALS 重症度分類については、群ごとに「第7クール投与開始前」から「第12クール投与終了2週間後又は中止時」、「第15クール投与終了2週間後又は中止時」への推移のシフトテーブルを示した。</p> <p>(2) 安全性の評価項目</p> <p>解析対象集団を安全性解析対象集団とした。</p> <p>群ごとに有害事象発現率、副作用発現率、重篤な有害事象発現率、重篤な副作用発現率を算出し、Fisher の直接確率法を用いて群間比較を行った。</p> <p>血液検査、血液ガス、感覚検査 (振動覚) の各項目について、群ごと、時期ごとの要約統計量及び「第7クール投与開始前」との差の要約統計量を示した。臨床検査、尿検査は時期ごとに異常値発現率を、感覚検査 (しびれ感、ふらつき) は異常発現率を示した。また、臨床検査、感覚検査の各項目について、群ごとに異常変動発現率を算出した。尿検査、感覚検査 (しびれ感、ふらつき) については、群ごと、時期ごとに「第7クール投与開始前」を基準とした推移のシフトテーブルを示した。</p> <p>また、追加解析として EESP 及び non-EESP を解析対象集団として群ごとに有害事象発現率、副作用発現率、重篤な有害事象発現率、重篤な副作用発現率を算出し、Fisher の直接確率法を用いて群間比較を行った。</p>

表 2.7.6.3-1 試験方法 (5/5)

項目	内容
統計手法 (続き)	安全性の解析での有意水準は5% (両側) としたが, 得られた p 値は結果解釈の参考とした. 信頼区間は両側, 信頼係数を95%とした.
試験実施施設	29 施設
試験実施期間	20 年 月 日 ~ 2009 年 5 月 12 日

表 2.7.6.3-2 検査, 観察スケジュール

	検証試験		継続試験 治験薬投与期間														
	第6クール		第7クール		第8クール		第9クール		第10クール		第11クール		第12クール		第13クール		第14ク
	投与	休業	投与	休業	投与	休業	投与	休業	投与	休業	投与	休業	投与	休業	投与	休業	投与
	10日	14日	10日	14日	10日	14日	10日	14日	10日	14日	10日	14日	10日	14日	10日	14日	10日
同意取得		◎															
被験者背景	被験者背景		●														
	体重			↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	合併症		●														
	併用薬・併用療法			←													
継続登録		△															
有効性	ALSFRS-R		●		●		●		●		●		●		●		●
	%FVC		●		●		●		●		●		●		●		●
	Modified Norris Scale		●													●	
	ALSAQ40		●												●		
	握力, ピンチ力		●		●		●		●		●		●		●		●
	ALS 重症度分類		●												●		
	死亡又は一定の病勢進展	←		←													
安全性	臨床検査	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
	感覚検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	(血液ガス)*1		●		●		●		●		●		●		●		●
	有害事象*2	←		←													

臨床検査（中央測定）●¹：第7～15クールの投与5日目。

*1：検証的試験第6クール終了時のALS重症度分類が3度以上の被験者の場合、継続試験投与前、第8, 10, 12, 14, 及び第15クール投与終了2週間後又は中止時に測定した。なお、上記以外においても%FVCの低下が見られたと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合には、必要に応じて測定した。血液ガスは院内測定。

*2：死亡又は一定の病勢進展と有害事象は第7クール投与開始日から最終の投与終了2週間後まで発現の有無を調査した。調査は投与終了4週間後までに問診等により実施した。

[5.3.5.1-3 表 9.5.1.1-1 より引用]

2.7.6.3.2 要約

(1) 被験者の内訳

同意取得後に 181 名の被験者が継続登録され治験に組み入れられた。継続登録された被験者のすべてに治験薬が投与された。

治験薬が投与された被験者(割付けられたすべての被験者)の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。治験薬が投与された被験者は 181 名、FAS は 180 名、PPS は 172 名、安全性解析対象集団は 181 名、EESP は 96 名であった。

各解析対象集団における被験者の投与中止の割合を表 2.7.6.3-3 に、被験者の中止理由の内訳を表 2.7.6.3-4 に示した。

本剤投与後に中止された被験者数は FAS で MP 群 7 名、MM 群 14 名、PM 群 16 名、PPS で MP 群 7 名、MM 群 13 名、PM 群 14 名、EESP で MP 群 2 名、MM 群 3 名、PM 群 7 名、安全性解析対象集団で MP 群 7 名、MM 群 14 名、PM 群 16 名であり、FAS、安全性解析対象集団において、投与中止の有無に偏りが認められた (FAS : Fisher : $p=0.1449$, PPS : Fisher : $p=0.2147$, EESP : Fisher : $p=1.0000$, 安全性解析対象集団 : Fisher : $p=0.1411$)。中止理由としては、「被験者から治験の継続を中止する申し出があった」が MP 群 4 名、MM 群 2 名、PM 群 5 名、「有害事象を認め、治験の継続が困難と判断された」が MP 群 2 名、MM 群 3 名、PM 群 2 名、「原疾患の悪化により気管切開となった」が MP 群 1 名、MM 群 7 名、PM 群 6 名、「被験者の都合で、治験の継続が不可能となることが判明した」が MP 群 0 名、MM 群 0 名、PM 群 1 名、「上記以外の理由で治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続が困難と判断した」が MP 群 0 名、MM 群 2 名、PM 群 2 名であった。

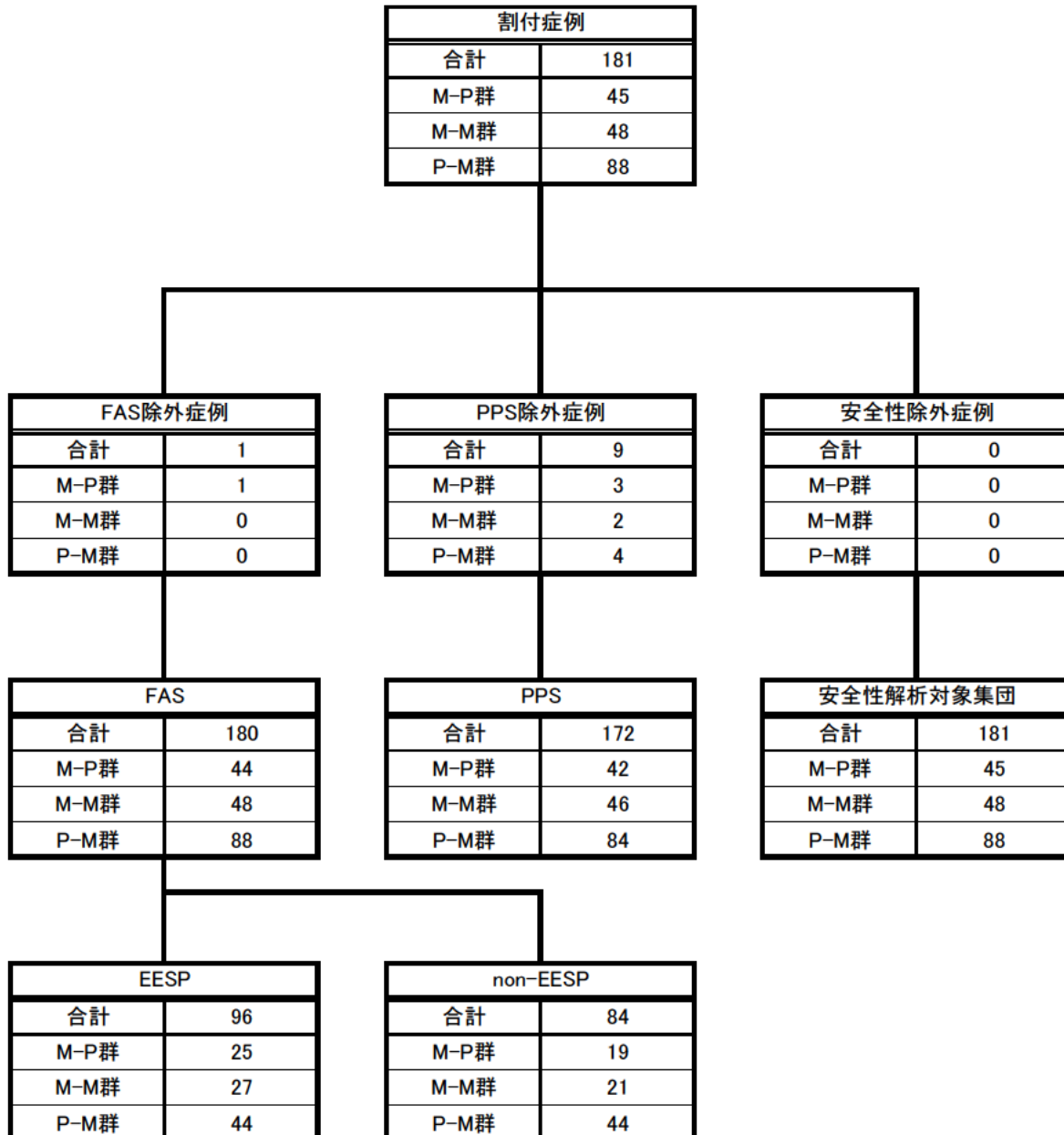


図 2.7.6.3-1 被験者の内訳（割付けられたすべての被験者）

MP 群：検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群：検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群：検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証：検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続：継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 図 11.1-1 より引用]

表 2.7.6.3-3 被験者の投与中止の割合 (FAS, PPS, EESP, 安全性解析対象集団)

症例数		M-P群		M-M群		P-M群		検定 (M-P vs. M-M)
解析対象集団		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	
FAS	無	37	(84.1)	34	(70.8)	72	(81.8)	p=0.1449 (Fisher)
	有	7	(15.9)	14	(29.2)	16	(18.2)	
PPS	無	35	(83.3)	33	(71.7)	70	(83.3)	p=0.2147 (Fisher)
	有	7	(16.7)	13	(28.3)	14	(16.7)	
EESP	無	23	(92.0)	24	(88.9)	37	(84.1)	p=1.0000 (Fisher)
	有	2	(8.0)	3	(11.1)	7	(15.9)	
安全性解析 対象集団	無	38	(84.4)	34	(70.8)	72	(81.8)	p=0.1411 (Fisher)
	有	7	(15.6)	14	(29.2)	16	(18.2)	

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 10.1-1 より引用]

表 2.7.6.3-4 被験者の中止理由の内訳 (FAS)

投与群	M-P群		M-M群		P-M群	
症例数	44		48		88	
中止理由	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
1:被験者から治験の継続を中止する申し出があった	4	(9.1)	2	(4.2)	5	(5.7)
2:有害事象を認め、治験の継続が困難と判断された	2	(4.5)	3	(6.3)	2	(2.3)
3:原疾患の悪化により気管切開となった	1	(2.3)	7	(14.6)	6	(6.8)
4:妊娠していることが判明した	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
5:治験実施計画書から逸脱せざるを得ず、治験の継続が困難と判断された	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
6:クレアチニンクリアランス値が50mL/min以下となった	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
7:治験開始後に治験対象として不適格であることが判明した	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
8:被験者の都合で、治験の継続が不可能となることが判明した	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
9:上記以外の理由で治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続が困難と判断した	0	(0.0)	2	(4.2)	2	(2.3)

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 10.1-2 より引用]

(2) 被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性について群間での均一性を検討するため、FAS を主たる解析対象集団として解析したが、副次的に PPS でも同様の解析を行い、結果の安定性を確認した。EESP を解析対象集団としても同様の解析を行い、確認のため、non-EESP についても同様の解析を実施した。

FAS 及び EESP における被験者背景を表 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-6 に示した。FAS において、性別 (Fisher : $p=0.0847$)、年齢 (2 標本 t 検定 : $p=0.0559$, 2 標本 Wilcoxon 検定 : $p=0.0838$, Fisher : $p=0.0195$)、身長 (2 標本 t 検定 : $p=0.1216$) に偏りが認められた。

PPS において性別 (Fisher : $p=0.0767$)、年齢 (2 標本 t 検定 : $p=0.0573$, 2 標本 Wilcoxon 検定 : $p=0.0821$, Fisher : $p=0.0185$)、身長 (2 標本 t 検定 : $p=0.1003$)、体重 (2 標本 t 検定 : $p=0.0878$) に偏りが認められた。

EESP において、性別 (Fisher : $p=0.0971$)、身長 (2 標本 t 検定 : $p=0.1348$)、体重 (2 標本 t 検定 : $p=0.0319$)、初発症状 (Fisher : $p=0.0515$) に偏りが認められた。

表 2.7.6.3-5 被験者背景 (FAS) (1/2)

投与群		M-P群		M-M群		P-M群		検定 (M-P vs. M-M)
症例数		44		48		88		
項目		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	
性別	男性	32	(72.7)	26	(54.2)	57	(64.8)	p=0.0847 (Fisher)
	女性	12	(27.3)	22	(45.8)	31	(35.2)	
年齢 (歳)	症例数	44		48		88		p=0.0559 (2標本t検定)
	平均値	55.5		59.6		56.9		
	標準偏差	10.1		9.8		10.4		
	最小値	31		29		28		
	中央値	56.5		60.5		57.0		
	最大値	73		73		75		
	<20歳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.0838 (2標本Wilcoxon検定)
	20歳 ≤ <30歳	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(1.1)	
	30歳 ≤ <40歳	4	(9.1)	1	(2.1)	6	(6.8)	
	40歳 ≤ <50歳	6	(13.6)	4	(8.3)	16	(18.2)	
	50歳 ≤ <60歳	17	(38.6)	17	(35.4)	27	(30.7)	
60歳 ≤ <70歳	15	(34.1)	18	(37.5)	25	(28.4)		
70歳 ≤	2	(4.5)	7	(14.6)	13	(14.8)		
<65歳	37	(84.1)	29	(60.4)	62	(70.5)	p=0.0195 (Fisher)	
65歳 ≤	7	(15.9)	19	(39.6)	26	(29.5)		
身長 (cm)	症例数	44		48		88		p=0.1216 (2標本t検定)
	平均値	164.5		161.8		163.5		
	標準偏差	7.4		9.0		7.7		
	最小値	151		145		148		
	中央値	164.5		161.5		163.5		
	最大値	180		179		181		
体重 (kg)	症例数	44		48		88		p=0.1848 (2標本t検定)
	平均値	59.7		57.2		59.4		
	標準偏差	8.7		8.9		10.4		
	最小値	42		35		37		
	中央値	59.0		55.0		57.5		
	最大値	77		76		91		
罹病期間 (年)	症例数	44		48		88		p=0.8015 (2標本t検定)
	平均値	1.45		1.48		1.31		
	標準偏差	0.61		0.66		0.61		
	最小値	0.6		0.5		0.3		
	中央値	1.40		1.30		1.30		
	最大値	2.8		2.9		3.0		
	<1年	13	(29.5)	12	(25.0)	29	(33.0)	p=0.7463 (2標本Wilcoxon検定)
	1年 ≤ <2年	21	(47.7)	25	(52.1)	48	(54.5)	
2年 ≤	10	(22.7)	11	(22.9)	11	(12.5)		
初発症状*	球症状	7	(15.9)	9	(18.8)	17	(19.3)	p=0.7879 (Fisher)
	四肢症状	37	(84.1)	39	(81.3)	71	(80.7)	
ALS診断名	孤発性	44	(100.0)	47	(97.9)	84	(95.5)	p=1.0000 (Fisher)
	家族性	0	(0.0)	1	(2.1)	4	(4.5)	

表 2.7.6.3-5 被験者背景 (FAS) (2/2)

投与群		M-P群		M-M群		P-M群		検定 (M-P vs. M-M)	
症例数		44		48		88			
項目		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)		
EL Escorial改訂 Airlie House診断基準	ALS確定	11	(25.0)	14	(29.2)	18	(20.5)	p=0.9013 (χ^2 検定)	
	ALS可能性高し	23	(52.3)	24	(50.0)	46	(52.3)		
	ALS可能性高し検査陽性	10	(22.7)	10	(20.8)	23	(26.1)		
	ALS可能性あり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)		
	ALS疑い	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
ALS重症度分類	1度	16	(36.4)	17	(35.4)	36	(40.9)	p=1.0000 (Fisher)	
	2度	28	(63.6)	31	(64.6)	52	(59.1)		
	3度								
ALS 診断根拠	上位運動 ニューロン障害	無	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-
		有	44	(100.0)	48	(100.0)	88	(100.0)	
	下位運動 ニューロン障害	無	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-
		有	44	(100.0)	48	(100.0)	88	(100.0)	
	針筋電図検査 急性除神経所見	無	2	(4.5)	0	(0.0)	4	(4.6)	p=0.2260 (Fisher) (検査未実施除く)
		有	42	(95.5)	48	(100.0)	83	(95.4)	
検査未実施		0		0		1			
リルゾール併用*)	無	5	(11.4)	6	(12.5)	8	(9.1)	p=1.0000 (Fisher)	
	有	39	(88.6)	42	(87.5)	80	(90.9)		
合併症	無	5	(11.4)	8	(16.7)	10	(11.4)	p=0.5566 (Fisher)	
	有	39	(88.6)	40	(83.3)	78	(88.6)		
前観察期 ALSFRS-R スコア	仮登録前	例数	44		48		88		p=0.4100 (2標本t検定)
		平均値	42.9		42.3		43.3		
		標準偏差	2.9		3.9		2.6		
		最小値	37		31		35		
		中央値	43.0		43.0		44.0		
		最大値	48		48		48		
	第1クール 投与開始前	例数	44		48		88		p=0.5604 (2標本t検定)
		平均値	40.9		40.5		41.3		
		標準偏差	3.1		3.8		2.8		
		最小値	34		29		32		
		中央値	41.0		42.0		42.0		
		最大値	47		47		47		
	仮登録前から 第1クール 投与開始前までの 変化量*)	-4	5	(11.4)	1	(2.1)	8	(9.1)	p=0.4678 (2標本Wilcoxon検定)
		-3	6	(13.6)	12	(25.0)	18	(20.5)	
		-2	17	(38.6)	13	(27.1)	32	(36.4)	
		-1	16	(36.4)	22	(45.8)	30	(34.1)	p=1.0000 (Fisher)
		-4, -3	11	(25.0)	13	(27.1)	26	(29.5)	
		-2, -1	33	(75.0)	35	(72.9)	62	(70.5)	

*)動的割付に用いた因子。

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 11.2-1 より引用]

表 2.7.6.3-6 被験者背景 (EESP) (1/2)

投与群		M-P群		M-M群		P-M群		検定 (M-P vs. M-M)
症例数		25		27		44		
項目		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	
性別	男性	18	(72.0)	13	(48.1)	28	(63.6)	p=0.0971 (Fisher)
	女性	7	(28.0)	14	(51.9)	16	(36.4)	
年齢 (歳)	症例数	25		27		44		p=0.3359 (2標本t検定)
	平均値	54.1		56.9		58.8		
	標準偏差	10.7		10.4		9.9		
	最小値	31		29		28		
	中央値	56.0		57.0		60.0		
	最大値	73		72		75		
	<20歳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.4690 (2標本Wilcoxon検定)
	20歳 ≤ <30歳	0	(0.0)	1	(3.7)	1	(2.3)	
	30歳 ≤ <40歳	3	(12.0)	1	(3.7)	1	(2.3)	
	40歳 ≤ <50歳	5	(20.0)	4	(14.8)	7	(15.9)	
	50歳 ≤ <60歳	7	(28.0)	9	(33.3)	11	(25.0)	
60歳 ≤ <70歳	9	(36.0)	9	(33.3)	17	(38.6)		
70歳 ≤	1	(4.0)	3	(11.1)	7	(15.9)	p=0.2957 (Fisher)	
<65歳	22	(88.0)	20	(74.1)	29	(65.9)		
65歳 ≤	3	(12.0)	7	(25.9)	15	(34.1)		
身長 (cm)	症例数	25		27		44		p=0.1348 (2標本t検定)
	平均値	164.8		161.3		163.5		
	標準偏差	7.6		9.1		8.1		
	最小値	151		148		150		
	中央値	165.0		161.0		163.5		
	最大値	180		179		181		
体重 (kg)	症例数	25		27		44		p=0.0319 (2標本t検定)
	平均値	61.8		56.6		59.5		
	標準偏差	8.9		8.1		9.8		
	最小値	42		40		37		
	中央値	62.0		55.0		59.0		
	最大値	77		73		83		
罹病期間 (年)	症例数	25		27		44		p=0.3453 (2標本t検定)
	平均値	1.45		1.29		1.13		
	標準偏差	0.64		0.59		0.50		
	最小値	0.6		0.5		0.3		
	中央値	1.40		1.20		1.05		
	最大値	2.8		2.8		2.3		
	<1年	9	(36.0)	9	(33.3)	19	(43.2)	p=0.6825 (2標本Wilcoxon検定)
	1年 ≤ <2年	10	(40.0)	15	(55.6)	22	(50.0)	
	2年 ≤	6	(24.0)	3	(11.1)	3	(6.8)	
初発症状*	球症状	0	(0.0)	5	(18.5)	8	(18.2)	p=0.0515 (Fisher)
	四肢症状	25	(100.0)	22	(81.5)	36	(81.8)	
ALS診断名	孤発性	25	(100.0)	26	(96.3)	44	(100.0)	p=1.0000 (Fisher)
	家族性	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	

表 2.7.6.3-6 被験者背景 (EESP) (2/2)

投与群		M-P群		M-M群		P-M群		検定 (M-P vs. M-M)
症例数		25		27		44		
項目		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	
EL Escorial改訂 Airlie House診断基準	ALS確定	7	(28.0)	11	(40.7)	9	(20.5)	p=0.5184 (χ^2 検定)
	ALS可能性高し	13	(52.0)	13	(48.1)	21	(47.7)	
	ALS可能性高し検査陽性	5	(20.0)	3	(11.1)	13	(29.5)	
	ALS可能性あり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	
	ALS疑い	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
ALS重症度分類		1度	11 (44.0)	15 (55.6)	22 (50.0)			p=0.5793 (Fisher)
		2度	14 (56.0)	12 (44.4)	22 (50.0)			
		3度						
ALS 診断根拠	上位運動 ニューロン障害	無	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			-
		有	25 (100.0)	27 (100.0)	44 (100.0)			
	下位運動 ニューロン障害	無	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			-
		有	25 (100.0)	27 (100.0)	44 (100.0)			
	針筋電図検査 急性除神経所見	無	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.5)			p=0.4808 (Fisher) (検査未実施除く)
		有	24 (96.0)	27 (100.0)	42 (95.5)			
検査未実施		0		0				
リルゾール併用*)		無	2 (8.0)	3 (11.1)	6 (13.6)			p=1.0000 (Fisher)
		有	23 (92.0)	24 (88.9)	38 (86.4)			
合併症		無	2 (8.0)	4 (14.8)	3 (6.8)			p=0.6695 (Fisher)
		有	23 (92.0)	23 (85.2)	41 (93.2)			
前観察期 ALSFRS-R スコア	仮登録前	例数	25	27	44			p=0.7752 (2標本t検定)
		平均値	44.1	43.9	44.4			
		標準偏差	2.4	2.5	1.9			
		最小値	39	37	41			
		中央値	44.0	44.0	44.5			
		最大値	48	48	48			
	第1クール 投与開始前	例数	25	27	44			p=0.7488 (2標本t検定)
		平均値	42.4	42.2	42.4			
		標準偏差	2.5	2.4	2.3			
		最小値	37	36	37			
		中央値	42.0	42.0	43.0			
		最大値	47	47	47			
	仮登録前から 第1クール 投与開始前までの 変化量*)	-4	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)			p=0.8808 (2標本Wilcoxon検定)
		-3	3 (12.0)	7 (25.9)	9 (20.5)			
		-2	11 (44.0)	5 (18.5)	14 (31.8)			
		-1	11 (44.0)	15 (55.6)	18 (40.9)			p=0.2957 (Fisher)
		-4, -3	3 (12.0)	7 (25.9)	12 (27.3)			
		-2, -1	22 (88.0)	20 (74.1)	32 (72.7)			

*)動的割付に用いた因子.

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 14.1.1-2 より引用]

(3) 有効性

本剤の有効性を検討するため、FAS を主たる解析対象集団として解析を実施した。ただし、副次的に PPS を解析対象集団としても同様の解析を行い、結果の安定性を確認した。更に、EESP を解析対象集団としても同様の解析を行い、検証的試験の追加解析で得られた結果の再現性を確認した。

1) ALSFRS-R

(a) 要約統計量

FAS 及び EESP における ALSFRS-R スコアについて、群ごと、時期ごとの要約統計量、及び「第 7 クール投与開始前」との差の要約統計量を、それぞれ表 2.7.6.3-7 及び表 2.7.6.3-8 に示した。

参考として、「第 7 クール投与開始前」との差について、時期ごとの 2 標本 t 検定による群間比較及び群ごと、時期ごとの paired t-検定を実施した。

表 2.7.6.3-7 ALSFRS-R の要約統計量 (FAS)

時期	投与群	要約統計量						第7クール投与開始前との差の要約統計量						2標本t検定	
		症例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値		paired t-検定
第7クール投与開始前	M-P群	44	36.5	5.5	26	38.0	48								
	M-M群	47	36.0	6.1	19	36.0	45								
第7クール投与終了2週後	M-P群	44	35.2	6.5	18	37.0	48	44	-1.3	2.7	-16	-1.0	2	p=0.0025	p=0.1353
	M-M群	46	35.9	5.7	24	36.0	45	45	-0.6	1.5	-4	0.0	2	p=0.0116	
第8クール投与終了2週後	M-P群	42	34.6	6.6	17	35.5	48	42	-2.0	2.4	-11	-1.5	2	p=0.0000	p=0.3365
	M-M群	45	35.0	6.3	22	35.0	45	44	-1.5	2.1	-7	-1.0	2	p=0.0000	
第9クール投与終了2週後	M-P群	41	34.1	6.6	19	34.0	48	41	-2.7	2.4	-10	-2.0	2	p=0.0000	p=0.3370
	M-M群	44	34.4	6.8	20	35.0	45	44	-2.2	2.4	-8	-1.5	2	p=0.0000	
第10クール投与終了2週後	M-P群	41	33.5	6.9	19	34.0	48	41	-3.3	3.0	-12	-3.0	2	p=0.0000	p=0.4856
	M-M群	44	33.7	7.1	17	34.0	45	43	-2.8	2.7	-9	-2.0	1	p=0.0000	
第11クール投与終了2週後	M-P群	40	32.5	7.2	18	32.5	48	40	-4.2	3.6	-16	-3.0	2	p=0.0000	p=0.2255
	M-M群	44	33.2	7.6	15	33.5	46	43	-3.3	3.1	-10	-2.0	1	p=0.0000	
第12クール投与終了2週後	M-P群	40	31.3	7.7	18	32.0	48	40	-5.5	4.6	-20	-5.0	1	p=0.0000	p=0.2014
	M-M群	44	32.3	8.2	11	33.0	46	43	-4.2	4.0	-15	-3.0	2	p=0.0000	
第12クール投与終了2週後又は中止時*)	M-P群	41	31.5	7.7	18	32.0	48	41	-5.3	4.6	-20	-5.0	1	p=0.0000	p=0.2336
	M-M群	45	32.3	8.1	11	33.0	46	44	-4.2	3.9	-15	-3.0	2	p=0.0000	

*) 第 9 クール完了被験者 (第 1 クール投与開始 249 日後到達被験者) を対象とした LOCF.

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 11.4.1.1-1 より引用]

表 2.7.6.3-8 ALSFRS-R の要約統計量 (EESP)

時期	投与群	要約統計量						第7クール投与開始前との差の要約統計量							2標本t検定
		症例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値	paired t-検定	
第7クール 投与開始前	M-P群	25	39.1	4.7	28	40.0	48								
	M-M群	27	38.8	4.9	27	39.0	45								
第7クール 投与終了2週後	M-P群	25	38.4	5.1	26	39.0	48	25	-0.7	1.4	-3	0.0	2	p=0.0167	p=0.2646
	M-M群	27	38.5	4.7	26	38.0	45	27	-0.3	1.5	-4	0.0	2	p=0.3879	
第8クール 投与終了2週後	M-P群	25	37.4	5.7	25	38.0	48	25	-1.7	2.0	-7	-2.0	2	p=0.0003	p=0.4242
	M-M群	27	37.5	5.5	25	38.0	45	27	-1.3	2.1	-7	0.0	2	p=0.0042	
第9クール 投与終了2週後	M-P群	25	36.6	6.3	23	37.0	48	25	-2.5	2.6	-10	-2.0	2	p=0.0001	p=0.3569
	M-M群	27	36.9	5.9	22	37.0	45	27	-1.9	2.3	-7	-1.0	2	p=0.0002	
第10クール 投与終了2週後	M-P群	25	35.9	6.9	21	37.0	48	25	-3.2	3.4	-12	-2.0	2	p=0.0001	p=0.4705
	M-M群	26	36.3	6.4	22	36.0	45	26	-2.6	2.6	-9	-2.0	1	p=0.0000	
第11クール 投与終了2週後	M-P群	24	34.9	7.5	21	37.0	48	24	-4.2	4.3	-16	-3.0	2	p=0.0001	p=0.1732
	M-M群	26	36.1	6.5	21	36.0	46	26	-2.8	2.8	-9	-2.0	1	p=0.0000	
第12クール 投与終了2週後	M-P群	24	33.8	7.8	20	35.0	48	24	-5.3	4.9	-20	-4.5	1	p=0.0000	p=0.1420
	M-M群	26	35.3	6.7	19	35.5	46	26	-3.5	3.3	-12	-3.0	2	p=0.0000	
第12クール 投与終了2週後 又は中止時*)	M-P群	25	34.0	7.7	20	35.0	48	25	-5.1	4.8	-20	-4.0	1	p=0.0000	p=0.1762
	M-M群	27	35.3	6.6	19	35.0	46	27	-3.5	3.3	-12	-3.0	2	p=0.0000	

*) 第9クール完了被験者(第1クール投与開始249日後到達被験者)を対象としたLOCF.

MP群: 検証 MCI-186群 継続プラセボ群, MM群: 検証 MCI-186群 継続 MCI-186群, PM群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 11.4.1.1-2 より引用]

また, FAS 及び EESP におけるすべての群の第13クール以降も含めた群ごと, 時期ごとの要約統計量及び「第7クール投与開始前」との差の要約統計量を, それぞれ表 2.7.6.3-9 及び表 2.7.6.3-10 に示した.

表 2.7.6.3-9 ALSFRS-R の要約統計量（全投与群・全クール）（FAS）

時期	投与群	要約統計量						第7クール投与開始前との差の要約統計量					
		症例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値
第7クール 投与開始前	M-P群	44	36.5	5.5	26	38.0	48						
	M-M群	47	36.0	6.1	19	36.0	45						
	P-M群	87	35.8	7.0	14	37.0	47						
第7クール 投与終了2週後	M-P群	44	35.2	6.5	18	37.0	48	44	-1.3	2.7	-16	-1.0	2
	M-M群	46	35.9	5.7	24	36.0	45	45	-0.6	1.5	-4	0.0	2
	P-M群	88	34.4	7.7	10	35.0	47	87	-1.4	2.0	-12	-1.0	1
第8クール 投与終了2週後	M-P群	42	34.6	6.6	17	35.5	48	42	-2.0	2.4	-11	-1.5	2
	M-M群	45	35.0	6.3	22	35.0	45	44	-1.5	2.1	-7	-1.0	2
	P-M群	80	34.2	7.6	14	35.0	47	80	-2.2	2.5	-10	-1.5	1
第9クール 投与終了2週後	M-P群	41	34.1	6.6	19	34.0	48	41	-2.7	2.4	-10	-2.0	2
	M-M群	44	34.4	6.8	20	35.0	45	44	-2.2	2.4	-8	-1.5	2
	P-M群	80	33.7	7.6	14	34.0	47	79	-3.1	3.1	-13	-2.0	1
第10クール 投与終了2週後	M-P群	41	33.5	6.9	19	34.0	48	41	-3.3	3.0	-12	-3.0	2
	M-M群	44	33.7	7.1	17	34.0	45	43	-2.8	2.7	-9	-2.0	1
	P-M群	79	32.4	8.4	5	33.0	47	78	-4.2	3.9	-15	-3.0	0
第11クール 投与終了2週後	M-P群	40	32.5	7.2	18	32.5	48	40	-4.2	3.6	-16	-3.0	2
	M-M群	44	33.2	7.6	15	33.5	46	43	-3.3	3.1	-10	-2.0	1
	P-M群	74	32.5	8.5	3	33.0	46	73	-4.4	3.8	-17	-4.0	0
第12クール 投与終了2週後	M-P群	40	31.3	7.7	18	32.0	48	40	-5.5	4.6	-20	-5.0	1
	M-M群	44	32.3	8.2	11	33.0	46	43	-4.2	4.0	-15	-3.0	2
	P-M群	75	31.3	9.1	4	32.0	47	74	-5.4	4.5	-22	-4.0	0
第13クール 投与終了2週後	M-P群	38	31.5	7.5	18	32.0	48	38	-5.7	4.6	-20	-5.0	1
	M-M群	41	32.2	8.0	10	33.0	47	40	-4.8	4.3	-17	-4.0	2
	P-M群	72	30.8	9.1	4	31.5	46	71	-6.1	4.7	-19	-6.0	1
第14クール 投与終了2週後	M-P群	36	30.6	8.0	15	30.5	48	36	-6.8	5.4	-21	-6.0	1
	M-M群	37	31.7	8.5	9	33.0	46	37	-5.5	5.0	-19	-4.0	1
	P-M群	73	30.1	9.0	4	30.0	46	72	-6.8	4.9	-21	-6.0	1
第15クール 投与終了2週後	M-P群	36	29.9	8.3	13	29.5	48	36	-7.5	6.1	-22	-7.0	1
	M-M群	34	31.3	8.5	8	33.0	46	33	-6.0	5.0	-19	-5.0	1
	P-M群	69	29.1	9.4	4	29.0	46	68	-7.8	5.3	-22	-8.0	1

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証の試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 11.4.1.1-II より引用]

表 2.7.6.3-10 ALSFRS-R の要約統計量（全投与群・全クール）（EESP）

時期	投与群	要約統計量						第7クール投与開始前との差の要約統計量					
		症例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値
第7クール投与開始前	M-P群	25	39.1	4.7	28	40.0	48						
	M-M群	27	38.8	4.9	27	39.0	45						
	P-M群	43	36.7	8.3	14	39.0	47						
第7クール投与終了2週後	M-P群	25	38.4	5.1	26	39.0	48	25	-0.7	1.4	-3	0.0	2
	M-M群	27	38.5	4.7	26	38.0	45	27	-0.3	1.5	-4	0.0	2
	P-M群	44	35.5	8.7	10	37.5	47	43	-1.2	1.2	-4	-1.0	0
第8クール投与終了2週後	M-P群	25	37.4	5.7	25	38.0	48	25	-1.7	2.0	-7	-2.0	2
	M-M群	27	37.5	5.5	25	38.0	45	27	-1.3	2.1	-7	0.0	2
	P-M群	40	35.8	7.5	15	36.5	47	40	-1.9	1.8	-5	-2.0	0
第9クール投与終了2週後	M-P群	25	36.6	6.3	23	37.0	48	25	-2.5	2.6	-10	-2.0	2
	M-M群	27	36.9	5.9	22	37.0	45	27	-1.9	2.3	-7	-1.0	2
	P-M群	41	35.3	7.9	14	36.0	47	40	-2.5	2.5	-10	-2.0	1
第10クール投与終了2週後	M-P群	25	35.9	6.9	21	37.0	48	25	-3.2	3.4	-12	-2.0	2
	M-M群	26	36.3	6.4	22	36.0	45	26	-2.6	2.6	-9	-2.0	1
	P-M群	40	34.4	8.2	14	35.5	47	39	-3.7	3.1	-12	-3.0	0
第11クール投与終了2週後	M-P群	24	34.9	7.5	21	37.0	48	24	-4.2	4.3	-16	-3.0	2
	M-M群	26	36.1	6.5	21	36.0	46	26	-2.8	2.8	-9	-2.0	1
	P-M群	38	34.4	8.5	12	36.5	46	37	-4.1	3.5	-14	-4.0	0
第12クール投与終了2週後	M-P群	24	33.8	7.8	20	35.0	48	24	-5.3	4.9	-20	-4.5	1
	M-M群	26	35.3	6.7	19	35.5	46	26	-3.5	3.3	-12	-3.0	2
	P-M群	40	32.6	10.0	7	33.5	47	39	-5.6	5.0	-22	-5.0	0
第13クール投与終了2週後	M-P群	23	34.0	7.6	18	35.0	48	23	-5.6	4.8	-16	-4.0	1
	M-M群	25	34.4	7.4	18	34.0	47	25	-4.4	4.1	-17	-4.0	2
	P-M群	37	32.3	10.0	8	34.0	46	36	-6.0	4.9	-19	-6.0	1
第14クール投与終了2週後	M-P群	22	33.3	8.2	15	34.5	48	22	-6.8	5.9	-19	-5.5	1
	M-M群	25	33.6	7.5	16	33.0	46	25	-5.2	4.6	-19	-5.0	1
	P-M群	37	31.9	9.5	8	33.0	46	36	-6.7	5.0	-21	-6.0	1
第15クール投与終了2週後	M-P群	23	32.0	9.1	13	33.0	48	23	-7.6	6.7	-21	-6.0	1
	M-M群	23	32.6	7.7	16	33.0	46	23	-6.0	4.9	-19	-7.0	1
	P-M群	36	30.4	10.4	8	30.5	46	35	-7.8	5.8	-22	-8.0	1

MP 群：検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群：検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群：検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証：検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続：継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 14.2.1-24 より引用]

(b) ALSFRS-R の第7クール投与開始前と第12クール投与終了2週後 (LOCF) の差 (FAS)

「第7クール投与開始前」と「第12クール投与終了2週間後又は中止時 (LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、FASにおける群間比較を行った結果を表 2.7.6.3-11、EESPにおける結果を表 2.7.6.3-12 に示した。

FASにおける各投与群の LS Mean±S.E.は MP 群：-5.58±0.74, MM 群：-4.42±0.69, 投与群間差の LS Mean±S.E.とその95%信頼区間は 1.16±0.93 (-0.70~3.01) であった。EESPにおける各投与群の LS Mean±S.E.は MP 群：-5.86±0.98, MM 群：-4.01±0.86, 投与群間差の LS Mean±S.E.とその95%信頼区間は 1.85±1.14 (-0.45~4.15) であった。

以上より、本剤の有効性が期待できる部分集団である EESP における投与群間差 (LSMean : 1.85) は、検証的試験 (MCI186-16 試験) の追加解析で得られた投与群間差 (LSMean : 2.20) に類似しており、検証的試験 (MCI186-16 試験) の追加解析で得られた結果の再現性が確認された。

また、non-EESP における各投与群の L_SMean±S.E.は MP 群 (16 名) : -5.66±1.17, MM 群 (18 名) : -5.20±1.17, 投与群間差の L_SMean±S.E.とその 95%信頼区間は 0.46±1.61 (-2.83~3.74) であった。

表 2.7.6.3-11 ALSFRS-R の第 7 クール投与開始前と第 12 クール投与終了 2 週後 (LOCF) の差 (FAS)

投与群	調整済み平均値	調整済み平均値の投与群間差		
	L _S Mean±S.E.	L _S Mean±S.E. (95%信頼区間)	t値	p値
M-P群	-5.58 ±0.74	1.16 ±0.93 (-0.70 , 3.01)	t=1.24	p=0.2176
M-M群	-4.42 ±0.69			

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

被験者数: MP 群 41 名, MM 群 44 名.

第 9 クール完了被験者 (第 1 クール投与開始 249 日後到達被験者) を LOCF の対象とした.

[5351-3 表 11.4.1.1-3 より引用 (一部改変)]

表 2.7.6.3-12 ALSFRS-R の第 7 クール投与開始前と第 12 クール投与終了 2 週後 (LOCF) の差 (EESP)

投与群	調整済み平均値	調整済み平均値の投与群間差		
	L _S Mean±S.E.	L _S Mean±S.E. (95%信頼区間)	t値	p値
M-P群	-5.86 ±0.98	1.85 ±1.14 (-0.45 , 4.15)	t=1.62	p=0.1127
M-M群	-4.01 ±0.86			

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

被験者数: MP 群 25 名, MM 群 27 名.

第 9 クール完了被験者 (第 1 クール投与開始 249 日後到達被験者) を LOCF の対象とした.

[5351-3 表 11.4.1.1-4 より引用 (一部改変)]

(c) ALSFRS-R についての反復測定分散分析 (FAS)

FAS における各時期 (第 7~12 クール) のスコアについて、投与群、時期、投与群と時期の交互作用効果を要因とし、「第 7 クール投与開始前」、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした反復測定分散分析を実施し、群間比較を行った結果 (FAS) を表 2.7.6.3-13 に示した。

共分散行列の構造は複合対称 (Compound Symmetry) とした。FAS における投与群×時期の交互作用は認められず ($p=0.4517$)、各投与群の $LSMean \pm S.E.$ は、MP 群: 32.97 ± 0.44 、MM 群: 33.98 ± 0.43 であり、投与群間差の $LSMean \pm S.E.$ とその 95%信頼区間は、 1.01 ± 0.57 ($-0.12 \sim 2.14$) であった。

表 2.7.6.3-13 ALSFRS-R についての反復測定分散分析 (FAS)

投与群	調整済み平均値	調整済み平均値の投与群間差		
	$LSMean \pm S.E.$	$LSMean \pm S.E.$ (95%信頼区間)	t値	p値
M-P群	32.97 ± 0.44	1.01 ± 0.57 ($-0.12, 2.14$)	t=1.78	p=0.0788
M-M群	33.98 ± 0.43			

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 11.4.1.1-5 より引用 (一部改変)]

FAS における第 12 クール投与終了 2 週後の各投与群の $LSMean \pm S.E.$ は、MP 群: 30.59 ± 0.50 、MM 群: 32.18 ± 0.48 であり、投与群間差の $LSMean \pm S.E.$ とその 95%信頼区間は、 1.59 ± 0.66 ($0.29 \sim 2.88$) であった。

2) 死亡又は一定の病勢進展までの期間

FAS において第 12 クール観察終了日までに生じたものを対象とし、「死亡、独立歩行不能、上肢機能の廃絶、気管切開、レスピレータ装着、経管栄養補給」について、群ごとの発現件数 (FAS) を表 2.7.6.3-14 に示した。

死亡は、MP 群 1 件、MM 群 1 件、PM 群 1 件であった。また、最も多かったイベントは、「独立歩行不能」であり、MP 群 8 件、MM 群 11 件、PM 群 20 件であった。

表 2.7.6.3-14 死亡又は一定の病勢進展についてのイベント数（第 12 クールまで）（FAS）

イベント名*)	M-P群	M-M群	P-M群	合計
死亡	1	1	1	3
独立歩行不能	8	11	20	39
上肢機能の廃絶	3	5	7	15
気管切開	0	0	2	2
レスピレータ装着	0	1	2	3
経管栄養補給	1	1	8	10

*)第 12 クールまでに生じたイベント。

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

被験者数: MP 群 44 名, MM 群 48 名, PM 群 88 名.

[5351-3 表 11.4.1.2-1 より引用]

また, FAS において第 15 クール観察終了日までに生じたものを対象とし, 「死亡, 独立歩行不能, 上肢機能の廃絶, 気管切開, レスピレータ装着, 経管栄養補給」について, 群ごとの発現件数 (FAS) を表 2.7.6.3-15 に示した.

死亡は, MP 群 1 件, MM 群 4 件, PM 群 1 件であった. また, 最も多かったイベントは, 「独立歩行不能」であり, MP 群 12 件, MM 群 13 件, PM 群 29 件であった.

表 2.7.6.3-15 死亡又は一定の病勢進展についてのイベント数（全クール）（FAS）

イベント名*)	M-P群	M-M群	P-M群	合計
死亡	1	4	1	6
独立歩行不能	12	13	29	54
上肢機能の廃絶	5	6	11	22
気管切開	0	6	6	12
レスピレータ装着	0	4	5	9
経管栄養補給	4	4	10	18

*)第 15 クールまでに生じたイベント。

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

被験者数: MP 群 44 名, MM 群 48 名, PM 群 88 名.

[5351-3 表 11.4.1.2-3 より引用]

3) %FVC

FAS における「第 7 クール投与開始前」と「第 12 クール投与終了 2 週間後又は中止時 (LOCF)」の差について, 「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し, 群間比較を行った結果, 各投与群の LSMean±S.E.は, MP 群 (41 名): -10.15±2.44%, MM 群 (44 名): -13.33±2.29%であり, 投与群間差の LSMean±S.E.とその 95%信頼区間は, -3.17±3.09% (-9.32

～2.97%)であった。

4) Modified Norris Scale スコア

Modified Norris Scale スコアは、Limb Norris Scale, Norris Bulbar Scale 及び Modified Norris Scale (合計) で検討した。それぞれについて、「第7クール投与開始前」と「第12クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った。

(a) Limb Norris Scale

FASにおける各投与群のLSMean±S.E.は、MP群(41名): -10.90±1.34, MM群(42名): -7.37±1.27 であり、投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は、3.53±1.72 (0.11～6.94) であった。

(b) Norris Bulbar Scale

FASにおける各投与群のLSMean±S.E.は、MP群(41名): -3.13±0.71, MM群(42名): -3.47±0.68 であり、投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は、-0.34±0.91 (-2.15～1.47) であった。

(c) Modified Norris Scale (合計)

FASにおける各投与群のLSMean±S.E.は、MP群(41名): -14.02±1.76, MM群(42名): -10.84±1.68 であり、投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は、3.19±2.26 (-1.32～7.69) であった。

5) ALSAQ40 スコア

FASにおける「第7クール投与開始前」と「第12クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った結果、各投与群のLSMean±S.E.は、MP群(41名): 18.99±3.03, MM群(42名): 13.54±2.89 であり、投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は、-5.45±3.89 (-13.19～2.29) であった。

6) 握力

FASにおける「第7クール投与開始前」と「第12クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った結果、各投与群のLSMean±S.E.は、MP群(41名): -3.47±0.45 kg, MM群(44名): -3.10±0.43 kg であり、投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は、0.38±0.58 kg (-0.77～1.52 kg) であった。

7) ピンチ力

FASにおける「第7クール投与開始前」と「第12クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った結果、各投与群のLSMean±S.E.は、MP群(41名)：-0.71±0.13 kg, MM群(44名)：-0.69±0.12 kgであり、投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は、0.01±0.16 kg (-0.31～0.33 kg)であった。

8) ALS 重症度分類

FASにおけるALS重症度分類について、群ごとに「第7クール投与開始前」から「第12クール投与終了2週間後又は中止時」、「第15クール投与終了2週間後又は中止時」への推移のシフトテーブル(FAS)を表 2.7.6.3-16 に示した。

統計的な評価は行わなかった。

表 2.7.6.3-16 ALS 重症度分類の推移 (FAS)

投与群	第7クール 投与開始前	第12クール投与終了2週間又は中止時							第15クール投与終了2週間又は中止時						
		1	2	3	4	5	欠測	合計	1	2	3	4	5	欠測	合計
M-P群	1	4	1	0	2	0	0	7	4	1	0	2	0	0	7
	2	0	11	8	1	2	1	23	0	7	10	2	3	1	23
	3	0	0	9	1	0	1	11	0	0	8	1	1	1	11
	4	0	0	1	2	0	0	3	0	0	1	1	0	1	3
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	欠測	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	4	12	18	6	2	2	44	4	8	19	6	4	3	44
M-M群	1	2	4	0	0	0	0	6	2	3	1	0	0	0	6
	2	0	12	7	6	0	1	26	0	7	5	7	2	5	26
	3	0	0	7	4	0	1	12	0	0	7	1	2	2	12
	4	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	2	0	2
	5	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1
	欠測	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
	合計	2	17	14	11	2	2	48	2	10	14	8	7	7	48
P-M群	1	2	6	1	0	0	0	9	1	6	1	1	0	0	9
	2	0	26	18	2	1	1	48	0	15	16	12	3	2	48
	3	0	0	10	5	3	0	18	0	0	10	5	3	0	18
	4	0	0	0	1	8	2	11	0	0	0	0	8	3	11
	5	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1
	欠測	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
	合計	2	33	29	8	13	3	88	1	22	27	18	15	5	88

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 11.4.1.3.7-1 より引用]

(4) 安全性

1) 有害事象及び副作用

MedDRA/J の SOC 別 PT 別の有害事象を表 2.7.6.3-17 に示した。

有害事象は MP 群 97.8% (44/45 名) 155 件, MM 群 91.7% (44/48 名) 193 件, PM 群 92.0% (81/88 名) 406 件であった。

10 件以上認められた有害事象 (SOC) は MP 群で SOC:「感染症および寄生虫症」33 件,「胃腸障害」29 件,「傷害、中毒および処置合併症」17 件,「筋骨格系および結合組織障害」16 件,「皮膚および皮下組織障害」12 件,「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」11 件,「全身障害および投与局所様態」10 件の順に, MM 群では SOC:「胃腸障害」36 件,「感染症および寄生虫症」33 件,「全身障害および投与局所様態」25 件,「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」21 件,「皮膚および皮下組織障害」20 件,「傷害、中毒および処置合併症」13 件,「筋骨格系および結合組織障害」11 件の順に, PM 群では, SOC:「胃腸障害」85 件,「感染症および寄生虫症」70 件,「全身障害および投与局所様態」42 件,「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」35 件,「傷害、中毒および処置合併症」34 件,「皮膚および皮下組織障害」33 件,「筋骨格系および結合組織障害」30 件,「精神障害」14 件,「眼障害」13 件,「臨床検査」13 件,「神経系障害」12 件の順に多かった。また, MP 群, MM 群, PM 群のうち, いずれかの投与群で 10%以上見られた有害事象 (PT) は, MM 群で件数の多い順に, 鼻咽頭炎が MP 群 26.7% (12/45 名) 14 件, MM 群 20.8% (10/48 名) 18 件, PM 群 31.8% (28/88 名) 45 件, 歩行障害が MP 群 20.0% (9/45 名) 9 件, MM 群 29.2% (14/48 名) 14 件, PM 群 36.4% (32/88 名) 32 件, 便秘が MP 群 17.8% (8/45 名) 8 件, MM 群 20.8% (10/48 名) 10 件, PM 群 22.7% (20/88 名) 20 件, 嚥下障害が MP 群 15.6% (7/45 名) 7 件, MM 群 18.8% (9/48 名) 9 件, PM 群 25.0% (22/88 名) 22 件, 筋骨格障害が MP 群 11.1% (5/45 名) 5 件, MM 群 12.5% (6/48 名) 6 件, PM 群 13.6% (12/88 名) 12 件, 呼吸不全が MP 群 4.4% (2/45 名) 2 件, MM 群 12.5% (6/48 名) 6 件, PM 群 6.8% (6/88 名) 6 件, 不眠症が MP 群 6.7% (3/45 名) 3 件, MM 群 10.4% (5/48 名) 5 件, PM 群 8.0% (7/88 名) 7 件, 挫傷が MP 群 15.6% (7/45 名) 8 件, MM 群 6.3% (3/48 名) 4 件, PM 群 9.1% (8/88 名) 10 件であった。

本試験では, 臨床検査値異常変動のうち, 臨床的意義を有すると担当医師が判断したものについては有害事象として取り上げた。

表 2.7.6.3-17 器官別大分類別基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（1/4）

投与群	M-P群		M-M群		P-M群	
症例数	n=45		n=48		n=88	
MedDRA ver.11.1	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
計	44 (97.8)	155	44 (91.7)	193	81 (92.0)	406
胃腸障害	19 (42.2)	29	23 (47.9)	36	48 (54.5)	85
悪心			1 (2.1)	1		
胃炎	1 (2.2)	1	2 (4.2)	2	2 (2.3)	2
胃潰瘍	2 (4.4)	2			1 (1.1)	1
胃不快感	2 (4.4)	2	2 (4.2)	2	1 (1.1)	1
下腹部痛			1 (2.1)	1		
下痢	1 (2.2)	1	3 (6.3)	3	6 (6.8)	6
逆流性食道炎					2 (2.3)	2
結腸ポリープ					1 (1.1)	1
口唇炎	1 (2.2)	1			1 (1.1)	1
口唇乾燥	1 (2.2)	1				
口唇腫脹			1 (2.1)	1		
口内炎			1 (2.1)	1	4 (4.5)	4
口内乾燥	1 (2.2)	1				
歯の脱落					1 (1.1)	1
歯周炎					3 (3.4)	3
歯周病			1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
歯痛	1 (2.2)	1			2 (2.3)	2
歯肉炎			1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
痔核					2 (2.3)	2
消化管運動障害					1 (1.1)	1
上腹部痛	2 (4.4)	2	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
舌潰瘍			1 (2.1)	1		
弛緩歯	1 (2.2)	1			1 (1.1)	1
腸炎	1 (2.2)	1			1 (1.1)	1
不正咬合			1 (2.1)	1		
腹痛					2 (2.3)	2
腹部膨満					1 (1.1)	1
腹膜炎					1 (1.1)	1
便秘	8 (17.8)	8	10 (20.8)	10	20 (22.7)	20
裂肛					1 (1.1)	1
嚥下障害	7 (15.6)	7	9 (18.8)	9	22 (25.0)	22
肛門周囲痛					1 (1.1)	1
齲歯			1 (2.1)	1	4 (4.5)	4
感染症および寄生虫症	20 (44.4)	33	21 (43.8)	33	43 (48.9)	70
ウイルス性腸炎			1 (2.1)	1		
カテーテル留置部位感染			1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
胃腸炎	2 (4.4)	2			1 (1.1)	1
咽頭炎	1 (2.2)	1			2 (2.3)	2
外陰部炎					1 (1.1)	1
感染性腸炎	1 (2.2)	1				
感染性皮膚炎					1 (1.1)	1
感染性表皮嚢胞	1 (2.2)	1				
気管支炎	3 (6.7)	3	1 (2.1)	1	3 (3.4)	3
気管支肺炎			1 (2.1)	1		
気道感染					1 (1.1)	1
憩室炎	1 (2.2)	1				
股部白癬			1 (2.1)	1		
口腔ヘルペス			1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
歯根膜感染			1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
足部白癬	3 (6.7)	3	3 (6.3)	3	4 (4.5)	4
帯状疱疹					1 (1.1)	1
中耳炎			1 (2.1)	1		
尿路感染	1 (2.2)	1			2 (2.3)	2
肺炎	1 (2.2)	1	2 (4.2)	2	2 (2.3)	2
白癬感染	1 (2.2)	1				
鼻咽頭炎	12 (26.7)	14	10 (20.8)	18	28 (31.8)	45
鼻炎	1 (2.2)	1			2 (2.3)	2
副鼻腔炎					1 (1.1)	1
副鼻腔気管支炎	1 (2.2)	1				
毛包炎	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1		
膀胱炎	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1		

表 2.7.6.3-17 器官別大分類別基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（2/4）

投与群	M-P群		M-M群		P-M群	
症例数	n=45		n=48		n=88	
MedDRA ver.11.1	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
計	44 (97.8)	155	44 (91.7)	193	81 (92.0)	406
肝胆道系障害			3 (6.3)	3	3 (3.4)	3
肝機能異常			2 (4.2)	2		
肝障害			1 (2.1)	1	3 (3.4)	3
眼障害	4 (8.9)	5	3 (6.3)	5	10 (11.4)	13
アレルギー性結膜炎	2 (4.4)	2	1 (2.1)	1		
角膜炎					1 (1.1)	1
乾性角結膜炎					1 (1.1)	1
眼そう痒症					1 (1.1)	2
眼乾燥	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
眼脂					2 (2.3)	2
眼充血	1 (2.2)	1			1 (1.1)	1
結膜炎					3 (3.4)	3
正常眼圧緑内障					1 (1.1)	1
白内障	1 (2.2)	1	2 (4.2)	2		
網膜静脈閉塞					1 (1.1)	1
網膜剥離			1 (2.1)	1		
筋骨格系および結合組織障害	16 (35.6)	16	10 (20.8)	11	25 (28.4)	30
顎関節症候群	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
顎痛			1 (2.1)	1		
関節周囲炎	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1		
関節痛	3 (6.7)	3			2 (2.3)	2
筋骨格障害	5 (11.1)	5	6 (12.5)	6	12 (13.6)	12
筋骨格痛			1 (2.1)	1		
筋力低下	3 (6.7)	3	1 (2.1)	1	5 (5.7)	5
頸部痛					2 (2.3)	2
四肢痛					2 (2.3)	3
側腹部痛					1 (1.1)	1
単関節炎	1 (2.2)	1				
背部痛	2 (4.4)	2			3 (3.4)	3
変形性脊椎炎					1 (1.1)	1
血液およびリンパ系障害			1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
貧血			1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
血管障害			2 (4.2)	2	1 (1.1)	1
血管障害					1 (1.1)	1
高血圧			2 (4.2)	2		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (20.0)	11	17 (35.4)	21	28 (31.8)	35
アレルギー性鼻炎	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
咳嗽					5 (5.7)	5
呼吸困難	3 (6.7)	3	3 (6.3)	3	4 (4.5)	4
呼吸障害	1 (2.2)	1	3 (6.3)	3	3 (3.4)	3
呼吸停止					1 (1.1)	1
呼吸不全	2 (4.4)	2	6 (12.5)	6	6 (6.8)	6
誤嚥			1 (2.1)	1		
口腔咽頭痛					1 (1.1)	1
高炭酸ガス血症					1 (1.1)	1
上気道の炎症	1 (2.2)	1	3 (6.3)	4	4 (4.5)	5
鼻出血			1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
鼻中隔彎曲			1 (2.1)	1		
鼻閉	1 (2.2)	1			2 (2.3)	2
嚥下性肺炎	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	3 (3.4)	3
痰貯留	1 (2.2)	1			1 (1.1)	1
耳および迷路障害	2 (4.4)	2	2 (4.2)	2	3 (3.4)	3
回転性めまい	2 (4.4)	2			2 (2.3)	2
感音性難聴					1 (1.1)	1
耳不快感			1 (2.1)	1		
耳鳴			1 (2.1)	1		

表 2.7.6.3-17 器官別大分類別基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（3/4）

投与群	M-P群		M-M群		P-M群	
症例数	n=45		n=48		n=88	
MedDRA ver.11.1	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
計	44 (97.8)	155	44 (91.7)	193	81 (92.0)	406
傷害、中毒および処置合併症	13 (28.9)	17	9 (18.8)	13	21 (23.9)	34
圧迫骨折					1 (1.1)	1
胃手術後症候群			1 (2.1)	1		
医療機器破損					1 (1.1)	1
開放創	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
関節脱臼			1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
関節捻挫			1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
顔面骨骨折	1 (2.2)	1				
頸部損傷					1 (1.1)	1
挫傷	7 (15.6)	8	3 (6.3)	4	8 (9.1)	10
擦過傷	1 (2.2)	1	1 (2.1)	3	2 (2.3)	2
歯牙破折	1 (2.2)	1				
上肢骨折					1 (1.1)	1
上腕骨骨折	1 (2.2)	1				
脊椎圧迫骨折					1 (1.1)	1
節足動物刺傷					1 (1.1)	1
創合併症					1 (1.1)	1
足骨折	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
凍瘡					1 (1.1)	1
頭部損傷					2 (2.3)	2
熱傷					1 (1.1)	1
背部損傷			1 (2.1)	1		
剥離骨折	1 (2.2)	1				
皮膚裂傷	1 (2.2)	1			4 (4.5)	5
尾骨骨折	1 (2.2)	1				
心臓障害					2 (2.3)	2
心停止					1 (1.1)	1
動悸					1 (1.1)	1
神経系障害	7 (15.6)	8	5 (10.4)	5	11 (12.5)	12
一過性脳虚血発作					1 (1.1)	1
緊張性頭痛			1 (2.1)	1		
傾眠	1 (2.2)	1				
構音障害	1 (2.2)	1			6 (6.8)	6
構語障害	1 (2.2)	1				
坐骨神経痛	1 (2.2)	1				
頭痛	2 (4.4)	2	1 (2.1)	1	4 (4.5)	4
浮動性めまい	1 (2.2)	1	2 (4.2)	2		
味覚異常	1 (2.2)	1				
肋間神経痛					1 (1.1)	1
嗅覚減退			1 (2.1)	1		
腎および尿路障害	2 (4.4)	2	4 (8.3)	4	4 (4.5)	5
緊張性膀胱	1 (2.2)	1				
尿閉			1 (2.1)	1		
排尿困難					2 (2.3)	3
頻尿	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
夜間頻尿			2 (4.2)	2		
生殖系および乳房障害	1 (2.2)	1			3 (3.4)	3
陰部そう痒症					1 (1.1)	1
精巣上体炎					1 (1.1)	1
乳房嚢胞					1 (1.1)	1
良性前立腺肥大症	1 (2.2)	1				
精神障害	5 (11.1)	5	6 (12.5)	6	13 (14.8)	14
うつ病	2 (4.4)	2			3 (3.4)	3
自殺企図					1 (1.1)	1
摂食障害					1 (1.1)	1
不安					2 (2.3)	2
不安障害			1 (2.1)	1		
不眠症	3 (6.7)	3	5 (10.4)	5	7 (8.0)	7

表 2.7.6.3-17 器官別大分類別基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（4/4）

投与群 症例数 MedDRA ver.11.1	M-P群 n=45		M-M群 n=48		P-M群 n=88	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
計	44 (97.8)	155	44 (91.7)	193	81 (92.0)	406
全身障害および投与局所様態	10 (22.2)	10	20 (41.7)	25	36 (40.9)	42
カテーテル留置部位紅斑			2 (4.2)	2		
異常感			1 (2.1)	1		
胸痛			1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
胸部不快感			1 (2.1)	1		
口渇			1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
硬結					1 (1.1)	1
治癒不良			1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
注入部位腫脹					1 (1.1)	1
発熱	1 (2.2)	1	3 (6.3)	3	2 (2.3)	2
歩行障害	9 (20.0)	9	14 (29.2)	14	32 (36.4)	32
歩行不能			1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
末梢性浮腫					1 (1.1)	1
代謝および栄養障害	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	4 (4.5)	4
栄養障害					1 (1.1)	1
高トリグリセリド血症					1 (1.1)	1
高脂血症	1 (2.2)	1			1 (1.1)	1
耐糖能障害			1 (2.1)	1		
糖尿病					1 (1.1)	1
皮膚および皮下組織障害	10 (22.2)	12	14 (29.2)	20	28 (31.8)	33
そう痒症	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	8 (9.1)	8
そう痒性皮疹			1 (2.1)	1		
過角化					1 (1.1)	1
過剰肉芽組織			1 (2.1)	1	4 (4.5)	4
乾皮症					1 (1.1)	1
紅斑	3 (6.7)	3	2 (4.2)	3	2 (2.3)	2
紫斑			1 (2.1)	1		
脂漏性皮膚炎			1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
湿疹	3 (6.7)	3	3 (6.3)	4	3 (3.4)	3
水疱	1 (2.2)	1				
接触性皮膚炎			2 (4.2)	2	2 (2.3)	2
爪の障害					1 (1.1)	1
発疹	1 (2.2)	1	1 (2.1)	2	4 (4.5)	4
皮膚びらん					1 (1.1)	1
皮膚炎	2 (4.4)	2	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
皮膚囊腫					1 (1.1)	1
皮膚剥脱			1 (2.1)	1		
薬疹			1 (2.1)	1		
嵌入爪					1 (1.1)	1
褥瘡性潰瘍	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
免疫系障害					2 (2.3)	2
季節性アレルギー					2 (2.3)	2
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (2.2)	1	2 (4.2)	2	1 (1.1)	1
化膿性肉芽腫			1 (2.1)	1		
前立腺癌	1 (2.2)	1				
皮膚乳頭腫					1 (1.1)	1
膀胱癌			1 (2.1)	1		
臨床検査	2 (4.4)	2	3 (6.3)	3	11 (12.5)	13
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1 (1.1)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1			1 (1.1)	1
血圧低下			1 (2.1)	1		
血中カリウム増加			1 (2.1)	1		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加					2 (2.3)	2
血中コレステロール増加					1 (1.1)	1
血中トリグリセリド増加					1 (1.1)	1
尿中ブドウ糖陽性			1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
尿中血陽性					3 (3.4)	3
白血球数減少					1 (1.1)	1
白血球数増加	1 (2.2)	1			1 (1.1)	1

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 12.2.2-1 より引用]

SOC 別 PT 別の副作用を表 2.7.6.3-18 に示した.

副作用は, MP 群 4.4% (2/45 名) 2 件, MM 群 10.4% (5/48 名) 6 件, PM 群 10.2% (9/88

名) 10 件に認められた。

MP 群, MM 群, PM 群のうち, いずれかの投与群で 3%以上見られた副作用は, 高血圧が MM 群のみで 4.2% (2/48 名) 2 件, 肝障害が PM 群のみで 3.4% (3/88 名) 3 件であった。

表 2.7.6.3-18 器官別大分類別基本語別副作用 (安全性解析対象集団)

投与群	M-P群		M-M群		P-M群	
症例数	n=45		n=48		n=88	
MedDRA ver.11.1	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数
計	2 (4.4)	2	5 (10.4)	6	9 (10.2)	10
胃腸障害					1 (1.1)	1
下痢					1 (1.1)	1
肝胆道系障害					3 (3.4)	3
肝障害					3 (3.4)	3
血液およびリンパ系障害					1 (1.1)	1
貧血					1 (1.1)	1
血管障害			2 (4.2)	2		
高血圧			2 (4.2)	2		
耳および迷路障害			1 (2.1)	1		
耳鳴			1 (2.1)	1		
皮膚および皮下組織障害	1 (2.2)	1	2 (4.2)	3	2 (2.3)	2
そう痒性皮疹			1 (2.1)	1		
発疹	1 (2.2)	1	1 (2.1)	2	2 (2.3)	2
臨床検査	1 (2.2)	1			3 (3.4)	3
γ-グロブリントランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1				
尿中ブドウ糖陽性					1 (1.1)	1
尿中血陽性					1 (1.1)	1
白血球数減少					1 (1.1)	1

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

有害事象のうち, 治験薬との因果関係が『関連あるかもしれない』又は『関連あり』と判定されたものを副作用として取り扱った。

[5351-3 表 12.2.2-2 より引用]

2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象を含めた SOC 別 PT 別の重篤な有害事象を表 2.7.6.3-19 に示した。

死亡に至った有害事象は, MP 群で呼吸不全 2 名 [症例報告書記載名: 「ALS の悪化 (呼吸不全)」], MM 群で呼吸不全 3 名 [症例報告書記載名: 「ALS の悪化 (呼吸不全)」], 肺炎 1 名 [症例報告書記載名: 「肺炎」], 気管支肺炎 1 名 [症例報告書記載名: 「気管支肺炎」], PM 群で心停止 1 名 [症例報告書記載名: 「心停止」] が認められた。PM 群で認められた心停止は, 担当医師により, 「剖検にて気管支炎の所見があり, 他に死因を特定できる所見はなかったため, 蘇生の影響もあり証明は困難であるが痰による気道閉塞をきたした可能性が考えやすい。但し剖検医の意見としては考えにくいとのコメントもあり断定できない」とされたため, 「多分関連なし」と判定された。それ以外の事象は対象疾患に起因するもので, 担当医師は治験薬

との因果関係を「関連なし」又は「多分関連なし」と判定した。なお、MM 群の1名は呼吸不全、肺炎を併発したため、両方の事象が死亡の原因であると判断された。

重篤な有害事象はMP 群 28.9% (13/45 名) 24 件、MM 群 52.1% (25/48 名) 38 件、PM 群 44.3% (39/88 名) 72 件が認められた。MP 群とMM 群との発現率の差とその95%信頼区間は23.2% (3.8%~42.6%) となり、群間に有意な差が認められた ($p=0.0344$) [5.3.5.1-3 表 12.2.3-2]。

重篤な有害事象のうち、いずれかの投与群で6%以上見られた重篤な有害事象 (PT) は、MM 群で件数の多い順に、嚥下障害 {MP 群 13.3% (6/45 名) 6 件、MM 群 18.8% (9/48 名) 9 件、PM 群 25.0% (22/88 名) 22 件}、筋骨格障害 {MP 群 8.9% (4/45 名) 4 件、MM 群 12.5% (6/48 名) 6 件、PM 群 11.4% (10/88 名) 10 件}、呼吸不全 {MP 群 4.4% (2/45 名) 2 件、MM 群 12.5% (6/48 名) 6 件、PM 群 6.8% (6/88 名) 6 件}、歩行障害 {MP 群 0%、MM 群 8.3% (4/48 名) 4 件、PM 群 5.7% (5/88 名) 5 件}、呼吸困難 {MP 群 4.4% (2/45 名) 2 件、MM 群 6.3% (3/48 名) 3 件、PM 群 2.3% (2/88 名) 2 件}、構音障害 {MP 群 2.2% (1/45 名) 1 件、MM 群 0%、PM 群 6.8% (6/88 名) 6 件} であった。

また、原疾患由来の重篤な有害事象は症例報告書記載名に「ALS の悪化」、「筋萎縮性側索硬化症の悪化」、「ALS の進行」を含むものとし、該当する事象はMP 群 24.4% (11/45 名)、MM 群 45.8% (22/48 名)、PM 群 38.6% (34/88 名) であった。それ以外の事象は、MP 群では気管支炎、前立腺癌、憩室炎、腸炎、嚥下性肺炎、上腕骨骨折の11.1% (5/45 名)、MM 群では気管支炎、肺炎、気管支肺炎、嚥下障害、嚥下性肺炎、胃不快感、膀胱癌の14.6% (7/48 名)、PM 群では網膜静脈閉塞、帯状疱疹、心停止、肺炎、嚥下性肺炎、結腸ポリープ、呼吸停止、頭部損傷、皮膚裂傷、関節捻挫、胃潰瘍、カテーテル留置部位感染、肺炎、痰貯留の13.6% (12/88 名) が認められた。

重篤な副作用はM 群、P 群とも認められなかった。

死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細 (経過) を、2.7.6.3.4 に叙述した。

表 2.7.6.3-19 器官別大分類別基本語別重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群 症例数 MedDRA ver.11.1	M-P群 n=45		M-M群 n=48		P-M群 n=88				
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数			
計	13	(28.9)	24	25	(52.1)	38	39	(44.3)	72
胃腸障害	7	(15.6)	7	9	(18.8)	10	24	(27.3)	24
胃潰瘍							1	(1.1)	1
胃不快感				1	(2.1)	1			
結腸ポリープ							1	(1.1)	1
腸炎	1	(2.2)	1						
嚥下障害	6	(13.3)	6	9	(18.8)	9	22	(25.0)	22
感染症および寄生虫症	2	(4.4)	2	3	(6.3)	3	3	(3.4)	4
カテーテル留置部位感染							1	(1.1)	1
気管支炎	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1			
気管支肺炎				1	(2.1)	1			
憩室炎	1	(2.2)	1						
带状疱疹							1	(1.1)	1
肺炎				1	(2.1)	1	2	(2.3)	2
眼障害							1	(1.1)	1
網膜静脈閉塞							1	(1.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	4	(8.9)	4	6	(12.5)	7	13	(14.8)	13
筋骨格障害	4	(8.9)	4	6	(12.5)	6	10	(11.4)	10
筋力低下				1	(2.1)	1	3	(3.4)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(13.3)	7	12	(25.0)	12	12	(13.6)	14
呼吸困難	2	(4.4)	2	3	(6.3)	3	2	(2.3)	2
呼吸障害	1	(2.2)	1	2	(4.2)	2	2	(2.3)	2
呼吸停止							1	(1.1)	1
呼吸不全	2	(4.4)	2	6	(12.5)	6	6	(6.8)	6
高炭酸ガス血症							1	(1.1)	1
嚥下性肺炎	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	1	(1.1)	1
痰貯留	1	(2.2)	1				1	(1.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.2)	1				2	(2.3)	3
関節捻挫							1	(1.1)	1
上腕骨骨折	1	(2.2)	1						
頭部損傷							1	(1.1)	1
皮膚裂傷							1	(1.1)	1
心臓障害							1	(1.1)	1
心停止							1	(1.1)	1
神経系障害	2	(4.4)	2				6	(6.8)	6
構音障害	1	(2.2)	1				6	(6.8)	6
構語障害	1	(2.2)	1						
全身障害および投与局所様態				5	(10.4)	5	6	(6.8)	6
歩行障害				4	(8.3)	4	5	(5.7)	5
歩行不能				1	(2.1)	1	1	(1.1)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1			
前立腺癌	1	(2.2)	1						
膀胱癌				1	(2.1)	1			

MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 12.3.1.2-1 より引用]

3) その他の重要な有害事象

本試験での重要な有害事象は、処置（治験薬投与中止・休薬を含む）を必要とした有害事象と、本剤が製造販売承認取得後の安全性情報より肝臓及び腎臓への影響に注意喚起していることから、肝機能障害及び腎機能障害に係る有害事象とした。

(a) 処置を必要とした有害事象

処置がなされた有害事象はMP群 120/155件 (77.4%)、MM群 149/193件 (77.2%)、PM群 311/406件 (76.6%)であった。

(b) 中止に至った有害事象及び治験薬を休薬した有害事象

治験薬の投与が中止に至ったSOC別PT別の有害事象を表 2.7.6.3-20、治験薬を休薬したSOC別PT別の有害事象を表 2.7.6.3-21に示した。

なお、中止基準として「クレアチニンクリアランス値が50 mL/min以下となった場合」を設定していたが、該当する中止はなかった。

表 2.7.6.3-20 器官別大分類別基本語別中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

投与群 症例数 MedDRA ver.11.1	M-P群 n=45		M-M群 n=48		P-M群 n=88	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
計	3 (6.7)	3	9 (18.8)	10	8 (9.1)	8
感染症および寄生虫症			2 (4.2)	2		
気管支肺炎			1 (2.1)	1		
肺炎			1 (2.1)	1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.7)	3	8 (16.7)	8	6 (6.8)	6
呼吸困難			1 (2.1)	1		
呼吸障害			1 (2.1)	1		
呼吸不全	2 (4.4)	2	6 (12.5)	6	5 (5.7)	5
嚥下性肺炎					1 (1.1)	1
痰貯留	1 (2.2)	1				
心臓障害					1 (1.1)	1
心停止					1 (1.1)	1
皮膚および皮下組織障害					1 (1.1)	1
発疹					1 (1.1)	1

MP群：検証 MCI-186群 継続プラセボ群, MM群：検証 MCI-186群 継続 MCI-186群, PM群：検証プラセボ群 継続 MCI-186群 {検証：検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続：継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 12.3.1.3-1 より引用]

表 2.7.6.3-21 器官別大分類別基本語別治験薬を休薬した有害事象（安全性解析対象集団）

投与群 症例数 MedDRA ver.11.1	M-P群 n=45		M-M群 n=48		P-M群 n=88	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
計	1 (2.2)	1	2 (4.2)	3	1 (1.1)	1
胃腸障害	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1		
嚥下障害	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1		
感染症および寄生虫症			2 (4.2)	2		
鼻咽頭炎			1 (2.1)	1		
毛包炎			1 (2.1)	1		
皮膚および皮下組織障害					1 (1.1)	1
発疹					1 (1.1)	1

MP群：検証 MCI-186群 継続プラセボ群, MM群：検証 MCI-186群 継続 MCI-186群, PM群：検証プラセボ群 継続 MCI-186群 {検証：検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続：継続試験 (MCI186-17 試験)}.

[5351-3 表 12.3.1.3-2 より引用]

(c) 肝機能障害及び腎機能障害に関連する有害事象

肝機能障害及び腎機能障害に関連する有害事象については、SOCが「肝胆道系障害」、「腎および尿路障害」及び「臨床検査」に分類されるSOC別PT別の有害事象を該当事象として表 2.7.6.3-22 に示した。なお、SOCが「臨床検査」に分類される有害事象については、報告された有害事象から事後的に医学専門家が肝機能障害又は腎機能障害に該当すると判断した事象を抽出した。

表 2.7.6.3-22 器官別大分類別基本語別肝機能障害、腎機能障害及び臨床検査に関する有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	M-P群		M-M群		P-M群	
症例数	n=45		n=48		n=88	
MedDRA ver.11.1	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数
肝胆道系障害			3 (6.3)	3	3 (3.4)	3
肝機能異常			2 (4.2)	2		
肝障害			1 (2.1)	1	3 (3.4)	3
腎および尿路障害	2 (4.4)	2	4 (8.3)	4	4 (4.5)	5
緊張性膀胱	1 (2.2)	1				
尿閉			1 (2.1)	1		
排尿困難					2 (2.3)	3
頻尿	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
夜間頻尿			2 (4.2)	2		
臨床検査*	2 (4.4)	2	3 (6.3)	3	11 (12.5)	13
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1 (1.1)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1			1 (1.1)	1
血圧低下			1 (2.1)	1		
血中カリウム増加			1 (2.1)	1		
尿中ブドウ糖陽性			1 (2.1)	1	2 (2.3)	2
尿中血陽性					3 (3.4)	3

MP群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群, PM群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}.

※報告された有害事象から事後的に医学専門家が肝機能障害又は腎機能障害に該当すると判断した有害事象のみを抽出した。なお、臨床検査の合計は、SOC:「臨床検査」の全有害事象の総数とした。

[5351-3 表 12.3.1.3-3 より引用 (一部改変)]

4) 臨床検査

異常値発現率は、基準値上限及び基準値下限からの逸脱被験者数の割合とした。MP群、MM群、PM群のうち、いずれかの投与群で異常変動発現が5%以上の被験者でみられた臨床検査項目は、白血球数がMP群11.1% (5/45名)、MM群4.2% (2/48名)、PM群10.2% (9/88名)、ALTがMP群0%、MM群6.3% (3/48名)、PM群4.5% (4/88名)、尿糖がMP群0%、MM群6.3% (3/48名)、PM群3.4% (3/88名)であった。他の項目の異常変動発現率は5%未満で、3群間の異常変動発現率は同程度であった。

本試験の臨床検査値では、3群間で臨床的意義のある変動は認められなかった。

5) バイタルサイン及び身体所見

しびれ感での第7クール投与開始前に対する第15クール投与終了2週後又は中止時の異常発現率はMP群で15.6%に対し9.5%、MM群で12.8%に対し10.3%、PM群で8.0%に対し8.8%を示した。また、ふらつきでの第7クール投与開始前に対する第15クール投与終了2週後又は中止時の異常発現率はMP群で9.1%に対し7.3%、MM群で10.6%に対し10.8%、PM群で

11.5%に対し 14.1%を示した。異常変動発現率は、ふらつきで MP 群はなし、MM 群 2.1% (1/48 名)、PM 群 2.3% (2/88 名) を示した。しびれ感及び振動覚の異常変動は認められず、ふらつきは異常変動発現が各群とも 2 名以下であり、3 群間の異常変動発現率は同程度であった。

本試験での感覚検査の変動はふらつき、しびれ感及び振動覚ともプラセボ群と同程度であった。

6) その他

追加解析として EESP 及び non-EESP についても、有害事象、重篤な有害事象、副作用、重篤な副作用を解析した。その結果、安全性に問題となる点は認められなかった。

(MedDRA/J ver.11.1)

2.7.6.3.3 結論

(1) 有効性

ALSFRS-R スコアの「第 7 クール投与開始前」と「第 12 クール投与終了 2 週間後又は中止時 (LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、FAS において群間比較を行った結果、LSMean±S.E.は MP 群: -5.58±0.74, MM 群: -4.42±0.69, 投与群間差の LSMean±S.E.とその 95%信頼区間は 1.16±0.93 (-0.70~3.01) であった。開鍵前に設定した EESP では、各投与群の LSMean±S.E.は MP 群: -5.86±0.98, MM 群: -4.01±0.86, 投与群間差の LSMean±S.E.とその 95%信頼区間は 1.85±1.14 (-0.45~4.15) であった。

以上より、EESP における ALSFRS-R の投与群間差 (調整済み平均値: 1.85) は、検証的試験の追加解析で得られた投与群間差 (調整済み平均値: 2.20) に類似しており、検証的試験の追加解析で得られた結果の再現性が確認されたことから、本剤は ALS 機能障害の進行抑制に対し、有効性が期待できると考えた。

(2) 安全性

安全性解析対象集団において有害事象と副作用では群間に有意な差を認めなかった。

しかし、重篤な有害事象の発現率は MP 群 28.9% (13/45 名) 24 件, MM 群 52.1% (25/48 名) 38 件, PM 群 44.3% (39/88 名) 72 件であり, MP 群と MM 群の比較では、発現率の差とその 95%信頼区間は 23.2% (3.8%~42.6%) となり, 群間に有意な差を認めた ($p=0.0344$)。

原疾患由来の重篤な有害事象は MP 群 24.4% (11/45 名), MM 群 45.8% (22/48 名), PM 群 38.6% (34/88 名) であった。原疾患由来ではない重篤な有害事象は, MP 群 11.1% (5/45 名), MM 群 14.6% (7/48 名), PM 群 13.6% (12/88 名) であり, 重篤な有害事象における MP 群と MM 群の差は原疾患由来の事象によるものであった。その中でも, MP 群と MM 群で差が 10% 以上のものは SOC で「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が MP 群 13.3% (6/45 名) 7 件, MM 群 25.0% (12/48 名) 12 件, 「全身障害および投与局所様態」が MP 群 0%, MM 群 10.4% (5/48 名) 5 件であった。

原疾患由来の有害事象は治験責任医師又は治験分担医師により, 原疾患の予測できる範囲内の進行であるとの判断より治験薬との因果関係はすべて否定された。更に, 原疾患由来の重篤な有害事象は, すべて開鍵前に社外医学専門家のレビューをうけ, 治験責任医師又は治験分担医師による原疾患の予測できる範囲内の進行であるとの判断は妥当との見解を得た。

また, MM 群の SOC で「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の重篤な有害事象を発現した被験者のうち, 12 名中 7 名は 65 歳以上であり, MP 群と比べて MM 群で高齢者が多かった。すべての被験者背景において, MP 群と比べて MM 群で 65 歳以上の高齢者が有意に多かった (Fisher : $p=0.0195$) ことから年齢の偏りによる影響も示唆された。

本治験では検証的試験 (MCH186-16 試験), 継続試験 (MCH186-17 試験) を通してプラセボ群となる PP 群を設定していないため対照比較ができず, 結果解釈は困難であるが, 死亡に直結する呼吸関連の重篤な有害事象には十分配慮する必要があると考えた。

(3) 全般的結論

本剤を ALS 患者に長期投与する際はリスクとベネフィットに十分な配慮が必要であると考えた。

2.7.6.3.4 死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

(MedDRA/J ver.11.1)

(1) 症例番号 0103E (MP 群) : 筋骨格障害

症例番号	0103E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	HKD04	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 236 日後		便秘 不眠症 萎縮性胃炎 頸部痛	なし あり あり
薬剤番号	3 番	身長	163 cm	投与率	100%		良性前立腺肥大症 肝機能異常	なし なし
投与群※1	MP 群	体重	53 kg				尿中ブドウ糖陽性 尿中血陽性	なし なし
							下痢	あり
併用薬※3	コロナール（投与開始 106～114 日後）、インジンガール（投与開始 106～127 日後）、ロキソニン（投与開始 233～252 日後）、マグテクト（投与開始 204 日後）、タケブロン（調査対象期間開始前～調査対象期間以降）、マイスリー（調査対象期間開始前～投与開始 66 日後）、ロヒプノール（投与開始 67 日後～調査対象期間以降）、アルサルミン（投与開始 226～237 日後）、アドフィード（投与開始 232 日後）、ビオフェルミン（調査対象期間開始前～調査対象期間以降）、スチックゼノール A（調査対象期間開始前～投与開始 112 日後）、プロプレス（調査対象期間開始前～調査対象期間以降）							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢全廃) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 197 日後 (1)197 日目 (2)1 日目 (3)-11 日目	未回復	投与開始 253 日後 57 日間	原疾患によるもので回復困難のため追跡不要	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1：PM 群：検証プラセボ群 継続 MCI-186 群，MP 群：検証 MCI-186 群 継続プラセボ群，MM 群：検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群（検証：検証的試験（MCI186-16 試験），継続：継続試験（MCI186-17 試験））

※2：検証的試験仮登録時のデータ

※3：処置時の皮膚の消毒薬，胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4：第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日（欠測又は許容範囲外の場合，第 15 クールの最終投与日又は中止日）

※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6：1 継続試験初回投与開始日からの経過日数（初回投与開始日を 1 日目とした場合），2 発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を 1 日目とした場合），3 発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を 1 日目とした場合）

※7：発現日からの持続期間（発現日を 1 日目とした場合）

※8：第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合，詳細は空欄

< 上表※8 の処置に該当する併用薬※3 >

併用薬なし

<経過>

投与開始 255 日前	筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験（第Ⅲ相）への参加同意を取得し、仮登録となる。 ALSFRS-R スコア（4. 書字 3 点, 5. 摂食動作 3 点, 6. 着衣・身の回りの動作 3 点）
投与開始 172 日前	ALSFRS-R スコア（4. 書字 3 点, 5. 摂食動作 1 点, 6. 着衣・身の回りの動作 3 点）
投与開始 171 日前	本登録となり、治験薬第 1 クール投与開始。
投与開始 1 日目	第 6 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア（4. 書字 2 点, 5. 摂食動作 0 点, 6. 着衣・身の回りの動作 2 点）にて検証的試験終了。引き続き、筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による継続投与試験（第Ⅲ相）へ参加となり、第 7 クール投与開始。
投与開始 29 日後	第 7 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア（4. 書字 1 点, 5. 摂食動作 0 点, 6. 着衣・身の回りの動作 2 点）
投与開始 54 日後	第 8 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア（4. 書字 1 点, 5. 摂食動作 0 点, 6. 着衣・身の回りの動作 1 点）
投与開始 113 日後	第 10 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア（4. 書字 1 点, 5. 摂食動作 0 点, 6. 着衣・身の回りの動作 0 点）
投与開始 197 日後	第 13 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア（4. 書字 0 点, 5. 摂食動作 0 点, 6. 着衣・身の回りの動作 0 点）となり、ALS の悪化（上肢全廃）と判断した。
治験責任医師コメント： 原疾患である ALS の進行であり、治験薬との因果関係はないと判断する。	

(2) 症例番号 0203E (MP 群) : 筋骨格障害

症例番号	0203E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 252 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	THK04	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 238 日後		季節性アレルギー アルコール性肝疾患	なし なし
薬剤番号	17 番	身長	161 cm	投与率	100%			
投与群※1	MP 群	体重	54 kg					
併用薬※3	プルゼニド (投与開始 45 日後～調査対象期間以降), ワセリン(OTC) (調査対象期間開始前～投与開始 2 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能の廃絶) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 196 日後 (1)196 日目 (2)1 日目 (3)-15 日目	未回復	投与開始 252 日後 57 日間	ALS の進行によるものであり、回復が見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始2年3ヶ月前	荷物を棚に上げようとした際に両下肢の脱力を自覚.
投与開始 169 日後	第 12 クール後 ALSFRS-R 書字 0 点, 摂食動作 1 点, 着衣・身の回りの動作 0 点
投与開始 196 日後	第 13 クール後 ALSFRS-R 書字 0 点, 摂食動作 0 点, 着衣・身の回りの動作 0 点 ALSFRS-R 「書字」, 「摂食動作」, 「着衣・身の回りの動作」 の評価がすべて 0 点 (上肢機能廃絶) となり, 重篤と判断した.
治験責任医師コメント: ALS の進行に伴う自然経過によるものであり, 治験薬との因果関係はないと考える.	

OTC (Over the counter) : 一般用医薬品

(3) 症例番号 0405E (MP 群) : 構音障害, 気管支炎, 嚥下障害, 痰貯留

症例番号	0405E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 197 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	GNM0 5	年齢	6 歳	最終投与日	投与開始 180 日後			
薬剤番号	43 番	身長	154 cm	投与率	100%			
投与群※1	MP 群	体重	54 kg					
併用薬※3	キシロカイン (投与開始 179 日後), ユナシン S (投与開始 190～197 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 143 日後), ムコソルバン (調査対象期間開始前～投与開始 97 日後), ムコソルバン:シロップ (投与開始 98 日後～調査対象期間以降), ゴピラックス (調査対象期間開始前～投与開始 12 日後), アンテベート (調査対象期間開始前～投与開始 12 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
構音障害 ALS の悪化(構音障害) 神経系障害	高度 重篤 (4)	投与開始 85 日後 (1)85 日目 (2)1 日目 (3)-11 日目	未回復	投与開始 197 日後 113 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
気管支炎 急性気管支炎 感染症および寄生虫症	中等度 重篤 (3)	投与開始 189 日後 (1)189 日目 (2)21 日目 (3)10 日目	回復	投与開始 197 日後 9 日間		投与継続	あり	関連なし	時間的關係	休薬期間中の急性の感染症のため
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (6)	投与開始 192 日後 (1)192 日目 (2)24 日目 (3)13 日目	未回復	投与開始 197 日後 6 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
痰貯留 ALS の悪化(喀痰困難) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (4)	投与開始 193 日後 (1)193 日目 (2)25 日目 (3)14 日目	未回復	投与開始 198 日後 6 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与中止	あり サクシオン	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃薬へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

- ※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.~5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの
- ※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数（初回投与開始日を1日目とした場合）、2.発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合）、3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）
- ※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）
- ※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ユナシンS	注射	投与開始190日後	～	投与開始197日後	有害事象	急性気管支炎

<経過>

投与開始249日前	本治験に参加. 球麻痺による嚥下障害があり, 食品にとろみをつける等, 食事に工夫をしていた. Wt: 54.0 kg (投与開始249日前). 症状は徐々に進行し, 食事に要する時間も長くなり, Wtは48 kgまで減少した(投与開始138日前). 今後の栄養状態維持を考慮し, 現段階での胃瘻造設を実施することとなる. 仮登録時の ALSFRS-R: 45点 (言語: 3点). ※3点; 会話障害が認められる.
投与開始171日前	本登録時の ALSFRS-R: 41点 (言語: 2点). ※2点; 繰り返し聞くと意味が分かる.
投与開始110日前	消化器外科にて, 胃体下部前壁大弯より内視鏡的胃瘻造設術施行. その後も, 胃瘻造設部に異常なく経過. 痛みはあるが鎮痛剤にてコントロールされている.
投与開始104日前	胃瘻部より注入開始. 著変なく経過される.
投与開始84日前	第3クールの ALSFRS-R: 40点 (言語: 1点). ※1点; 声以外の伝達手段と会話を併用.
投与開始1日目	継続投与試験へ移行. ALSFRS-R: 39点 (言語: 1点).
投与開始85日後	第9クールの ALSFRS-R: 37点 (言語: 0点). ※0点; 実用的会話の喪失.
投与開始189日後	夜, 悪寒あり, T37.7°C. 鼻汁, 咳嗽, 痰がらみあり.
投与開始190日後	朝, T 37.7°C, 症状変化ないため外来受診する. 12:20 T 36.6°C, BP 122/81, P 85, R 20, SpO ₂ 97, %FVC 48.3%. 呼吸苦の訴えはないが, 咳嗽きかれ, 痰喀出困難であることから入院加療することになる. <胸 X-P>陰影浸潤なし. <WBC>10400 <CRP>5.6. 抗生剤が開始

投与開始 191 日後	となる。 T 38~39°C の発熱，湿性咳嗽，痰がらみが続く．軽度呼吸苦あり適宜サクション施行．SPO ₂ ：93~95 (Room air)．
投与開始 192 日後 (投与開始 192 日後)	誤嚥のリスク高いため，欠食とし経過を見る。 (検証的試験で SAE「ALS の悪化 (嚥下障害)」が発現したが，継続試験で重症度が中等度から高度に変更となったため，新たな SAE として再度「ALS の悪化 (嚥下障害)」を取り上げた.)
投与開始 193 日後	O ₂ 1 L 鼻カテ開始．SPO ₂ ：95 前後．痰がらみによる呼吸苦あり，サクションでは対処できないため，気管切開術の施行を検討．患者，家族とも気管切開を希望する． <WBC>3300
投与開始 194 日後	解熱．咳嗽，痰がらみ同様．
投与開始 197 日後	14 クール目開始日．投与開始 194 日後以降，発熱は見られないが咳嗽，痰がらみ同様に続き，呼吸苦もある．今後，気管切開を実施する予定もあることから，治験薬投与はせず治験中止となる． <WBC>6000．ALSFRS-R：36 点 (言語：0 点)．
治験責任医師コメント： ALS の悪化 (構音障害) ※ ⁹ ：原疾患の症状進行によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する。 急性気管支炎 ※ ⁹ ：休薬期間中の急性の感染症であり，治験薬との因果関係はないと判断した。 ALS の悪化 (嚥下障害) ※ ⁹ ：原疾患の悪化によるもので，治験薬との因果関係はないと判断した。 ALS の悪化 (喀痰困難) ※ ⁹ ：進行する原疾患に急性の感染症を合併したことで，痰喀出困難となり呼吸状態の悪化を来したものと判断した。	

※⁹：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については，有害事象名特定のため，本稿作成時に追記した。

Wt (Weight)：体重

T (Temperature)：体温

BP (Blood pressure)：血圧

P (Pulse)：脈拍数

R (Respiratory rate)：呼吸数

SpO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter)：経皮的動脈血酸素飽和度

%FVC (% forced vital capacity)：努力性肺活量

X-P (X-ray photograph)：X 線写真

SAE (Serious adverse event)：重篤な有害事象

(4) 症例番号 0501E (MP 群) : 呼吸不全, 嚥下障害

症例番号	0501E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 59 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	JCI03	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 58 日後		頸部損傷 頭痛 アレルギー性鼻炎 皮脂欠乏性湿疹	なし なし あり あり
薬剤番号	59 番	身長	163 cm	投与率	95.6%		不眠症 うつ病	あり なし
投与群※1	MP 群	体重	62 kg					
併用薬※3	ドグマチール (調査対象期間開始前～投与開始 58 日後), モーラス (調査対象期間開始前～投与開始 58 日後), ハルシオン (調査対象期間開始前～投与開始 58 日後), ムコソルバン (調査対象期間開始前～投与開始 58 日後), ムコダイン (調査対象期間開始前～投与開始 58 日後), アレグラ (調査対象期間開始前～投与開始 58 日後), パスタロン (調査対象期間開始前～投与開始 58 日後), ビソルボン (調査対象期間開始前～投与開始 57 日後), デパス (投与開始 3～4 日後), パキシル (投与開始 3～58 日後), ラミシール (投与開始 31～58 日後), 酸化マグネシウム (投与開始 39～58 日後), キシロカイン (投与開始 36～39 日後), グリセリン (投与開始 36～39 日後), ラクテック (投与開始 59 日後), エビネフリン (投与開始 59 日後), 硫酸アトロピン (投与開始 59 日後), キシロカイン (投与開始 59 日後), グリセリン (投与開始 59 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤(1)	投与開始 59 日後 (1)59 日目 (2)3 日目 (3)2 日目	死亡	投与開始 59 日後 1 日間		投与中止	あり 心肺蘇生術	関連なし	対象疾患	
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤(4)	投与開始 59 日後 (1)59 日目 (2)3 日目 (3)2 日目	未回復	投与開始 59 日後 1 日間	患者死亡のため	休薬	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 171 日前	本登録時の ALSFRS-R のスコアの嚥下は 4 (正常な食事習慣), 呼吸困難 4 (なし), 起坐呼吸 4 (なし). %FVC 85.1.
投与開始 166~17 日前	第 1 クール~第 6 クール実施. (検証的試験)
投与開始 1 日目	ALSFRS-R のスコアの嚥下は 3 (初期の摂食障害, 時に食物を喉につまらせる) に悪化. 呼吸のスコアに変動ないものの呼吸機能は徐々に低下. %FVC 46.6.
投与開始 1 日目~10 日後	第 7 クール治験薬投与. (継続投与試験開始)
投与開始 29 日後	ALSFRS-R のスコアの嚥下は 2 (食物の内容が変化, 継続して食べられない) に悪化. 今後嚥下障害の更なる進行が予想され, 被験者及び家族と相談し, 第 9 クール中に胃ろう造設術を実施予定とした. %FVC 39.7.
投与開始 29~38 日後	第 8 クール治験薬投与.
投与開始 57 日後	ALSFRS-R のスコアの呼吸困難は 1 (座位または臥位いずれかで起こる), 起坐呼吸 3 (息切れのために夜間の睡眠がやや困難) に悪化. スパイロは本人の苦痛が大きく実施せず. 第 9 クール治験薬投与開始.
投与開始 58 日後	血液ガス pH 7.398, PCO ₂ 44.7, PO ₂ 80.8, O ₂ SAT 95.9
投与開始 59 日後	内視鏡的胃ろう造設術施行予定であった. 6 時 10 分ラウンド時に返答あり. 7 時ラウンド時呼吸停止しており, 蘇生処置を施行するが自己心拍, 呼吸再開せず. 8 時 32 分死亡確認.
治験責任医師コメント: ALS の悪化 (呼吸不全) ※9: 原疾患の進行によるものと考えられ, 治験薬との因果関係は関連なしと判断する. ALS の悪化 (嚥下障害) ※9: 原疾患の進行によるものと考えられ, 治験薬との因果関係は関連なしと判断する.	

※9: 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

O₂SAT (Oxygen saturation): 酸素飽和度

PO₂ (Partial pressure of oxygen): 酸素分圧

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide): 二酸化炭素分圧

%FVC (% forced vital capacity): 努力性肺活量

(5) 症例番号 0504E (MP 群) : 呼吸不全, 嚥下障害

症例番号	0504E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 29 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	JCI07	年齢	1 歳	最終投与日	投与開始 10 日後		胃炎 不眠症	あり あり
薬剤番号	55 番	身長	152 cm	投与率	100%			
投与群※1	MP 群	体重	47 kg					
併用薬※3	デパス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ガスターD (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ナバゲルン: ローション (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ビソルボン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), レンドルミン D (投与開始 22 日後～調査対象期間以降), ビーフリード (投与開始 27 日後)							
リルゾールの使用	なし							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤(1)	投与開始 7 日後 (1)7 日目 (2)7 日目 (3)3 日目	死亡	投与開始 30 日後 24 日間		投与中止	あり NIPPV	関連なし	対象疾患	
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤(4)	投与開始 20 日後 (1)20 日目 (2)20 日目 (3)11 日目	未回復	投与開始 29 日後 10 日間	患者死亡のため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)

※8: 第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 174 日前	検証的試験本登録前の%FVC 4.4.
投与開始 167 日前	検証的試験本登録前の ALSFRS-R の「呼吸：呼吸困難」のスコアは 4 (なし), 「嚥下」のスコアは 1 (補助的なチューブ栄養を必要とする), 「唾液分泌」のスコアは 2 (中等度に過剰な唾液)
投与開始 140 日前	第 1 クール投与 2 週後の ALSFRS-R の「呼吸：呼吸困難」のスコアは 3 (歩行中に起こる), %FVC 71.96.
投与開始 86 日前	第 3 クール投与終了 2 週間後の「唾液分泌」のスコアは 1 (顕著に過剰な唾液).
投与開始 1 日目	第 6 クール投与 2 週間後の ALSFRS-R の「呼吸：呼吸困難」のスコアは 2 (日常動作《食事, 入浴, 着替え》のいずれかで起こる), %FVC 48.4. 継続試験に移行. 入院にて第 7 クールの治験薬投与開始.
投与開始 3 日後	呼吸苦に対し酸素療法開始.
投与開始 7 日後	血液ガス分析 pH 7.340, PCO ₂ 69.9 mmHg, PO ₂ 71.9 mmHg
投与開始 10 日後	第 7 クールの治験薬投与終了, 退院. bipap の適応について検討中だった.
投与開始 20 日後	呼吸困難増強, bipap を試みるため入院. 血液ガス分析 pH 7.410, PCO ₂ 75.8 mmHg, PO ₂ 68.2 mmHg. 嚥下障害の進行あり経口摂取不能, 経管栄養のみ実施.
投与開始 24 日後	入院後 bipap 導入試みたが, 苦痛のため短時間しか装着できず, 血液ガス分析 pH 7.356, PCO ₂ 86.3 mmHg, PO ₂ 92.2 mmHg.
投与開始 27 日後	血液ガス分析 pH 7.335, PCO ₂ 103.1 mmHg, PO ₂ 60.4 mmHg, 意識レベル低下あり. 家族と相談し, 治験中止とする.
投与開始 30 日後	12 時 9 分 モニター上心拍停止, 呼吸停止. 13 時 22 分 死亡確認.
治験責任医師コメント: ALS の悪化 (呼吸不全) ※ ⁹ : 原疾患の進行によるものと考えられ, 治験薬との因果関係は関連なしと判断する. ALS の悪化 (嚥下障害) ※ ⁹ : 原疾患の進行によるものと考えられ, 治験薬との因果関係は関連なしと判断する.	

※⁹: 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation): 非侵襲的陽圧換気

PO₂ (Partial pressure of oxygen): 酸素分圧

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide): 二酸化炭素分圧

%FVC (% forced vital capacity): 努力性肺活量

bipap (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

(6) 症例番号 0910E (MP 群) : 筋骨格障害, 構語障害

症例番号	0910E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 255 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	SSS14	年齢	3 歳	最終投与日	投与開始 239 日後		歯周病	なし
薬剤番号	112 番	身長	175 cm	投与率	100%			
投与群※1	MP 群	体重	71 kg					
併用薬※3	メチコパール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ユベラン N (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), シナール (調査対象期間開始前～投与開始 130 日後), インテバン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), メイラックス (投与開始 31～44 日後), ジェイゾロフト (投与開始 45 日後～調査対象期間以降), アベロックス (投与開始 4～10 日後), ダーゼン (投与開始 4～10 日後), クリアナール (投与開始 4 日後～調査対象期間以降), ケナログ (投与開始 148 日後～調査対象期間以降), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 153 日後), メイアクト (投与開始 180～186 日後), PL (投与開始 180～191 日後), トクレスパンスール (投与開始 180～186 日後), アレグラ (投与開始 180～186 日後), ツムラ葛根湯エキス顆粒 (医療用) (投与開始 183～191 日後), ビオフェルミン R (投与開始 221～222 日後), エクセラージェ (投与開始 221～222 日後), クールメルパス (投与開始 229～232 日後), ミルタックス (投与開始 239 日後～調査対象期間以降), ロキソプロフェンナトリウム (投与開始 250 日後～調査対象期間以降), ムコスタ (投与開始 250～255 日後), セルタッチ (投与開始 250～255 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重症性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能の廃絶) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 144 日後 (1)144 日目 (2)1 日目 (3)-13 日目	未回復	投与開始 255 日後 112 日間	原疾患の悪化	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
構語障害 ALS の悪化(構語障害) 神経系障害	高度 重篤(4)	投与開始 144 日後 (1)144 日目 (2)1 日目 (3)-13 日目	未回復	投与開始 255 日後 112 日間	原疾患の悪化	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 { 検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験) }

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)

※8：第15クール投与終了2週間後/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 256 日前	仮登録時 ALSFRS-R 「1. 言語」 3 点 「4. 書字」 4 点 「5. 摂食動作（胃瘻なし）」 3 点 「6. 着衣・身の回りの動作」 3 点
投与開始 173 日前	本登録時 ALSFRS-R 「4. 書字」 3 点 「6. 着衣・身の回りの動作」 2 点へ悪化
投与開始 138 日前	1 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 「5. 摂食動作」 2 点へ悪化
投与開始 54 日前	4 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 「1. 言語」 2 点へ悪化
投与開始 1 日目	6 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 「6. 着衣・身の回りの動作」 1 点へ悪化
投与開始 31 日後	7 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 「1. 言語」 1 点 「4. 書字」 2 点へ悪化
投与開始 56 日後	8 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 「6. 着衣・身の回りの動作」 0 点へ悪化
投与開始 85 日後	9 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 「5. 摂食動作」 0 点へ悪化
投与開始 113 日後	10 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 「4. 書字」 1 点へ悪化
投与開始 144 日後	11 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 「1. 言語」 0 点 「4. 書字」 0 点へ悪化 言語「0」、書字、摂食動作、着衣・身の回りの動作がすべて「0」になった時点で重篤な有害事象と判断した。
治験責任医師コメント： ALS の悪化（構音障害）※9：原疾患（ALS）の進行によるものであり、治験薬との関連はないと考える。 ALS の悪化（上肢機能の廃絶）※9：原疾患（ALS）の進行によるものであり、治験薬との関連はないと考える。	

※9：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については、有害事象名特定のため、本稿作成時に追記した。

(7) 症例番号 1006E (MP 群) : 前立腺癌, 嚥下障害

症例番号	1006E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	MCI-K E-10	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 234 日後		高血圧 シェーグレン症候群 良性前立腺肥大症	あり なし なし
薬剤番号	118 番	身長	169 cm	投与率	100%			
投与群※1	MP 群	体重	65 kg					
併用薬※3	ディオバン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), タケブロン (調査対象期間開始前～投与開始 141 日後), ミルタックス (投与開始 6 日後～調査対象期間以降), ハルナール D (投与開始 32 日後～調査対象期間以降), クラビット (投与開始 37～42 日後), オメプラール (投与開始 142 日後～調査対象期間以降), ラキソベロン (投与開始 145 日後～調査対象期間以降), 白色ワセリン (投与開始 196～224 日後), ムコソルパン:液 (投与開始 205 日後～調査対象期間以降), ラクテック (投与開始 147～151 日後), ラクテック (投与開始 229 日後), ソリター T3 号 (投与開始 229 日後), ビタメジン (投与開始 229 日後), アスכולピン酸 (投与開始 229 日後), ムコダイン (投与開始 204～205 日後), マグミット (投与開始 233 日後～調査対象期間以降), オムニパーク 300 (投与開始 7 日後), エクサシン (投与開始 38 日後), オムニパーク 300 (投与開始 63 日後), クリアボーン (投与開始 63 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
前立腺癌 前立腺癌 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	中等度 重篤 (6)	投与開始 59 日後 (1)59 日目 (2)3 日目 (3)-7 日目	未回復	投与開始 253 日後 195 日間	無治療で経過観察しており回復は見込めない	投与継続	なし	関連なし	その他	治療薬投与前より PSA が高値を示している
嚥下障害 ALS の悪化 (嚥下障害) 胃腸障害	中等度 重篤 (3)	投与開始 252 日後 (1)252 日目 (2)28 日目 (3)19 日目	未回復	投与開始 265 日後 14 日間	進行性であり回復は見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 373 日前	他院の人間ドックでトータル PSA 6.0 ng/mL 高値と前立腺肥大を指摘され、アビショットの内服開始するも症状変わりなく、内服なしで PSA 高値のまま経過観察する。
投与開始 298 日前	トータル PSA 4.6 ng/mL.
投与開始 257 日前	ALSFRS-R スコア (3. 嚙下 3 点)
投与開始 254 日前	仮登録実施.
投与開始 168 日前	ALSFRS-R スコア (3. 嚙下 3 点)
投与開始 167 日前	本登録実施.
投与開始 166 日前	治験薬第 1 クール投与開始.
投与開始 77 日前	同院で再度ドックを受けたところ血液検査の結果、トータル PSA 10.19 ng/mL, フリーPSA 1.78 ng/mL, と上昇傾向にあり精査をすすめたが、本人の希望にて当院泌尿器科を紹介される。
投与開始 1 日目	第 6 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア (3. 嚙下 3 点) にて検証的試験終了. 引き続き、筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による継続投与試験 (第Ⅲ相) へ参加となり、第 7 クール投与開始.
投与開始 3 日後	当院泌尿器科受診. 投与開始 6 日後、血液検査の結果 PSA 10.9 ng/mL と高値を示す.
投与開始 38 日後	前立腺バイオプシー施行.
投与開始 59 日後	泌尿器科にてバイオプシーの結果、前立腺癌と診断される.
投与開始 63 日後	骨シンチ施行.
投与開始 64 日後	前立腺 MRI 施行.
投与開始 87 日後	骨シンチの結果、左第 1 肋骨に骨転移を疑う. MRI の結果、前立腺肥大、前立腺癌を疑うが明らかな被膜外浸潤は認められない. 患者に結果を説明し今後経過観察.
投与開始 169 日後	第 12 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア (3. 嚙下 2 点).

投与開始 252 日後	本年夏頃より嚥下障害の進行を認めており、胃瘻造設術施行目的で入院。投与開始 253 日後第 15 クール投与終了 2 週間後評価、ALSFRS-R スコア (3, 嚥下 2 点). 有害事象「ALS の悪化 (嚥下障害)」を重篤と判断した。
投与開始 254 日後	胃瘻造設術施行。
投与開始 257 日後	創部問題なく胃瘻から摂取開始。投与開始 260 日後より経口摂取を併用することとした。
<p>治験責任医師コメント：</p> <p>前立腺癌^{※9}：投与開始 166 日前 MCI-186 の治験薬投与を開始。今回の事象に関しては治験薬投与開始前より検査値も高値を示しており、治験薬、併用薬との関連は考えにくく、治験薬との因果関係は否定できると考える。</p> <p>ALS の悪化 (嚥下障害)^{※9}：原疾患である ALS の進行であり、治験薬との因果関係はないと判断する。</p>	

※9：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については、有害事象名特定のため、本稿作成時に追記した。

PSA (Prostate specific antigen)：前立腺特異抗原

MRI (Magnetic resonance imaging)：核磁気共鳴画像法

(8) 症例番号 1103E (MP 群) : 憩室炎

症例番号	1103E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	CTO09	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 240 日後		血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	なし
薬剤番号	129 番	身長	175 cm	投与率	100%		憩室炎	なし
投与群※1	MP 群	体重	59 kg				皮膚嚢腫 季節性アレルギー	なし
併用薬※3	ゲーリックパス E (調査対象期間開始前～投与開始 108 日後), ニューアンメルツヨココ A (調査対象期間開始前～投与開始 91 日後), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), リボトリール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ユベラ N (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), パスロック ID1%液 (調査対象期間開始前～投与開始 91 日後), アドフィード (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), タッチロン (投与開始 43～45 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 107 日後), カムーージェル (投与開始 108～110 日後), ロコイド (投与開始 113～120 日後), イソジンガーグル (投与開始 135～253 日後), インタール点眼液 (投与開始 169 日後～調査対象期間以降), ムコソルバン (投与開始 196 日後～調査対象期間以降), エバステル (投与開始 226 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
SOC										
憩室炎	中等度	投与開始 250 日後	回復	投与開始 264 日後		投与継続	あり セフメ タゾン, クラビ ット	関連なし	その他	もともと結腸憩室を持っていたため
憩室炎	重篤 (3)	(1)250 日目		15 日間						
感染症および寄生虫症		(2)25 日目 (3)11 日目								

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 240 日後	第 15 クール投与終了.
投与開始 253 日後	最終評価終了時, 被験者より投与開始 250 日後から憩室炎症状・軽度発症 (腹痛) 有りと訴えあり. 入院を勧めたが, 外来治療を希望され, クラビット (100 mg×3/日) を処方.
投与開始 254 日後	自宅近くの病院に憩室炎にて入院.
投与開始 258 日後	被験者家族より憩室炎にて入院した旨の連絡を治験センターが受ける. 重篤な有害事象として登録センターへ Fax した. 入院先病院担当医へ診療情報提供書を依頼中.
投与開始 265 日後	投与開始 264 日後に退院したことを被験者より確認. 腹痛はなく症状は安定しているとのこと.
投与開始 273 日後	入院先病院担当医より診療情報提供書を入手. 投与開始 264 日後回復と判断した.
<p>治験責任医師コメント:</p> <p>憩室炎は検証的試験のときに合併症として確認している. その症状が今回発現したことは治験薬投与終了から 1 週間以上経過していることから治験薬との因果関係はないものとする. また, 重篤性は治療のために入院していることから『入院又は入院期間の延長』と考える.</p>	

(9) 症例番号 1308E (MP 群) : 呼吸困難

症例番号	1308E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	NGY08	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 236 日後		便秘 背部痛 高脂血症 頻尿 皮脂欠乏性湿疹	あり あり なし なし あり
薬剤番号	164 番	身長	168 cm	投与率	98.8%			
投与群※1	MP 群	体重	55 kg					
併用薬※3	アローゼン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), パントシン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), 酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), プルゼニド (調査対象期間開始前～投与開始 15 日後), レシカルボン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), セルタッチ (調査対象期間開始前～投与開始 30 日後), レスタミン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ウレパール L (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), イドメシン (調査対象期間開始前～投与開始 124 日後), MS 温シップ (投与開始 30～124 日後), PL (投与開始 94～99 日後), ムコソルバン (投与開始 94～99 日後), セルタッチ (投与開始 152 日後～調査対象期間以降), ラミシール (投与開始 180 日後～調査対象期間以降), ザーネ (投与開始 220～241 日後), トーク (投与開始 221～241 日後)							
リルゾールの使用	なし							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸困難 ALS の悪化(呼吸困難) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	中等度 重篤(3)	投与開始 212 日後 (1)212 日目 (2)16 日目 (3)5 日目	軽快	投与開始 253 日後 42 日間	進行性であり回復は見込めない	投与継続	あり Bipap	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 166 日前	検証的試験（第 1 クール）投与開始。 日常生活はおおむね自立。
投与開始 1 日目	継続試験（第 7 クール）投与開始。 呼吸困難感なし。%FVC 70.2%。 日常生活の状態は、食事・排泄などはおおむね自立、歩行は補助歩行。 下肢機能低下が進行。
投与開始 58 日後	第 9 クール投与開始。歩行中に呼吸困難感あり。%FVC 71.0%。 上肢機能低下も徐々に進行。
投与開始 169 日後	第 13 クール投与開始。呼吸困難感は歩行中のみ。%FVC 66.7%。
投与開始 197 日後	第 14 クール投与開始。臥位での呼吸困難感あり。%FVC 58.3%。
投与開始 208 日後	第 14 クール投与終了。臥位での呼吸困難感は変わらず。
投与開始 211 日後	呼吸困難感を訴えられ、A 医療機関受診。
投与開始 212 日後	NIPPV 緊急導入のため A 医療機関入院。 PaO ₂ : 64.8 mmHg, PaCO ₂ : 65.1 mmHg. 夜間の NIPPV 間欠導入開始。
投与開始 213 日後～	NIPPV 間欠導入開始後、呼吸困難軽減。
投与開始 225 日後	第 15 クール投与開始。%FVC 73.3%。 在宅診療体制の調整ができず、A 医療機関から通院。
投与開始 227 日後	PaO ₂ : 81.1 mmHg, PaCO ₂ : 62.6 mmHg.
投与開始 236 日後	第 15 クール投与終了。
投与開始 241 日後	在宅診療体制の調整ができたため、A 医療機関退院。
治験責任医師コメント： 呼吸困難は原疾患の進行によるものであり、治験薬との因果関係はないと思われる。	

Bipap (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation) : 非侵襲的陽圧換気

PaO₂ (Arterial oxygen tension) : 動脈血酸素分圧

PaCO₂ (Arterial carbon dioxide tension) : 動脈血二酸化炭素分圧

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

(10) 症例番号 1313E (MP 群) : 嚥下障害

症例番号	1313E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	NGY13	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 239 日後		高血圧 接触性皮膚炎 季節性アレルギー 頭痛 便秘 網膜静脈閉塞	あり あり なし あり あり あり
薬剤番号	369 番	身長	157 cm	投与率	100%			
投与群※1	MP 群	体重	54 kg					
併用薬※3	プルテツシン (投与開始 97 日後), ミノベン (投与開始 97～104 日後), ケジフェン (投与開始 97～104 日後), ボルタレンサポ (投与開始 201 日後), ドルミカム (投与開始 201 日後), ソセゴン (投与開始 201 日後), アミカマイシン (投与開始 201～202 日後), ビーフリード (投与開始 201～206 日後), ソリター T1 号 (投与開始 201～204 日後), キシロカインポリアンブ (投与開始 201 日後), ニューロタン (調査対象期間開始前～投与開始 200 日後), コリネール CR (調査対象期間開始前～投与開始 200 日後), 酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～投与開始 196 日後), フラビタン (調査対象期間開始前～投与開始 196 日後), バンテリンコーワミニパット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ヴァセリンペトロリュームジュリーA (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ミドリン P (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ネオシネジン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アバスチン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), クラビット (経口) (調査対象期間開始前～調査対象期間以降) クラビット (外用) (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), レシカルボン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ベノキシール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), タリビッド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ロキソニン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アムロジン (投与開始 139～200 日後), アムロジン (投与開始 233 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
嚥下障害 筋萎縮性側索硬化症の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤(3)	投与開始 190 日後 (1)190 日目 (2)22 日目 (3)11 日目	未回復	投与開始 253 日後 64 日間	進行性であり回復は見込めない	投与継続	あり 胃瘻造設	関連なし	対象疾患	対象疾患の悪化であり、治療薬との因果関係は無いと判断する

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 258 日前	検証的試験同意取得.
投与開始 166 日前	検証的試験 (第 1 クール) 投与開始. 球麻痺, 嚥下障害あり, 軟食を摂取されていた. 体重 52 kg (投与開始 173 日前)
投与開始 1 日目	継続投与試験 (第 7 クール) 投与開始. 球麻痺, 嚥下障害進行. 食事摂取も減少. 体重 45 kg
投与開始 8 日後	補食としてラコール 400 ml/日開始.
投与開始 30 日後	ラコール 800 ml/日に増量.
投与開始 141 日後	治験分担医師より胃瘻造設の必要性について説明を行うが, 希望されず.
投与開始 169 日後	第 13 クール投与開始. 嚥下障害, 体重減少共に更に進行. 体重 40.5 kg ご本人より胃瘻造設受け入れの意思表示あり.
投与開始 190 日後	胃瘻造設目的のため入院となる.
投与開始 197 日後	第 14 クール投与開始.
投与開始 201 日後	手術前より絶飲絶食となり, 輸液開始 (ビーフリード注 500 ml). また感染症予防のためアミカマイシン注実施. リルテック, その他併用薬は休薬. 胃瘻造設術施行. 術中大きな SaO ₂ 低下や出血等合併症なく終了. 術後疼痛ありボルタレン坐薬 12.5 mg 使用にて軽快.
投与開始 204 日後	経管にて白湯開始. トラブルなし.
投与開始 205 日後	経管にてラコール開始, また経口にてリルテックのみ内服開始.
投与開始 207 日後	ミキサー・ペースト食開始となり, 半量摂取.
投与開始 209 日後	胃瘻造設部抜糸.
投与開始 211 日後	第 14 クール終了.
投与開始 212 日後	経管栄養管理指導良好. 退院となる.
治験責任医師コメント: 嚥下障害は原疾患の進行によるものであり, 治験薬との因果関係はないと思われる.	

SaO₂ (Arterial oxygen saturation): 動脈血酸素飽和度

(11) 症例番号 1906E (MP 群) : 筋骨格障害, 腸炎, 嚥下性肺炎, 呼吸困難

症例番号	1906E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	OKY11	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 234 日後			
薬剤番号	234 番	身長	180 cm	投与率	100%			
投与群※1	MP 群	体重	76 kg					
併用薬※3	<p>ガスターD (調査対象期間開始前～投与開始 234 日後), ギャバロン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), テルネリン (調査対象期間開始前～投与開始 174 日後), ベシケア (調査対象期間開始前～投与開始 95 日後), スチックゼノール A (調査対象期間開始前～投与開始 83 日後), サリベート (投与開始 57～70 日後), ロキソプロフェン (投与開始 64 日後～調査対象期間以降), メブチンクリックヘラー (投与開始 64～70 日後), ナウゼリン (投与開始 71～225 日後), アレグラ (投与開始 95～153 日後), クラビット (投与開始 95～97 日後), タッチロン (投与開始 126～225 日後), ロコイド (投与開始 141～153 日後), クラビット (投与開始 154～161 日後), リザベン (投与開始 154～252 日後), ビオスリー (投与開始 169 日後～調査対象期間以降), ラキソベロン (投与開始 169～206 日後), ブスコパン (投与開始 169～174 日後), ソルデム 3A (投与開始 169 日後), ボルタレン (投与開始 175 日後～調査対象期間以降), ランドセン (投与開始 179～234 日後) シーパラ (投与開始 182～185 日後), アミノフリード (投与開始 182～185 日後), グリセリン (投与開始 186～204 日後), ガスモチン (投与開始 182～235 日後), ボルタレンサボ (投与開始 183～187 日後), 酸化マグネシウム (投与開始 183～223 日後), インテバン (投与開始 199～206 日後), レシカルボン (投与開始 200～210 日後), テグレートール (投与開始 207 日後～調査対象期間以降), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 64 日後), クエン酸ガリウム-Ga67 (投与開始 206 日後), マグコロール P (投与開始 205 日後), イオパミロン 300 (投与開始 207 日後), キシロカイン (投与開始 219 日後～調査対象期間以降), ムコダイン:シロップ用 (投与開始 221 日後～調査対象期間以降), タケブロン (投与開始 222～239 日後), ネオステリングリーン (投与開始 225 日後～調査対象期間以降), モーラス (投与開始 226 日後～調査対象期間以降), ガスター (投与開始 235 日後～調査対象期間以降), マイスリー (投与開始 251 日後～調査対象期間以降), トーク (投与開始 252 日後～調査対象期間以降), ラクテック (投与開始 198～199 日後), ユナシン S (投与開始 219～222 日後), ヴィーン F (投与開始 219 日後), ラクテック (投与開始 240 日後), ペルジピン (投与開始 240 日後), アドナ (投与開始 240～242 日後), トランサミン (投与開始 240～242 日後), ソリター-T3 号 (投与開始 240～242 日後), CEZ (投与開始 240～241 日後)</p>							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能不全) 筋骨格系および結合組織障害	中等度 重篤(4)	投与開始 141 日後 (1)141 日目 (2)1 日目 (3)-13 日目	未回復	投与開始 253 日後 113 日間	ALS の進行のため回復は見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
腸炎 腸炎 胃腸障害	中等度 重篤(3)	投与開始 162 日後 (1)162 日目 (2)22 日目 (3)9 日目	回復	投与開始 187 日後 26 日間		投与継続	あり	関連なし	併用薬療法	クラビットによる

嚥下性肺炎 誤嚥性肺炎 呼吸器、胸郭および縦隔障害	中等度 重篤 (3)	投与開始 218 日後 (1)218 日目 (2)21 日目 (3)12 日目	回復	投与開始 225 日後 8 日間		投与継続	あり		関連なし	対象疾患	
呼吸困難 ALS の悪化(呼吸困難) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	中等度 重篤 (4)	投与開始 240 日後 (1)240 日目 (2)17 日目 (3)7 日目	未回復	投与開始 253 日後 14 日間	ALS の進行のため回復は見込めない	投与継続	あり	トラヘルパー留置	関連なし	対象疾患	

※1：PM 群：検証プラセボ群 継続 MCI-186 群，MP 群：検証 MCI-186 群 継続プラセボ群，MM 群：検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証：検証的試験 (MCI186-16 試験)，継続：継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2：検証的試験仮登録時のデータ

※3：処置時の皮膚の消毒薬，胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4：第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間後/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合，第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合)，2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合)，3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7：発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8：第 15 クール投与終了 2 週間後/中止時まで使用した薬剤が該当する場合，詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み替え名>	投与経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ブスコパン	経口	投与開始 169 日後	～	投与開始 174 日後	有害事象	腸炎
ソルデム 3A	注射	投与開始 169 日後	～	投与開始 169 日後	有害事象	腸炎
シーバラ	注射	投与開始 182 日後	～	投与開始 185 日後	有害事象	腸炎
アミノフリード	注射	投与開始 182 日後	～	投与開始 185 日後	有害事象	腸炎
ユナシン S	注射	投与開始 219 日後	～	投与開始 222 日後	有害事象	誤嚥性肺炎
ヴィーン F	注射	投与開始 219 日後	～	投与開始 219 日後	有害事象	誤嚥性肺炎

<経過>

投与開始 252 日前	検証的試験同意取得. 仮登録 (ALSFRS-R：書字 4 点，摂食動作 4 点，着衣・身の回りの動作 4 点)
投与開始 167 日前	検証的試験本登録 (ALSFRS-R：書字 3 点，摂食動作 4 点，着衣・身の回りの動作 3 点)
投与開始 29 日後	第 7 クール投与終了 2 週間後評価 ALSFRS-R：書字 1 点，摂食動作 2 点，着衣・身の回りの動作 0 点
投与開始 57 日後	第 8 クール投与終了 2 週間後評価 ALSFRS-R：書字 1 点，摂食動作 1 点，着衣・身の回りの動作 0 点 食事はほとんど食べさせてもらっている。

投与開始 84 日後	第 9 クール投与終了 2 週間後評価 ALSFRS-R：書字 0 点，摂食動作 1 点，着衣・身の回りの動作 0 点
投与開始 95 日後	治験当初より四肢筋力低下進行。
投与開始 113 日後	第 10 クール投与終了 2 週間後評価 ALSFRS-R：書字 0 点，摂食動作 1 点，着衣・身の回りの動作 0 点
投与開始 141 日後	第 11 クール投与終了 2 週間後評価 ALSFRS-R：書字 0 点，摂食動作 0 点，着衣・身の回りの動作 0 点 上肢機能廃絶（障害と判断）
投与開始 169 日後	感冒のため，投与開始 154 日後より抗生剤を 1 週間使用した後から下痢・腹痛が出現し，持続していた。ソルデムにて補液。同時期から左季肋部痛出現。投与開始 170 日後 X 線上骨折なし。
投与開始 179 日後	投与開始 177 日後に下痢がひどく治験の来院できず。食事も摂れていないようなため，入院を勧めるも様子を見るとのこと。本日来院，食事を減らしていたら下痢は改善。左季肋部痛は続いている。脱水が心配され，ソルデム点滴。
投与開始 182 日後	食事が摂れていない。脱水で口が渇いて話をするのも困難なため，入院（重篤と判断）。ソルデム，アミノフリード，シーパラ注点滴。左季肋部痛に対し，CT 撮影し，整形外科受診も骨折などの所見は見られず。
投与開始 183 日後	ソルデム，アミノフリード，シーパラ注点滴。本日も下腹部痛が強く，正午すぎにボルタレン坐剤挿肛。本日も摂食なし，補液加療必要。
投与開始 185 日後	食事摂取量は少しずつ増加。ソルデム，アミノフリード，シーパラ注点滴。
投与開始 186 日後	食事増進あり，朝食は完食。食後も疼痛，嘔気など違和感なし。ソルデム，アミノフリード点滴し本日で点滴終了。
投与開始 187 日後	退院。
投与開始 198 日後	呼吸，胸郭の動きは浅く，肺活量%FVC 50%以下のため，BiPAP 導入。
投与開始 218 日後	昼食後の内服の際に嚥下障害となり，その後より喀痰増加。夕食は摂れず，往診医にて点滴施行。23 時頃より呼吸困難が増悪。投与開始 219 日後 AM1:50 救急車にて当院に搬送された。到着時 PO ₂ 113, PCO ₂ 40.3, PH 7.442 (O ₂ 1 L 下)。HR 130 台。BP 130/100 台。RR 28 回，努力様。体温 37 度台。CRP 0.4, WBC 11630。胸部レントゲンでは大きな異常なし。誤嚥性肺炎と判断され，緊急入院。抗生剤（ユナシン 1.5 g 2 V）投与。経管栄養チューブ挿入。
投与開始 220 日後	HR 80 台。SAT 99%。発熱 37.0 度。ユナシン 1.5 g×3 回/日施行。補液

投与開始 221 日後	2000 mL. エンシュアリキッド 3 本/日. 23 時頃喀痰排出不良のため SAT 87%まで低下. 吸痰し, 改善した.
投与開始 222 日後	WBC 5010, CRP 0.74. PO ₂ 129.1, PCO ₂ 49.8, pH 7.4 (O ₂ 1 L 下). ユナシン 1.5 g×2 回/日. 補液 1000 mL/日. 胸部レントゲン上変化なし. 発熱 36 度台となる.
投与開始 224 日後	酸素中止で SAT 97%. ユナシン 1.5 g×2. 呼吸状態落ち着いてきているため抗生剤終了 (誤嚥性肺炎軽快).
投与開始 225 日後	PO ₂ 93.6, PCO ₂ 49.8, pH 7.41.
投与開始 225 日後	呼吸状態も落ち着いてきている. 補液終了.
投与開始 234 日後	第 15 クール投与終了.
投与開始 240 日後	原疾患悪化による呼吸困難を軽減する (吸痰する) 目的でトラヘルパー留置する (重篤と判断).
投与開始 241 日後	痛み自制内であり, 経鼻経管栄養開始再開した.
<p>治験責任医師コメント:</p> <p>ALS の悪化 (上肢機能不全) ※⁹: 原疾患である ALS の進行と考え, 治験薬との因果関係はないと考える.</p> <p>腸炎 ※⁹: 下痢及び左季肋部痛は抗生剤投与による薬剤性腸炎が原因と考え, 治験薬との因果関係はないと判断した.</p> <p>誤嚥性肺炎 ※⁹: 原疾患の悪化により嚥下困難となり, 誤嚥性肺炎になったと考えられる. 治験薬との因果関係は否定的と判断される.</p> <p>ALS の悪化 (呼吸困難) ※⁹: 原疾患の悪化による呼吸困難と考え, 治験薬との因果関係はないと考える. トラヘルパーは呼吸困難を軽減する (吸痰する) 目的にて留置した.</p>	

※⁹: 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

CEZ (Cefazolin): セファゾリン

CT (Computed tomography): コンピュータ断層撮影

HR (Heart rate): 心拍数, BP (Blood pressure): 血圧, RR (Respiratory rate): 呼吸数

SAT (Oxygen saturation): 酸素飽和度

PO₂ (Partial pressure of oxygen): 酸素分圧

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide): 二酸化炭素分圧

%FVC (% forced vital capacity): 努力性肺活量

(12) 症例番号 2202E (MP 群) : 嚥下障害, 呼吸障害

症例番号	2202E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 250 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	UTN03	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 238 日後			
薬剤番号	277 番	身長	159 cm	投与率	100%			
投与群※1	MP 群	体重	42 kg					
併用薬※3	クラビット (調査対象期間開始前～投与開始 156 日後), ムコダイン (調査対象期間開始前～投与開始 194 日後), イソジンガーグル (調査対象期間開始前～投与開始 175 日後), マイテラーゼ (調査対象期間開始前～投与開始 194 日後), メチコバイド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ガスメット (投与開始 14～194 日後), フルナーゼ (投与開始 27～153 日後), ロブ (投与開始 75～221 日後), ムコスタ (投与開始 75～88 日後), セルタッチ (投与開始 75～81 日後), タケプロン (投与開始 141～147 日後), モーラステープ (投与開始 141 日後～調査対象期間以降), サリベート (投与開始 141 日後), レンドルミン D (投与開始 143 日後～調査対象期間以降), マグミット (投与開始 151 日後～調査対象期間以降), エバステル (投与開始 175～193 日後), トフラニール (投与開始 200 日後～調査対象期間以降), PL (投与開始 173～237 日後), ボルタレンサポ (投与開始 140～141 日後), リンデロン-VG (投与開始 145 日後), ガストログラフィン (投与開始 140 日後), キシロカイン (投与開始 140 日後), セルシン (投与開始 140 日後), ブスコパン (投与開始 140 日後), ヴィーン F (投与開始 140～145 日後), タイペラシリン (投与開始 143～144 日後), キシロカインポンプスプレー (投与開始 140 日後), ゼアミツール (投与開始 165 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
嚥下障害 ALS の進行(嚥下障害の進行) 胃腸障害	高度 重篤 (3)	投与開始 131 日後 (1)131 日目 (2)20 日目 (3)6 日目	未回復	投与開始 250 日後 120 日間	原疾患の進行によるものであり, 回復が見込めないため	投与継続	あり PEG	関連なし	対象疾患	
呼吸障害 ALS の悪化(呼吸機能の悪化) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	中等度 重篤 (4)	投与開始 166 日後 (1)166 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 250 日後 85 日間	原疾患の進行によるものであり, 回復が見込めないため	投与継続	あり BiPAP	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1 継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2 発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3 発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）

※8: 第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 253 日前	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」4点（なし）, 「呼吸（起坐呼吸）」4点（なし）, 「呼吸（呼吸不全）」4点（なし）, %FVC 106.8%であった.
投与開始 176 日前	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」4点, 「呼吸（起坐呼吸）」4点, 「呼吸（呼吸不全）」4点, %FVC 74.8%であった.
投与開始 171 日前	治験薬投与開始
投与開始 144 日前	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」4点, 「呼吸（起坐呼吸）」4点, 「呼吸（呼吸不全）」4点, %FVC 80.1%であった.
投与開始 113 日前	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」4点, 「呼吸（起坐呼吸）」4点, 「呼吸（呼吸不全）」4点, %FVC 76.5%であった.
投与開始 85 日前	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」4点, 「呼吸（起坐呼吸）」4点, 「呼吸（呼吸不全）」4点, %FVC 70.9%であった.
投与開始 57 日前	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」4点, 「呼吸（起坐呼吸）」4点, 「呼吸（呼吸不全）」4点, %FVC 81.3%であった.
投与開始 29 日前	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」4点, 「呼吸（起坐呼吸）」4点, 「呼吸（呼吸不全）」4点, %FVC 74.1%であった.
投与開始 1 日目	継続試験治験薬投与開始. ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」4点, 「呼吸（起坐呼吸）」4点, 「呼吸（呼吸不全）」4点, %FVC 69.6%であった.
投与開始 27 日後	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」3点（歩行中に起こる）, 「呼吸（起坐呼吸）」3点（息切れのため夜間の睡眠がやや困難）, 「呼吸（呼吸不全）」4点, %FVC 70.9%であった.
投与開始 54 日後	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」2点{日常生活（食事・入浴・着替え）のいずれかで起こる}, 「呼吸（起坐呼吸）」3点, 「呼吸（呼吸不全）」4点であった.
投与開始 82 日後	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」2点, 「呼吸（起坐呼吸）」3点, 「呼吸（呼吸不全）」4点, %FVC 59.6%であった.
投与開始 112 日後	ALSFRS-R で「呼吸（呼吸困難）」3点, 「呼吸（起坐呼吸）」3点, 「呼吸（呼吸不全）」4点, %FVC 62.0%であった. ALSFRS-R 嚥下3点（初期の摂食障害）

投与開始 131 日後	入院 ALSFRS-R 嚥下 1 点 (補助的なチューブ栄養を必要とする)
投与開始 138 日後	ALSFRS-R で「呼吸 (呼吸困難)」2 点, 「呼吸 (起坐呼吸)」3 点, 「呼吸 (呼吸不全)」4 点, %FVC 42.3%であった.
投与開始 140 日後	経皮的内視鏡下胃瘻造設術施行
投与開始 166 日後	ALSFRS-R で「呼吸 (呼吸困難)」0 点, 「呼吸 (起坐呼吸)」0 点, 「呼吸 (呼吸不全)」2 点 {夜間に継続的に呼吸補助装置 (BiPAP) が必要}, %FVC 45.9%であった. ALSFRS-R 嚥下 1 点
投与開始 176 日後	退院
治験責任医師コメント: ALS の進行 (嚥下障害の進行) ※9: 今回の入院は原疾患の進行により嚥下障害の進行が認められたためであり, 治験薬との因果関係はないと考える. ALS の悪化 (呼吸機能の悪化) ※9: 呼吸機能の低下は原疾患の進行によるものであり, 治験薬との因果関係はないものと判断する.	

※9: 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

BiPAP (Bilevel positive airway pressure): 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

PEG (Percutaneous endoscopic gastrostomy): 経皮内視鏡的胃瘻造設術

%FVC (% forced vital capacity): 努力性肺活量

(13) 症例番号 2703E (MP 群) : 上腕骨骨折

症例番号	2703E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 252 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	MKD0 4	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 236 日後		骨粗鬆症 季節性アレルギー	あり なし
薬剤番号	329 番	身長	151 cm	投与率	100%			
投与群※1	MP 群	体重	54 kg					
併用薬※3	ボナロン錠 5 mg (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), グラケー (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ビソルボン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ヒルドイド (調査対象期間開始前～投与開始 32 日後), PL (投与開始 41～46 日後), フジマツハ顆粒 (投与開始 53～56 日後), インタール点鼻液 (投与開始 70～207 日後), インタール点眼液 (投与開始 152～207 日後), アレジオン (投与開始 152～222 日後), セフゾン (投与開始 58～61 日後), ロキソニン (投与開始 58～61 日後), ムコスタ (投与開始 58～61 日後), 芍薬甘草湯 (投与開始 152 日後～調査対象期間以降), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 44 日後), ボルタレン SR (投与開始 221 日後), セルベックス (投与開始 221 日後), ロキソプロフェンナトリウム (投与開始 231 日後～調査対象期間以降), コバルノン (投与開始 231 日後～調査対象期間以降), タッチロン (投与開始 249 日後), アイコザール (投与開始 247 日後～調査対象期間以降), ソフラチュール (投与開始 61～62 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
上腕骨骨折 右上腕骨骨折 傷害、中毒および処置合併症	中等度 重篤(3)	投与開始 219 日後 (1)219 日目 (2)25 日目 (3)12 日目	回復	投与開始 285 日後 67 日間		投与継続	あり 三角布, バストバンドで固定	関連なし	対象疾患	上下肢機能低下により転倒したため

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ボルタレン SR	経口	投与開始 221 日後	～	投与開始 221 日後	有害事象	右上腕骨骨折
ロキソプロフェンナトリ ウム	経口	投与開始 231 日後	～	調査対象期間以降	有害事象	右上腕骨骨折

<経過>

投与開始2年6ヶ月前	上肢筋力低下出現.
投与開始1年6ヶ月前	症状増悪のため他院受診し, ALS と診断される.
投与開始 253 日前	当院へ受診紹介.
投与開始 247 日前	治験へ仮登録. ALSFRS-R : 40 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 2 点, 歩行 3 点, 階段登り 2 点).
投与開始 167 日前	治験へ本登録. ALSFRS-R : 39 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 2 点, 歩行 3 点, 階段登り 2 点). 治験薬投与開始.
投与開始 136 日前	ALSFRS-R : 39 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 2 点, 歩行 3 点, 階段登り 2 点).
投与開始 111 日前	ALSFRS-R : 39 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 2 点, 歩行 3 点, 階段登り 2 点).
投与開始 83 日前	ALSFRS-R : 39 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 2 点, 歩行 3 点, 階段登り 2 点).
投与開始 55 日前	ALSFRS-R : 39 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 2 点, 歩行 3 点, 階段登り 2 点).
投与開始 27 日前	ALSFRS-R : 39 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 2 点, 歩行 3 点, 階段登り 2 点).
投与開始 1 日目	ALSFRS-R : 39 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 2 点, 歩行 3 点, 階段登り 2 点).
投与開始 33 日後	ALSFRS-R : 40 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 3 点, 歩行 3 点, 階段登り 2 点).
投与開始 56 日後	ALSFRS-R : 40 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 3 点, 歩行 3 点, 階段登り 2 点).
投与開始 84 日後	ALSFRS-R : 36 点 (着衣・身の回りの動作 2 点, 寝床での動作 2 点, 歩行 3 点, 階段登り 0 点).

投与開始 111 日後	ALSFRS-R : 34 点 (着衣・身の回りの動作 1 点, 寝床での動作 1 点, 歩行 3 点, 階段登り 0 点).
投与開始 119 日後	下肢機能低下から, 来院時転倒あり.
投与開始 139 日後	ALSFRS-R : 32 点 (着衣・身の回りの動作 0 点, 寝床での動作 1 点, 歩行 2 点, 階段登り 0 点).
投与開始 167 日後	ALSFRS-R : 31 点 (着衣・身の回りの動作 0 点, 寝床での動作 1 点, 歩行 2 点, 階段登り 0 点).
投与開始 195 日後	ALSFRS-R : 32 点 (着衣・身の回りの動作 0 点, 寝床での動作 1 点, 歩行 2 点, 階段登り 0 点).
投与開始 219 日後	自宅にて転倒し, 右上腕骨近位部骨折. 安静目的にて入院となる. 三角布, バストバンド固定.
投与開始 222 日後～	経過観察
投与開始 285 日後	回復.
治験責任医師コメント: 自宅にて洗濯物を取り込む際, ALS による上肢及び下肢機能低下から体位不安定となり転倒したことが原因であり, 治験薬との因果関係はなしと考える.	

(14) 症例番号 0204E (MM 群) : 呼吸不全

症例番号	0204E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 41 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	THK05	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 38 日後		糖尿病 高脂血症 中耳炎 歯の障害 齲歯	なし あり なし なし なし
薬剤番号	19 番	身長	152 cm	投与率	90%			
投与群※1	MM 群	体重	51 kg					
併用薬※3	サリベート (投与開始 24～40 日後), メバロチン (調査対象期間開始前～投与開始 40 日後), ゲンタシン (調査対象期間開始前～投与開始 40 日後), センノサイド (調査対象期間開始前～投与開始 40 日後), MS 冷シップ (調査対象期間開始前～投与開始 40 日後), ソルデム 3A (投与開始 39～41 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤(1)	投与開始 39 日後 (1)39 日目 (2)11 日目 (3)2 日目	死亡	投与開始 41 日後 3 日間		投与中止	あり O ₂ 吸入	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1 継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み替え名>	投与経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ソルデム 3A	注射	投与開始 39 日後	～	投与開始 41 日後	有害事象	呼吸不全

<経過>

投与開始 29～35 日後	第 8 クール治験薬投与を外来通院で実施. 投与開始 36 日後投与前 SpO ₂ の低下 (88～89%) が一時的に見られた. 呼吸苦の自覚はなし.
投与開始 36～38 日後	入院による治験薬投与を希望されたため, 入院で投与開始 38 日後まで投与実施. 入院後 SpO ₂ の低下が徐々に進行し, 夜間のみ ECG モニター装着しての経過観察となる.
投与開始 39 日後	SpO ₂ の低下進行. 睡眠時 60%台のことあり, 声かけには反応あり.
投与開始 40 日後	発熱 (37 度台). 経口摂取困難, ソルデム 3A 点滴実施. 19 時より酸素吸入を間欠的に実施. 22 時頃より酸素吸入しても SpO ₂ (50%) 改善見られなくなる.
投与開始 41 日後	7 時 55 分心拍数の低下. 8 時 18 分呼吸・心停止し死亡確認.
治験責任医師コメント: 筋萎縮性側索硬化症の進行に伴う自然経過によるものであり, 治験薬との因果関係はないと考える.	

SpO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter) : 経皮的動脈血酸素飽和度

ECG (Electrocardiogram) : 心電図

(15) 症例番号 0403E (MM 群) : 歩行不能, 気管支炎, 呼吸不全, 嚥下障害

症例番号	0403E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 208 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	GNM0 3	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 204 日後		高脂血症 高血圧 不眠症 頭位性回転性めまい	あり あり あり なし
薬剤番号	46 番	身長	148 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	53 kg					
併用薬※3	PL (投与開始 1 日目～6 日後), ビソルボン (投与開始 1 日目～6 日後), クラビット (投与開始 1 日目～6 日後), ガスターD (投与開始 54～204 日後), マグラックス (投与開始 155～183 日後), イソジンガーグル (投与開始 182～194 日後), 酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～投与開始 199 日後), ロキソニン (調査対象期間開始前～投与開始 199 日後), ボルタレン (調査対象期間開始前～投与開始 194 日後), ベネット (調査対象期間開始前～投与開始 194 日後), ラシックス (投与開始 96～194 日後), インテバン (投与開始 155 日後～調査対象期間以降), アリナミン F (調査対象期間開始前～投与開始 194 日後), ユベラ N (調査対象期間開始前～投与開始 194 日後), メパロチン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ノルバスク (調査対象期間開始前～投与開始 199 日後), レンドルミン (調査対象期間開始前～投与開始 198 日後), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ミカルディス (投与開始 203～208 日後), ビタメジン (投与開始 197～203 日後), ラクテック (投与開始 194～202 日後), ユナシン S (投与開始 194～202 日後), ソルデム 3A (投与開始 194～202 日後), ビーフリード (投与開始 197～203 日後), モーラス (投与開始 182～194 日後), グリセリン (投与開始 196 日後～調査対象期間以降), アムロジン (投与開始 195 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
歩行不能 ALS の悪化(下肢機能廃絶) 全身障害および投与局所様態	高度 重篤 (4)	投与開始 141 日後 (1)141 日目 (2)1 日目 (3)14 日目	未回復	投与開始 250 日後 110 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
気管支炎 急性気管支炎 感染症および寄生虫症	中等度 重篤 (3)	投与開始 192 日後 (1)192 日目 (2)27 日目 (3)11 日目	回復	投与開始 202 日後 11 日間		投与継続	あり	関連なし	時間的關係	休業期間中の急性の感染症のため
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (4)	投与開始 208 日後 (1)208 日目 (2)15 日目 (3)5 日目	未回復	投与開始 210 日後 3 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与中止	あり 気管切開	関連なし	対象疾患	

嚥下障害 ALSの悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (4)	投与開始 208日後 (1)208日目 (2)15日目 (3)5日目	未 回 復	投与開始 210日後 3日間	進行性の 疾患で回 復は見込 めない	投 与 継 続	あ り	胃 瘵 造 設	関 連 な し	対 象 疾 患	
------------------------------	-----------------	--	-------------	----------------------	-----------------------------	------------------	--------	------------------	------------------	------------------	--

※1: PM群: 検証プラセボ群 継続MCI-186群, MP群: 検証MCI-186群 継続プラセボ群, MM群: 検証MCI-186群 継続MCI-186群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘵へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)

※8: 第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ユナシンS	注射	投与開始194日後	～	投与開始202日後	有害事象	急性気管支炎

<経過>

投与開始2年1ヶ月前	四肢症状で発症.
投与開始253日前	仮登録時の ALSFRS-R : 45点 (歩行 : 3点, 階段登り : 3点)
投与開始176日前	検証的試験に本登録. ALSFRS-R : 42点 (歩行 : 2点, 階段登り : 1点)
投与開始115日前	ALSFRS-R : 40点 (歩行 : 2点, 階段登り : 0点)
投与開始87日前	ALSFRS-R : 38点 (歩行 : 1点, 階段登り : 0点)
投与開始1日目	継続投与試験へ移行. ALSFRS-R : 36点 (歩行 : 1点, 階段登り : 0点)
投与開始141日後	ALSFRS-R : 32点 (歩行 : 0点, 階段登り : 0点). 下肢機能廃絶.
投与開始194日後	14クール目の開始目的で来院される (入院). 投与開始192日後 咽頭痛, 頭痛などの感冒様症状あり. 発熱はなく様子を見ていたが, 本日, 朝方から咳嗽, 痰がらみあり, 痰喀出困難あり. %FVC : 35.9%と低下. 14:45～ O ₂ :1Lマスクにて開始し, 加療目的にて入院となる. 入院後, 体動時に SPO ₂ : 90～93まで低下するが O ₂ 調節にて95～96に安定. 痰がらみに対しては吸引にて対処. 抗生剤投与開始となる.

	<p>胸部 X-P : 陰影浸潤なし. CRP : 1.6 WBC : 9800 投与開始 54 日後 166 日後 194 日後* 195 日後*</p> <p>%FVC 76.3% 62.7% 35.9%</p> <p>PO₂ 55.4 mmHg 75.2 mmHg</p> <p>PCO₂ 42.2 mmHg 43.9 mmHg</p> <p>* : O₂ : 1 L 鼻カテ下 * : O₂ : 2 L 鼻カテ下</p> <p>ALSFRS-R : 30 点 (歩行 : 0 点, 階段登り : 0 点).</p>
投与開始 195 日後	<p>咳, むせ込みのため食事少量. 食事をペースト状にし経過を見る. 痰がらみ, 咳嗽とも減少傾向であるが, T 37°C 台の微熱が見られる. また, 嚥下がうまくできず, 食事摂取量が更に減少してきた. T 37.0~37.5°C の発熱が続く.</p> <p>O₂ 調節にて安静時 SpO₂ : 95~97 と安定. しかし, 痰の自力喀出は同様に困難で, 体動時や鼻汁・痰貯留時は SpO₂ : 80 台への低下が見られた.</p>
投与開始 197 日後	<p>T 37°C 台の微熱が続くが, 痰がらみ, 咳嗽とも減少傾向. O₂ 調節にて安静時 SPO₂ : 95~97 と安定. 胸部 X-P でも陰影見られず, 抗生剤中止となる.</p>
投与開始 200 日後	<p>口腔, 鼻腔からの吸引では引ききれない程の痰が見られ, 貯留あり. SPO₂ : 70 台まで低下したため, 一時的に O₂ アップ. その後も O₂ 量の調節, 吸引にて経過観察し, SPO₂ : 90 台へ回復.</p> <p>11:55 (O₂ 5 L 鼻カテ) 12:15 (O₂ 10 L リザーバー)</p> <p>PO₂:54.4 mmHg PO₂:80.4 mmHg</p> <p>PCO₂:64.6 mmHg PCO₂:59.4 mmHg</p>
投与開始 201 日後	<p>現状での自力喀痰は困難であり, 痰による窒息のリスクも高いことから気管切開を検討. 本人・家族とも気管切開を希望する.</p> <p>胸 X-P : 浸潤影なし. 肺の縮小, 含気悪い.</p>
投与開始 202 日後	<p>誤嚥している可能性あり欠食とし, Ma チューブ挿入. カロリーはすべて経管栄養にて補充となる.</p>
投与開始 208 日後	<p>胃瘻造設術施行. 気管切開術を施行し, 治験中止となる.</p>
投与開始 210 日後	<p>経過観察中.</p>
<p>治験責任医師コメント :</p> <p>ALS の悪化 (下肢機能廃絶) ※⁹ : 原疾患の症状進行によるもので治験薬との因果関係はないと判断した.</p> <p>急性気管支炎 ※⁹ : 休薬期間中の急性の感染症であり, 治験薬との関係はないと判断した.</p> <p>ALS の悪化 (呼吸不全) ※⁹ : 原疾患の症状進行によるもので治験薬との因果関係はないと判断した.</p> <p>ALS の悪化 (嚥下障害) ※⁹ : 原疾患の症状進行によるもので治験薬との因果関係はないと判断した.</p>	

※⁹ : 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

PO₂ (Partial pressure of oxygen) : 酸素分圧

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide) : 二酸化炭素分圧

SPO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter) : 経皮的動脈血酸素飽和度

T (Temperature) : 体温

X-P (X-ray photograph) : X線写真

Ma チューブ : 胃管

(16) 症例番号 0502E (MM 群) : 嚥下障害

症例番号	0502E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 257 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	JCI05	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 241 日後		高脂血症 坐骨神経痛	なし なし
薬剤番号	58 番	身長	160 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	64 kg					
併用薬※3	レンカルボン (投与開始 234 日後), ヴィーン D (投与開始 234～236 日後), ソリター T3 号 (投与開始 234～235 日後), セファメジン α (投与開始 234 日後), キシロカインポンプスプレー (投与開始 234 日後), キシロカインシリンジ (投与開始 234 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤(4)	投与開始 234 日後 (1)234 日目 (2)6 日目 (3)-7 日目	未回復	投与開始 257 日後 24 日間	原疾患によるもので回復が見込めなため	投与継続	あり PEG 造設	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 172 日前	検証的試験本登録時の ALSFRS-R「嚥下」は3点（初期の摂食障害・時に食物を喉につまらせる）、「唾液分泌」は1点（顕著に過剰な唾液・よだれが垂れる）。
投与開始 165～17 日前	検証的試験の治験薬投与。（第1クール～第6クール）
投与開始 140 日前	第1クール終了2週間後の ALSFRS-R「嚥下」は2点（食物の内容が変化・継続して食べられない）。
投与開始 112 日前	第2クール投与終了2週間後の ALSFRS-R「唾液分泌」は0点（著しいよだれ・絶えずティッシュやハンカチを必要とする）。
投与開始 1 日目	継続試験に移行。第7クール以降の治験薬投与。
投与開始 213 日後	（第14クール投与終了日）食事でむせこむこと増え、胃瘻をつくることに同意いただく。
投与開始 229 日後	第14クール投与終了2週間後の ALSFRS-R「嚥下」は1点（補助的なチューブ栄養を必要とする）。 第15クール治験薬投与開始。
投与開始 232 日後	入院。消化器外科コンサルト、術前の説明を受け、同意。
投与開始 234 日後	内視鏡的胃瘻造設術施行。
投与開始 235 日後	術後の経過良好。経口摂取再開。当面、胃瘻は通水のみ実施予定。
治験責任医師コメント： 原疾患の進行によるものと考えられ、治験薬との因果関係は関連なしと判断する。	

PEG（Percutaneous endoscopic gastrostomy）：経皮内視鏡的胃瘻造設術

(17) 症例番号 0508E (MM 群) : 呼吸不全, 肺炎

症例番号	0508E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 246 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	JCI11	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 236 日後		高血圧 糖尿病 胃炎 足部白癬 背部痛	あり あり あり あり
薬剤番号	53 番	身長	154 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	51 kg					
併用薬※3	セルベックス (調査対象期間開始前～投与開始 240 日後), ベイスン OD (調査対象期間開始前～投与開始 240 日後), レニベース (調査対象期間開始前～投与開始 240 日後), モーラス (調査対象期間開始前～投与開始 240 日後), イソジンガーグル (調査対象期間開始前～投与開始 240 日後), ラミシール (調査対象期間開始前～投与開始 240 日後), レスタミン (投与開始 1 日目～86 日後), ムコダイン (投与開始 2～240 日後), リンデロン-V (投与開始 88～198 日後), レンドルミン (投与開始 145～174 日後), マイスリー (投与開始 175～240 日後), サトウザルベ (投与開始 173～240 日後), KN1 号 (投与開始 159～211 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 131 日後), パンスポリン (投与開始 240～245 日後), ポタコール R (投与開始 240～246 日後), ノボリン R 注 (投与開始 240～245 日後), ビーフリード (投与開始 240～245 日後), ネオラミン・スリービー (投与開始 240～245 日後), ビソルボン (投与開始 240～245 日後), アタラックス-P (投与開始 244～246 日後), ドルミカム (投与開始 243 日後), エビネフリン (投与開始 246 日後), 硫酸アトロピン (投与開始 246 日後), ノボリン R 注 (投与開始 209～211 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重症性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤(1)	投与開始 240 日後 (1)240 日目 (2)14 日目 (3)5 日目	死亡	投与開始 246 日後 7 日間		投与中止	あり 気管切開, NIPPV	関連なし	対象疾患	
肺炎 肺炎 感染症および寄生虫症	高度 重篤(1)	投与開始 240 日後 (1)240 日目 (2)14 日目 (3)5 日目	死亡	投与開始 246 日後 7 日間		投与中止	あり 気管切開, NIPPV	関連なし	対象疾患	喀痰増加及び排出困難が原因と考える

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験発登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
パンスポリン	注射	投与開始 240 日後	～	投与開始 245 日後	有害事象	肺炎

<経過>

投与開始 229 日後	血液ガス pH 7.341 PCO ₂ 57.5 PO ₂ 73.7
投与開始 236 日後	第 15 クール治験薬の投与が完了し、当院退院。
投与開始 239 日後	近医で点滴実施（生食 250 ml）。特にいつもと変わりなし。
投与開始 240 日後	咳、呼吸困難感で近医受診。SaO ₂ 80～82%と低下しており肺 CT 上も肺炎が疑われ、同日入院。（左下肺野に淡い浸潤影）パンスポリン開始。酸素 0.5 ℓ→1 ℓ→1.5 ℓ nasal 管理。
投与開始 241 日後	CO ₂ ナルコーシス（pH7.248 PCO ₂ 93.7 PO ₂ 76.4）となり、O ₂ 1.5 ℓで BiPAP 装着。→pH 7.435 PCO ₂ 65.0 PO ₂ 74.1。
投与開始 243 日後	意識清明。痰の貯留が頻回であり、気管切開を施行。SaO ₂ 87%に対し、気管切開部のマスクで O ₂ 1 ℓ 開始、SaO ₂ 93～94%。 pH 7.362 PCO ₂ 75.6 PO ₂ 79.3, O ₂ 0.75 ℓ へ。SaO ₂ 94%維持。夜は眠剤使用せず入眠。
投与開始 244 日後	顔色良く、SaO ₂ 95%、痰少量。「水飲みたい、ごはん」とロパクで訴えあり。pH 7.369 PCO ₂ 77.5 PO ₂ 158.1, O ₂ 0.5 ℓ へ。トロミ水スプーン 1 杯をスムーズに嚥下（本人希望）。 21:00 体温 37.1 度、SaO ₂ 95%。喉の違和感訴えあり。2 回ほど呼吸停止あり。痰少量のみ。pH 7.410 PCO ₂ 66.0 PO ₂ 74.2。アタラックス P (25) 1A + 生食 100 ml を点滴するが良眠得られず。諸々訴えがあった。
投与開始 245 日後	7:00 意識良い。SaO ₂ 95%、痰少量。体温 36.7 度。日中やや呼吸運動浅めで経過する。SaO ₂ 95～96%、体温 36 度台後半。
投与開始 246 日後	0:00 眠剤希望にてアタラックス P (25) 1A + 生食 100 ml 点滴。 3:00～5:00 しかし眠れず、30 分～1 時間おきに Ns コールあり。痰少量。 6:30 布団をはずして、とコール。 6:35 うとうとされているが、物音ですぐ開眼。 7:30 訪室時、顔面蒼白、呼吸停止状態を発見。アンビュー加圧、心マッサージ等蘇生施すもモニター上波形戻らず。 7:40 呼吸器装着。 8:33 死亡確認。
治験責任医師コメント： ALS の悪化（呼吸不全）※9：喀痰増加及び排出困難が見られてきており、原疾患の進行によ	

るものと考えられる。従って、治験薬との因果関係は関連なしと判断する。
肺炎^{※9}：喀痰増加及び排出困難が見られてきており、原疾患の進行によるものと考えられる。従って、治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

※9：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については、有害事象名特定のため、本稿作成時に追記した。

NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation)：非侵襲的陽圧換気

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide)：二酸化炭素分圧

PO₂ (Partial pressure of oxygen)：酸素分圧

SaO₂ (Arterial oxygen saturation)：動脈血酸素飽和度

Ns (Nurse) コール：看護師呼び出し装置

BiPAP (Bilevel positive airway pressure)：人工呼吸器（非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法）

(18) 症例番号 0608E (MM 群) : 嚥下障害

症例番号	0608E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	MCI08	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 234 日後		便秘 白癬感染 胃潰瘍 十二指腸潰瘍 不安障害	なし なし あり あり あり
薬剤番号	77 番	身長	152 cm	投与率	98.8%			
投与群※1	MM 群	体重	44 kg					
併用薬※3	ムコソルバン (調査対象期間開始前～投与開始 90 日後), パキシル (投与開始 29 日後～調査対象期間以降), タケプロン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), メイラックス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ビオフェルミン (投与開始 66～73 日後), ラクテック (投与開始 70 日後), ソルデム 3AG (投与開始 71～72 日後), プリンペラン (投与開始 70 日後), ビタメジン (投与開始 70～72 日後), セルベックス (投与開始 85～180 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 29 日後), ムコソルバン: 液 (投与開始 91 日後～調査対象期間以降), セルベックス (投与開始 181 日後～調査対象期間以降), インテパン (調査対象期間開始前～投与開始 113 日後), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), モーラス (投与開始 93 日後～調査対象期間以降), ボルタレンサボ (投与開始 92 日後), ボルタレン (投与開始 140 日後～調査対象期間以降), アタラックス-P (投与開始 91 日後), セファメジン (投与開始 91～94 日後), ペンタジン (投与開始 91～92 日後), ピリナジン (投与開始 93 日後), アズノール (投与開始 96～103 日後), キシロカイン (投与開始 91 日後), キシロカイン (投与開始 91 日後), ヴィーン D (投与開始 91～97 日後), ソルデム 3AG (投与開始 91～96 日後), ビタメジン (投与開始 91～96 日後), ビーフリード (投与開始 91～99 日後), ガスター (投与開始 91～96 日後), プロモックス (投与開始 37～39 日後), ゲンタシン (投与開始 184～196 日後), SP (投与開始 196～206 日後), ラキソベロン (投与開始 106 日後～調査対象期間以降), ソルデム 3AG (投与開始 233 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (4)	投与開始 196 日後 (1)196 日目 (2)1 日目 (3)-15 日目	未回復	投与開始 274 日後 79 日間	原疾患によるものであり回復が見込めないため	投与継続	あり 胃瘻	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 85 日後	第 9 クール終了後評価で ALSFRS-R 嚥下のスコア「2」
投与開始 91 日後	原疾患の進行により嚥下障害が進み、今後の経過を考え胃瘻を造設した。経口摂取は可能であった。
投与開始 113 日後	第 10 クール終了後評価で ALSFRS-R 嚥下のスコア「1」 経口摂取量も減少し、夜間継続的に呼吸補助装置（BiPAP）が必要となる。
投与開始 168 日後	第 12 クール終了後評価にて呼吸困難見られ呼吸機能検査が実施できなかった。1 日中呼吸補助装置（BiPAP）が必要となる。
投与開始 196 日後	第 13 クール終了後評価で ALSFRS-R 嚥下のスコア「0」 経口摂取不能、全面的に胃瘻から栄養摂取。
投与開始 209 日後	嚥下「0」の状態を重篤な有害事象と判断した。
治験責任医師コメント： 嚥下障害の進行については、原病の進行に伴うものと判断できるため、治験薬とは因果関係はないものとする。現在胃瘻設置により栄養状態は良好であり、医学的な見地からは十分な対策を講じている。	

BiPAP（Bilevel positive airway pressure）：人工呼吸器（非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法）

(19) 症例番号 0611E (MM 群) : 嚥下障害, 呼吸障害, 歩行障害

症例番号	0611E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 172 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	MCI11	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 172 日後		高血圧 高脂血症 胃潰瘍 便秘	ありなし ありあり
薬剤番号	75 番	身長	162 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	55 kg					
併用薬※3	タケプロン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アムロジン OD (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ユベラ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), 酸化マグネシウム (投与開始 84 日後～調査対象期間以降), ムコダイン (投与開始 117 日後～調査対象期間以降), ラクソベロン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ビソルボン (投与開始 145 日後～調査対象期間以降), ラクテック (投与開始 172 日後), ソルデム 3A (投与開始 172 日後), セファメジン (投与開始 172 日後), ペンタジン (投与開始 172 日後), キシロカイン (投与開始 172 日後), アズノール (投与開始 57～60 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤(4)	投与開始 84 日後 (1)84 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 186 日後 103 日間	原疾患によるもので回復の見込みがないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
呼吸障害 ALS の悪化(呼吸障害) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤(4)	投与開始 149 日後 (1)149 日目 (2)10 日目 (3)1 日目	未回復	投与開始 186 日後 38 日間	原疾患によるもので回復見込めないため	投与中止	あり BiPAP, 気管切開, 人工呼吸器	関連なし	対象疾患	
歩行障害 ALS の悪化(歩行不全) 全身障害および投与局所様態	高度 重篤(4)	投与開始 168 日後 (1)168 日目 (2)1 日目 (3)-4 日目	未回復	投与開始 186 日後 19 日間	原疾患によるもので回復見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃薬へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの

経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合）、3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）

※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）

※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 170 日前	本登録時評価 ALSFRS-R 唾液分泌・嚥下のスコア共に「3」、歩行「2」、階段登り「1」（検証的試験）。
投与開始 86 日前	第3クール終了後評価で ALSFRS-R 唾液分泌・嚥下のスコア共に「2」（検証的試験）。歩行「2」、階段登り「0」。
投与開始 70 日前	今後の経過を考え予防的に胃瘻を造設した。
投与開始 57 日前	第4クール終了後評価で ALSFRS-R 唾液分泌・嚥下のスコア共に「1」 経口摂取可能。
投与開始 30 日前	第5クール終了後評価で ALSFRS-R スコア 唾液分泌「0」・嚥下「1」経口摂取可能。歩行「1」、階段登り「0」。
投与開始 1 日目	第6クール終了（検証的試験終了）。 継続投与試験開始 第7クール開始。 胃瘻からの栄養に移行。
投与開始 84 日後	第9クール終了後評価で ALSFRS-R 唾液分泌・嚥下のスコア共に「0」。呼吸機能%FVC 74.4%。唾液分泌・嚥下「0」の状態を重篤な有害事象と判断した。
投与開始 140～149 日後	第12クール投与にて入院。呼吸機能%FVC 48.0%、喀痰喀出困難にて吸入施行。今後、呼吸機能低下が考えられるため BiPAP 導入開始する。
投与開始 158 日後	22時頃自宅にて BiPAP 中痰詰り、呼吸困難のため近医へ救急搬送、吸入・吸引・酸素療法にて軽減、24時帰宅する。
投与開始 168 日後	第12クール終了後評価 歩行「0」、階段登り「0」。 第13クール投与目的にて入院、呼吸機能%FVC 39.3%、家族より気管切開等検討依頼あり。
投与開始 172 日後	患者様も決断し、気管切開術・声門閉鎖術施行。
投与開始 173 日後	プロトコール規定により治験中止となる。
投与開始 198 日後	投与開始 168 日後以降の被験者の経過を観察し、歩行・階段登り「0」の状態を重篤な有害事象と判断した。

治験責任医師コメント：

ALS の悪化（嚥下障害）※⁹：嚥下障害の進行については、原病の進行に伴うものと判断できるため、治験薬との因果関係はないものと考える。現在胃瘻設置により栄養状態は良好であり、医学的な見地からは十分な対策を講じている。

ALS の悪化（呼吸障害）※⁹：本患者は嚥下機能、呼吸機能の低下が徐々に進行し、特に夜間の唾液のたれ込みによると思われる窒息を繰り返したため、重篤な有害事象と判断した。可及的速やかに気道確保が必要と考えられ、ご本人、ご家族の同意の上気管切開術・声門閉鎖術を行った。本処置に至る嚥下障害並びに呼吸障害の低下は原病の進行に伴うものと考えられ、治験薬との因果関係はないものと考えられる。

ALS の悪化（歩行不全）※⁹：本患者は、治験開始前より原疾患による下肢の筋力低下が進行しており、治験開始後も徐々に進行し歩行不全に至ったものである。治験薬投与開始後の進行も急激な進行はなく通常の進行と同様であり、治験薬との因果関係はないものと考えられる。

※⁹：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については、有害事象名特定のため、本稿作成時に追記した。

BiPAP（Bilevel positive airway pressure）：人工呼吸器（非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法）

%FVC（% forced vital capacity）：努力性肺活量

(20) 症例番号 0707E (MM 群) : 歩行障害

症例番号	0707E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 251 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	NMS07	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 232 日後		高脂血症 発疹	なし なし
薬剤番号	86 番	身長	169 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	63 kg					
併用薬※3	メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ムコダイン (投与開始 87 日後～調査対象期間以降), フロモックス (投与開始 92～96 日後), PL (投与開始 92～96 日後), メジコン (投与開始 92 日後～調査対象期間以降), プルゼニド (投与開始 94 日後), ビオフェルミン R (投与開始 94 日後～調査対象期間以降), クラリシッド (投与開始 167～174 日後), アレジオン (投与開始 216 日後～調査対象期間以降), グリセリン (投与開始 95 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
歩行障害 ALS の悪化(下肢機能不全) 全身障害および投与局所様態	中等度 重篤(4)	投与開始 59 日後 (1)59 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 251 日後 193 日間	原疾患の進行によるものであり回復は見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)

※8: 第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 169 日前	検証的試験本登録. ALSFRS-R スコア：階段登り「0」、歩行「2」.
投与開始 1 日目	検証的試験の最終評価時（第 6 クール）、ALSFRS-R スコア：階段登り「0」、歩行「1」. ALS の悪化（独立歩行不能）として有害事象報告. 検証的試験に引き続き継続投与試験投与開始となる（第 7 クール）.
投与開始 59 日後	第 8 クール後 ALSFRS-R スコア：階段登り「0」、歩行「0」.
投与開始 165 日後	第 12 クール後 ALSFRS-R スコア：階段登り「0」、歩行「0」. Modified Norris Scale, ALSAQ40 等ほかの評価も下肢機能等に関する項目はほぼ不可となる.
投与開始 212 日後	第 14 クール期間中. 被験者の状態を総合的に評価し重篤な有害事象と判断した.
治験責任医師コメント： 原疾患である筋萎縮性側索硬化症の進行に伴う事象であり、治験薬との因果関係はないと判断した.	

ALSAQ40 (Amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire) : ALS 評価質問表

(21) 症例番号 0802E (MM 群) : 歩行障害, 筋骨格障害

症例番号	0802E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	TO-M CI-03	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 237 日後		うつ病 良性前立腺肥大症 便秘	あり あり あり
薬剤番号	95 番	身長	164 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	59 kg					
併用薬※3	ウブレチド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), テトラミド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アビシヨット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), パキシル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アローゼン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ツムラ補中益気湯エキス顆粒 (医療用) (調査対象期間開始前～投与開始 21 日後), ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒 (医療用) (調査対象期間開始前～投与開始 21 日後), ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒 (医療用) (調査対象期間開始前～投与開始 21 日後), ツムラ疎経活血湯エキス顆粒 (医療用) (調査対象期間開始前～投与開始 21 日後), フラビタン (投与開始 13 日後～調査対象期間以降), ピドキサール (投与開始 13 日後～調査対象期間以降), ニゾラール (投与開始 13 日後～調査対象期間以降), ツムラ大承気湯エキス顆粒 (医療用) (投与開始 29～168 日後), リンデロン-VG (投与開始 37 日後～調査対象期間以降), サトウザルベ (投与開始 37～57 日後), リドメックス: 液 (投与開始 149 日後～調査対象期間以降), 酸化マグネシウム (投与開始 57～85 日後), ニゾラール (投与開始 58～92 日後), レシカルボン (投与開始 141 日後～調査対象期間以降), キンダベート (投与開始 149 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
歩行障害 ALS の悪化(下肢機能不全) 全身障害および投与局所様態	高度 重篤(4)	投与開始 113 日後 (1)113 日目 (2)1 日目 (3)-13 日目	未回復	投与開始 253 日後 141 日間	原疾患によるものであり, 回復が見込まれないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能不全) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 225 日後 (1)225 日目 (2)1 日目 (3)-12 日目	未回復	投与開始 253 日後 29 日間	原疾患によるものであり, 回復が見込まれないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）

※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始1日目	第7クールの投与開始前の ALSFRS-R 評価 (書字：3, 摂食動作：2, 着衣・身の回りの動作：2, 寝床での動作：3, 歩行：2, 階段登り：1)
投与開始29日後	第7クール後の ALSFRS-R 評価 (寝床での動作：2) に悪化
投与開始57日後	第8クール後の ALSFRS-R 評価 (書字：1, 着衣・身の回りの動作：0, 寝床での動作：1, 階段登り：0) に悪化
投与開始86日後	第9クール後の ALSFRS-R 評価 (書字：0) に悪化, (着衣・身の回りの動作：1) に改善
投与開始113日後	第10クール後の ALSFRS-R 評価 (歩行：1) に悪化
投与開始141日後	第11クール後の ALSFRS-R 評価は前回と変化なし
投与開始169日後	第12クール後の ALSFRS-R 評価 (摂食動作：1) に悪化
投与開始194日後	第13クール後の ALSFRS-R 評価 (寝床での動作：0) に悪化
投与開始225日後	第14クール後の ALSFRS-R 評価 (摂食動作：0, 着衣・身の回りの動作：0, 歩行：0) に悪化 書字, 摂食動作, 着衣・身の回りの動作, 寝床での動作, 歩行, 階段登りの ALSFRS-R 評価がすべて0点となり, 上肢機能不全, 下肢機能不全で重篤な有害事象と判断
投与開始237日後	第15クールの投与をすべて終了
治験責任医師コメント： ALSの悪化（上肢機能不全）※9：原疾患の悪化であり，治験薬との因果関係はないと判断する。 ALSの悪化（下肢機能不全）※9：原疾患の悪化であり，治験薬との因果関係はないと判断する。	

※9：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については，有害事象名特定のため，本稿作成時に追記した。

(22) 症例番号 0901E (MM 群) : 呼吸不全

症例番号	0901E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 206 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	SSS01	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 206 日後		カテーテル留置部位発 疹	あり
薬剤番号	116 番	身長	166 cm	投与率	100%		下痢	なし
投与群※1	MM 群	体重	42 kg					
併用薬※3	ゲンタシン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ガスター (経口) (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), 亜鉛華 (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), クリアナール (調査対象期間開始前～投与開始 59 日後), ユベラ N (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), フィジオ 35 (投与開始 3～10 日後), プリンペラン (投与開始 3～4 日後), ガスター (注射) (投与開始 3～8 日後), プスコパン (投与開始 5 日後), アズノール (投与開始 28 日後～調査対象期間以降), ピリナジン (投与開始 111～118 日後), ムコダイン (投与開始 111～117 日後), クラリス (投与開始 111～118 日後), アベロックス (投与開始 113～119 日後), PL (投与開始 120～126 日後), ミルタックス (投与開始 173～175 日後), レンドルミン (投与開始 201 日後～調査対象期間以降), デパス (投与開始 201 日後～調査対象期間以降), ピリナジン (投与開始 204 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	なし							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (4)	投与開始 206 日後 (1)206 日目 (2)10 日目 (3)1 日目	未回復	投与開始 376 日後 171 日間	ALS の進行によるものであり回復は見込まれないため	投与中止	あり 気管切開施行, レスピレータ装着	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 29 日後	%FVC : 53.8%, ALSFRS-R 10. 呼吸 (1) 呼吸困難「4. なし」→「3. 歩行中に起こる」に進行.
投与開始 171 日後	%FVC : 26.5%, ALSFRS-R 10. 呼吸 (1) 呼吸困難「3. 歩行中に起こる」
投与開始 197 日後	%FVC : 20.3%, ALSFRS-R 10. 呼吸 (1) 呼吸困難「3. 歩行中に起こる」
投与開始 199 日後	仰向けに寝ると痰が喉に詰まって息苦しいとの訴えあり.
投与開始 204 日後	この数日, 悪化が目に見えて進んでいる. 本人が気管切開を希望しているため, 第 14 クール投与終了後の投与開始 206 日後に気管切開を実施することとなった.
投与開始 206 日後	AM 第 14 クール投与終了. PM 気管切開術を施行. 17:00—覚醒, T : 38.1°C タイペラシリン投与, クーリング実施.
投与開始 207 日後	T : 38.7°C タイペラシリン, ピリナジン投与, クーリング実施.
投与開始 208 日後	T : 38.4°C タイペラシリン投与, クーリング実施.
投与開始 209 日後	人工呼吸器離脱 (9:00—21:00)
投与開始 210 日後	術後の発熱もほぼ回復し, 経過観察中.
治験責任医師コメント: 呼吸不全は原疾患 (ALS) の進行によるものであり, 治験薬との関連はないと考える.	

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

T (Temperature) : 体温

(23) 症例番号 0904E (MM 群) : 嚥下障害, 呼吸不全

症例番号	0904E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 228 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	SSS04	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 227 日後		不眠症 骨粗鬆症	あり あり
薬剤番号	111 番	身長	146 cm	投与率	98.8%			
投与群※1	MM 群	体重	52 kg					
併用薬※3	ハルシオン (調査対象期間開始前～投与開始 227 日後), エビスタ (調査対象期間開始前～投与開始 227 日後), メチコパール (投与開始 10～227 日後), ユベラ N (投与開始 10～227 日後), ガスター (経口) (投与開始 227 日後), ボルタレン : テープ 15 mg (投与開始 66～206 日後), インテバン (投与開始 113～206 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 199 日後), レシカルボン (投与開始 206～214 日後), ネオパレン 1 号 (投与開始 207～211 日後), キシロカイン (投与開始 207 日後), アドナ (投与開始 207 日後), トランサミン (投与開始 207 日後), ボルタレンサボ (投与開始 207 日後), タイベラシリン (投与開始 207～213 日後), フィジオ 35 (投与開始 207～213 日後), ゲンタシン (投与開始 207～227 日後), グリセリン (投与開始 218～224 日後), レンドルミン (投与開始 224～227 日後), ラクテック (投与開始 228 日後), プルゼニド (投与開始 201 日後), ガスター (注射) (投与開始 207～213 日後)							
リルゾールの使用	なし							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下の悪化) 胃腸障害	中等度 重篤 (3, 4)	投与開始 207 日後 (1)207 日目 (2)11 日目 (3)2 日目	未回復	投与開始 228 日後 22 日間	被験者死亡のため	投与継続	あり 胃瘻造設	関連なし	対象疾患	
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (1)	投与開始 228 日後 (1)228 日目 (2)4 日目 (3)2 日目	死亡	投与開始 228 日後 1 日間		投与中止	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群 : 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群 : 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群 : 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証 : 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続 : 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 1 日目	第 6 クールの ALSFRS-R 評価 3. 嚥下「3」→「2」に進行.
投与開始 197 日後	第 13 クール ALSFRS-R 10. 呼吸 (1) 呼吸困難「4. なし」, (2) 起座呼吸「4. なし」, (3) 呼吸不全「4. なし」, 2. 唾液分泌「2. 中等度に過剰な唾液」, 3. 嚥下「2. 食物の内容が変化」.
投与開始 206 日後	第 14 クール投与終了.
投与開始 207 日後	嚥下の ALSFRS-R 評価は変化はないが, 悪化進行はしており, 誤嚥予防も含めて, 胃瘻造設術を施行.
投与開始 225 日後	第 14 クール ALSFRS-R 10. 呼吸 (1) 呼吸困難「2. 日常動作のいずれかで起こる」, (2) 起座呼吸「4. なし」, (3) 呼吸不全「4. なし」, 2. 唾液分泌「2. 中等度に過剰な唾液」, 3. 嚥下「0. 全面的に非経口性または腸管性栄養」.
投与開始 227 日後	第 15 クール 3 日目の投与を終了後, 投与開始 207 日後の胃瘻造設に伴い入院が 1 ヶ月と長くなったために一旦帰宅したいとの被験者の希望により, 今後は外来投与へ切り替えることとなり, 4 日目の外来投与のために投与開始 229 日後に再来院する予定で退院し, 帰宅された.
投与開始 228 日後	朝, 自宅で胃瘻より栄養剤を注入後, ご家族が少し目を離されて戻ったところ, 息をされていないことに気がつき, 救急車を要請. AM8:10 救急車にて搬送され, ラクテック 500 ml を静注中, 心肺蘇生されるも反応なし. モニター上心停止. 送気バッグにて人工呼吸するも反応なし. AM8:13 人工呼吸中止. 既に硬直始まっている. 末梢・体幹も冷感あり. AM8:15 死亡が確認された.
治験責任医師コメント: ALS の悪化 (嚥下の悪化) ※9: 嚥下の悪化は原疾患 (ALS) の進行によるものであり, 治験薬との関連はないと考える. ALS の悪化 (呼吸不全) ※9: 呼吸不全は原疾患 (ALS) の進行によるものであり, 治験薬との関連はないと考える.	

※9: 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

(24) 症例番号 0912E (MM 群) : 呼吸不全

症例番号	0912E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 208 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	SSS16	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 206 日後			
薬剤番号	106 番	身長	155 cm	投与率	96.2%			
投与群※1	MM 群	体重	37 kg					
併用薬※3	ユベラ N (調査対象期間開始前～投与開始 83 日後), メチコバル (調査対象期間開始前～投与開始 83 日後), クリアナール (調査対象期間開始前～投与開始 206 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 87 日後), ゲンタシン (投与開始 14～15 日後), フィジオ 35 (投与開始 206 日後～調査対象期間以降), ユベラ N (投与開始 84～206 日後), メチコバル (投与開始 84～206 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (4)	投与開始 144 日後 (1)144 日目 (2)1 日目 (3)-13 日目	未回復	投与開始 224 日後 81 日間	ALS の悪化に伴う症状で回復の見込みなし	投与中止	あり 気管切開術、人工呼吸器装着	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 { 検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験) }

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)

※8: 第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 1 日目	%FVC : 35.9% 血液ガス測定 : PCO ₂ 49.9 mmHg, PO ₂ 74 mmHg, O ₂ sat 95% 第 6 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 評価 「10. 呼吸 (1) 呼吸困難 : 3 点 歩行中に起こる」に悪化
投与開始 28 日後	%FVC : 45.6% 第 7 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 評価 「10. 呼吸 (1) 呼吸困難 : 2 点 日常動作のいずれかで起こる」に悪化
投与開始 144 日後	%FVC : 32.1% 第 11 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 評価 「10. 呼吸 (1) 呼吸困難 : 1 点 座位または臥位いずれかで起こる」に悪化
投与開始 157 日後	血液ガス測定 : PCO ₂ 61.8 mmHg, PO ₂ 64 mmHg, O ₂ sat 90%
投与開始 178 日後	第 13 クール投与 7 本目より, 被験者・家人の希望にて呼吸補助装置 (BiPAP) 導入目的で入院投与へ変更する.
投与開始 182 日後	BiPAP の導入には至らなかったが, 被験者の希望により在宅へ持ち帰る. 退院時より在宅酸素療法を開始.
投与開始 196 日後	%FVC : 38.8% 第 13 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R 評価 「10. 呼吸 (3) 呼吸不全 : 3 点 間欠的に呼吸補助装置 (BiPAP) が必要」に悪化
投与開始 206 日後	外来にて第 14 クール 7 本目投与実施. 帰宅後より排痰困難出現し, 臨時訪問看護を要請するが, 症状改善しないため当センターへ救急車で来院. 18:50 緊急入院となった. 酸素吸入, 輸液開始. 血液ガス測定 : PCO ₂ 62 mmHg, PO ₂ 56.5 mmHg, O ₂ sat 88%
投与開始 207 日後	本日より治験薬の投与は中止. 主治医より呼吸状態改善のため気管切開が必要であると判断され, 被験者・家人も同意する. 投与開始 208 日後 気管切開予定となる.
投与開始 208 日後	治験中止. 14 時より気管切開術を施行, 人工呼吸装置のため SAE と判断する.
治験責任医師コメント : 呼吸不全は, 原疾患 (ALS) の進行によるものであり, 治験薬との関連はないと考える.	

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide) : 二酸化炭素分圧

PO₂ (Partial pressure of oxygen) : 酸素分圧

O₂ sat (Oxygen saturation) : 酸素飽和度

BiPAP (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

SAE (Serious adverse event) : 重篤な有害事象

(25) 症例番号 1008E (MM 群) : 気管支肺炎

症例番号	1008E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 177 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	MCI-K E-12	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 176 日後		うつ病 便秘 先天性ビリルビン代謝 異常	あり なし なし
薬剤番号	128 番	身長	167 cm	投与率	98.4%			
投与群※1	MM 群	体重	56 kg					
併用薬※3	セロクエル (調査対象期間開始前～投与開始 175 日後), パリエット (調査対象期間開始前～投与開始 174 日後), ボルタレン (投与開始 45～72 日後), プルゼニド (投与開始 52～86 日後), ムコスタ (投与開始 52～174 日後), リボスチン (投与開始 24～100 日後), カリーユニ (投与開始 24～175 日後), マイティア [人工涙液] (投与開始 59～163 日後), トレドミン (投与開始 87～175 日後), マグミット (投与開始 87～176 日後), レンドルミン D (投与開始 113～156 日後), アモバン (投与開始 113～175 日後), アジャスト A (投与開始 113～156 日後), タケブロン (投与開始 174～176 日後), セルベックス (投与開始 174～176 日後), リン酸コデイン (投与開始 174～176 日後), リスパダール (投与開始 175～176 日後), ランドセン (投与開始 177 日後), リボトリール (投与開始 177 日後), アタラックス-P (投与開始 175 日後), セレネース (投与開始 176 日後), ラクテック (投与開始 171～177 日後), ビタメジン (投与開始 176～177 日後), アスכולビン酸 (投与開始 176～177 日後), ガスター (投与開始 176～177 日後), モダシン (投与開始 177 日後), マイスリー (投与開始 157～175 日後), ボスミン (投与開始 176 日後), メイロン (投与開始 176 日後), カコージン (投与開始 177 日後), ソリター T3 号 (投与開始 176～177 日後), MS 温シップ (調査対象期間開始前～投与開始 30 日後), PL (投与開始 171～174 日後), キシロカイン (経口) (投与開始 44 日後), キシロカインポンプスプレー (投与開始 44 日後), キシロカイン (外用) (投与開始 44 日後), プロナーゼ MS (投与開始 44 日後), 炭酸水素ナトリウム (投与開始 44 日後), ガスコン (投与開始 44 日後), トロンビン (投与開始 44 日後), キシロカイン (経口) (投与開始 148 日後), プロナーゼ MS (投与開始 148 日後), 炭酸水素ナトリウム (投与開始 148 日後), ガスコン (投与開始 148 日後), プロボフォル (投与開始 148 日後), ハルトマン D (投与開始 148 日後), ヒアレイン (投与開始 164～175 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
気管支肺炎	高度	投与開始 168 日後	死亡	投与開始 177 日後		投与中止	あり		対象疾患	原病に伴う 嚥下障害からきた 肺炎と判断する
気管支肺炎	重篤 (1)	(1)168 日目		10 日間						
感染症および寄生虫症		(2)26 日目 (3)12 日目								

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）

※8: 第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
モダシン	注射	投与開始 177 日後	～	投与開始 177 日後	有害事象	気管支肺炎
PL	経口	投与開始 171 日後	～	投与開始 174 日後	有害事象	気管支肺炎

<経過>

投与開始 247 日前	筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験（第 III 相）への参加同意を取得. ALSFRS-R スコア {3. 嚙下 3 点, 10. 呼吸 (1) 4, (2) 4, (3) 4 点}.
投与開始 246 日前	仮登録実施.
投与開始 168 日前	ALSFRS-R スコア {3. 嚙下 3 点, 10. 呼吸 (1) 4, (2) 4, (3) 4 点}.
投与開始 167 日前	本登録実施.
投与開始 166 日前	治験薬第 1 クール投与開始.
投与開始 1 日目	第 6 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア {3. 嚙下 3 点, 10. 呼吸 (1) 4, (2) 4, (3) 4 点} にて検証的試験終了. 引き続き, 筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による継続投与試験（第 III 相）へ参加. 第 7 クール投与開始.
投与開始 174 日後	第 12 クール投与終了 2 週間後, 第 13 クール開始日 ALSFRS-R スコア {3. 嚙下 1 点, 10. 呼吸 (1) 4, (2) 4, (3) 4 点}. 体重減少著明, 食事及び水分を充分摂取できない状況であるため即日入院となり, ラクテック 500 mL DIV 施行, 胃内チューブ挿入し経管栄養注入開始. 治験薬投与. パルスオキシメーター装着, SpO ₂ 95~98%で経過.
投与開始 175 日後	不眠の訴えにて, 0:20 アタラックス P25 mg+生食 50 mL DIV, 2:50 リスパダール 1 mL を GF より注入投与する. 口渇の訴えあり白湯をあたえるもあまり緩和されず. 日中 Bed に腰かけたり, 横になったりを繰り返している. 臥床すると腰痛や, 呼吸苦が出現するとのこと. 治験薬投与. 夜間は本人の希望にてパルスオキシメーター除去.
投与開始 176 日後	不眠の訴えにて, 1:30 リスパダール 2 mL を GF より注入投与, 3:30 セレネース 2.5 mg+100 mL DIV. 治験薬投与. 体位変換の要望や口渇の訴え変わらず. SpO ₂ 96~98%. 15:20 吸引指導. 17:30 準夜勤の看護師がラウンド時は変化なく応答あり. 17:35 リルゾールを GF より投与時, 水がほしいとの要望があり, 17:40 訪室した所, 呼名反応なく, 閉眼したままで呼吸音なし, 脈拍は触知可能. SpO ₂ 8%. 17:50 心マッサージ及びアンビュー加圧, 酸素マスク 10 L 開始, 17:52 ラクテック 500 mL DIV+ボスミン DIV. 17:54 血圧 170/110, 脈拍 141, SpO ₂ 80%, アンビ

投与開始 177 日後	<p>ユー加压, アンビュー中止すると SpO₂ 低下する. 18:00 血圧 182/116, 脈拍 122, SpO₂ 100%, 対光反射良好. 18:02 酸素マスク 5 L, 自発呼吸あり. 18:07 酸素マスク 3 L, メイロン DIV フラッシュ. 18:30~20:00 までの間はアンビューマスクと Bipap マスクで対応. SpO₂ 66~100% の変動あり. 18:42 排尿カテーテル挿入. 18:45 CT 施行. 脳幹部に梗塞巣様の所見あり. 20:15 鼻マスク式人口呼吸器装着. 22:00 ごろまで SpO₂ 45~100% の変動見られ, 低下した時はアンビュー加压で上昇する. 21:25 血圧 132/90 とやや低下気味. 呼名反応, 痛覚反応なく, 意識レベルに変化なし. 22:00 自尿 40 mL.</p>
投与開始 178 日後	<p>0:40 血圧 148/98, HR104, SpO₂97%, 下肢中心にミオクローヌス持続. 1:05 リボトリール 0.5 mgGF より注入. 2:00 体位変換時, SpO₂ 急激に 8% まで低下, 酸素マスク 5 L, アンビュー加压で 98% まで上昇する. 眼振出現, 対光反射スロー. 3:00 血圧 154/100, SpO₂ 93%, リボトリール 0.5 mgGF より注入. 5:30 体温 38.3 度上昇全身発汗著明. 10:00 体温 37.1 度に下降, 血圧 106/58, HR99, 10:00~12:00 まで SpO₂ 82~94%. 12:20 ランドセン GF より注入. 12:50 血圧 70/F, SpO₂ 78%, カコージン DIV 開始. その後血圧 70~100 台で経過. 17:00 ランドセン投与後, MRI 検査のため移動したところ, 血圧測定できず, 脈拍は頸動脈にて触知可能, HR モニターにて HR30 のため Bed へ戻る. 17:02 SpO₂ 測定不能, 17:08 HR モニター上 HR フラットにて心マッサージ開始. 17:09, SpO₂ 測定不能にて酸素量 10 L に上昇, 17:13 SpO₂ 19%, 心マッサージ継続. 17:38, 心停止, 死亡確認. 死亡後, 頭部 MRI 実施. 明らかな脳幹梗塞の所見なし.</p>
投与開始 178 日後	<p>病理解剖実施. 脳幹の色調変化, 心筋の軟化と心拡大, 胃潰瘍の癒痕の異常所見を認める.</p>
投与開始 315 日後	<p>病理解剖報告書が提出され, 死因については気道の閉塞や心筋梗塞・肺梗塞などは確認されず, 直接死因は判然としないが, 右肺下葉の高度な気管支肺炎が影響した可能性がある, との報告がなされた.</p>
<p>治験責任医師コメント: 病理解剖の結果より唯一異常を確認できたのは高度の気管支肺炎だけであったので, 死亡原因として肺炎に伴う痰づまりなどが最も考えられる. いずれにしても, 原疾患に伴う嚥下障害から来た肺炎であり, 治験薬との因果関係はないと判断する.</p>	

DIV (Drip infusion of vein) : 点滴静脈内注射

CT (Computed tomography) : コンピュータ断層撮影

HR (Heart rate) : 心拍数

SpO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter) : 経皮的動脈血酸素飽和度

GF (Gastric fistula) : 胃瘻

MRI (Magnetic resonance imaging) : 核磁気共鳴画像法

F (Fall to an unmeasurable level) : 測定不能レベルまで低下

Bipap (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

(26) 症例番号 1202E (MM 群) : 嚥下障害

症例番号	1202E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 255 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	212-02	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 241 日後		高尿酸血症 尿路結石 高脂血症	あり なし なし
薬剤番号	141 番	身長	160 cm	投与率	95.5%			
投与群※1	MM 群	体重	65 kg					
併用薬※3	ザイロリック (調査対象期間開始前～投与開始 7 日後), アロシトール (投与開始 8 日後～調査対象期間以降), クラビット (投与開始 96～101 日後), ムコダイン (投与開始 96 日後～調査対象期間以降), キンロカイン (投与開始 108 日後), ガスコン (投与開始 108 日後), セルシン (投与開始 108 日後), ペンタジン (投与開始 108 日後), セファメジン (投与開始 108～114 日後), ビタメジン (投与開始 108 日後), ビタメジン (投与開始 110 日後), ボルタレンサポ (投与開始 108～109 日後), ガスター (投与開始 108 日後), ガスター (投与開始 110 日後), ビーフリード (投与開始 108～113 日後), ラクテック D (投与開始 108 日後), ラクテック D (投与開始 110～113 日後), トランサミン (投与開始 180～185 日後), ダーゼン (投与開始 180～185 日後), ロキソニン (投与開始 180～182 日後), セルベックス (投与開始 180～182 日後), クラビット (投与開始 192～204 日後), フラベリック (投与開始 192～204 日後), タンナルビン (投与開始 192～240 日後), ビオフェルミン錠剤 (投与開始 192 日後～調査対象期間以降), ダーゼン (投与開始 229～234 日後), PL (投与開始 229～234 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
SOC										
嚥下障害	中等度	投与開始 108 日後	未回復	投与開始 255 日後	原疾患の進行にて、回復は見込まれず	休薬	あり	胃瘻の設置	関連なし	対象疾患
嚥下障害	重篤 (3, 4)	(1)108 日目		148 日間						
胃腸障害		(2)24 日目 (3)8 日目								

※1：PM 群：検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群：検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群：検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証：検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続：継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2：検証的試験仮登録時のデータ

※3：処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4：第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7：発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8：第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 292 日前	A 医療機関より，本治験参加のため紹介となる。
投与開始 167 日前	治験薬 MCI 投与開始。開始前から，両上肢の筋力低下及び，舌萎縮，初期の摂食障害があった。
投与開始 12 日前	治験薬投与 6 クールを終了。特に問題となる有害事象は見られなかった。継続試験への同意取得。
投与開始 1 日目	継続試験へ移行し，7 クール目開始。大きな症状の変動は見られていなかったが，徐々にフォークが使いづらくなり，夜間の流涎の訴えも出ていた。
投与開始 1 ヶ月後	原疾患の治療のため受診していた A 医療機関で，早めに胃瘻造設を検討しておいたらどうかとの話があったと，受診の際に報告を受ける。治験参加には問題ない旨，説明する。
投与開始 108 日後	胃瘻造設目的で A 医療機関に入院。入院中の詳細は不明。
投与開始 117 日後	退院。11 クール投与開始。
<p>治験責任医師コメント：</p> <p>胃瘻の造設は，今後の病状進行を考慮しての待機的処置であり，現在はまだ，経口摂取できしており，急速に病状が悪化しているわけではない。現疾患としては，一般的な経過をたどっており，治験薬との因果関係はないと考えている。</p>	

(27) 症例番号 1301E (MM 群) : 呼吸困難

症例番号	1301E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 211 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	NGY01	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 180 日後			
薬剤番号	154 番	身長	173 cm	投与率	98.5%			
投与群※1	MM 群	体重	72 kg					
併用薬※3	レチコラン (調査対象期間開始前～投与開始 7 日後), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), メチコバル (投与開始 8 日後～調査対象期間以降), リンデロン-VG (投与開始 66～85 日後), イドメシン (投与開始 141 日後～調査対象期間以降), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 137 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸困難 ALS の悪化(呼吸困難) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (3)	投与開始 181 日後 (1)181 日目 (2)13 日目 (3)2 日目	未回復	投与開始 211 日後 31 日間	通院困難であるため	投与継続	あり NIPPV 導入	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 { 検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験) }

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 166 日前	検証的試験（第 1クール）投与開始。 日常生活はおおむね自立。
投与開始 1 日目	継続試験（第 7クール）投与開始。 息苦しさなし。PaO ₂ :96.3 mmHg, PaCO ₂ :41.7 mmHg, SaO ₂ :97.0%, %FVC 80.9 日常生活の状態は、食事、排泄などに介助を要し、歩行は補助歩行。上下肢機能低下が進行。
投与開始 155 日後	第 12 クール投与終了。 PaO ₂ : 89.8 mmHg, PaCO ₂ : 44.0 mmHg, SaO ₂ : 96.0%
投与開始 169 日後	第 13 クール投与開始。 %FVC 52.7. 息苦しさなし。日常生活はほぼ全介助で、歩行は不可能。
投与開始 178 日後	長時間の会話にて息苦しさを感ずることあり。呼吸機能低下は進行。
投与開始 180 日後	第 13 クール投与終了。
投与開始 181 日後	座位や食事の際に息苦しさ出現。
投与開始 187 日後	夜間を中心に呼吸困難感が続くため、A 医療機関受診。PaO ₂ : 80.8 mmHg, PaCO ₂ : 47.4 mmHg, SaO ₂ : 90~92% BiPAP 導入目的にて A 医療機関入院。 夜間睡眠時 SpO ₂ 80%まで低下しており、睡眠時の BiPAP 間欠導入開始。
投与開始 188 日後～	BiPAP 間欠導入開始し、呼吸困難感軽減。
投与開始 201 日後	在宅療養の調整ができたため、A 医療機関退院。
投与開始 211 日後	通院困難なため本人から治験中止の申し出があり、治験中止となる。
治験責任医師コメント： 原疾患の進行のため上下肢機能と呼吸機能の低下を認めた。治験薬との因果関係はないと思われる。	

NIPPV（Non-invasive positive pressure ventilation）：非侵襲的陽圧換気

PaO₂（Arterial oxygen tension）：動脈血酸素分圧

PaCO₂（Arterial carbon dioxide tension）：動脈血二酸化炭素分圧

SaO₂（Arterial oxygen saturation）：動脈血酸素飽和度

%FVC（% forced vital capacity）：努力性肺活量

SpO₂（Oxygen saturation by pulse oximeter）：経皮的動脈血酸素飽和度

BiPAP（Bilevel positive airway pressure）：人工呼吸器（非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法）

(28) 症例番号 1310E (MM 群) : 嚥下性肺炎

症例番号	1310E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	NGY10	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 239 日後		変形性脊椎炎	なし
薬剤番号	161 番	身長	161 cm	投与率	100%		B 型肝炎	なし
投与群※1	MM 群	体重	50 kg				高脂血症	なし
							肝臓血管腫	なし
併用薬※3	リオレサル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ナイキサン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ムコスタ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), スミルスチック (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ツムラ麦門冬湯エキス顆粒 (医療用) (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), オロナイン H 軟膏 (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ヒルドイド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), プルゼニド (投与開始 31 日後～調査対象期間以降), PL (投与開始 94～104 日後), ムコダイン (投与開始 96～104 日後), ヴィックスヴェボラップ (投与開始 115～152 日後), トリプタノール (投与開始 127～152 日後), 白色ワセリン (投与開始 127 日後～調査対象期間以降), メジコン (投与開始 127～152 日後), ユナシン S (投与開始 142～149 日後), KN3 号 (投与開始 143～149 日後), 肺炎球菌ワクチン (投与開始 163 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 167 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
SOC										
嚥下性肺炎	中等度	投与開始 115 日後	回復	投与開始 152 日後		投与継続	あり	関連なし	対象疾患	原疾患による球麻痺進行により、誤嚥性肺炎が生じたと考えられる
誤嚥性肺炎	重篤 (3)	(1)115 日目 (2)2 日目 (3)-12 日目		38 日間						
呼吸器、胸郭および縦隔障害										

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ヴィックスヴェポラップ	外用	投与開始 115 日後	～	投与開始 152 日後	有害事象	誤嚥性肺炎
メジコン	経口	投与開始 127 日後	～	投与開始 152 日後	有害事象	誤嚥性肺炎
ユナシン S	注射	投与開始 142 日後	～	投与開始 149 日後	有害事象	誤嚥性肺炎

<経過>

投与開始 166 日前	検証的試験 (第 1 クール) 投与開始. 球麻痺, 嚥下障害あり. %FVC : 123.9%, 体重 : 49 kg
投与開始 1 日目	継続投与試験 (第 7 クール) 投与開始. 球麻痺, 嚥下障害進行. 軟食摂取. %FVC : 97.9%, 体重 : 44 kg.
投与開始 79 日後	食事量減少. エンシュアリキッド (栄養剤) の経口摂取を開始する. 体重 : 42 kg (投与開始 57 日後).
投与開始 114 日後	第 11 クール投与開始. %FVC : 67.1%, 体重 : 40 kg.
投与開始 117 日後	ラコール (栄養剤) 追加処方. 投与開始 115 日後より咳嗽あり.
投与開始 120 日後	WBC 10700/μL
投与開始 127 日後	WBC 12900/μL
投与開始 141 日後	第 12 クール投与開始. %FVC : 78.4%, 体重 : 37 kg. 発熱はなかったが, WBC 高値が続いたため採血したところ, WBC 11600/μL, CRP 9.16 mg/dL と炎症反応を認めた.
投与開始 142 日後	胸部 Xp にて右側肺炎を確認. ユナシン投与開始.
投与開始 143 日後	肺炎加療のため入院. 絶飲絶食となり, 内服薬中止. WBC 9800/μL, CRP 5.94 mg/dL.
投与開始 145 日後	経口摂取, 内服薬再開. WBC 8600/μL, CRP 2.18 mg/dL.
投与開始 148 日後	WBC 4200/μL, CRP 0.43 mg/dL.
投与開始 149 日後	肺炎軽快. 抗生物質投与終了.
治験責任医師コメント: 原疾患の進行により, 球麻痺及び呼吸筋麻痺が悪化してきていた. 誤嚥性肺炎はこれらによるものと考えられ, 治験薬との因果関係はないと判断する.	

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

Xp (X-ray photograph) : X 線写真

(29) 症例番号 1406E (MM 群) : 筋力低下, 筋骨格障害

症例番号	1406E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	MIE08	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 230 日後		胃潰瘍	あり
薬剤番号	175 番	身長	160 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	66 kg					
併用薬※3	パリエット (調査対象期間開始前～投与開始 10 日後), ムコスタ (調査対象期間開始前～投与開始 10 日後), モーラステープ (調査対象期間開始前～投与開始 178 日後), ミカルデイス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ビソルボン (投与開始 141 日後～調査対象期間以降), ヒアレイン (投与開始 170 日後～調査対象期間以降), 酸化マグネシウム (投与開始 172 日後～調査対象期間以降), フォルセニッド (投与開始 173～175 日後), グリセリン (投与開始 176～223 日後), カタリン (投与開始 193 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
筋力低下 ALS の悪化(下肢筋力低下) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 28 日後 (1)28 日目 (2)1 日目 (3)-11 日目	未回復	投与開始 253 日後 226 日間	原疾患の進行によるものであり, 回復が見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能不全) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 57 日後 (1)57 日目 (2)1 日目 (3)-14 日目	未回復	投与開始 253 日後 197 日間	原疾患の悪化によるものであり, 回復が見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4 障害 5 障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1 継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 259 日前	ALS を対象とした MCI-186 の検証的試験について、文書同意取得後、仮登録。 主要評価項目である ALSFRS-R にて、「4. 書字」0点、「5. 摂食動作」2点、「6. 着衣・身の回りの動作」2点、「7. 寝床での動作」2点、「8. 歩行」4点、「9. 階段登り」3点と評価された。
投与開始 1 日目	ALSFRS-R 「4. 書字」0点、「5. 摂食動作」1点、「6. 着衣・身の回りの動作」0点、「7. 寝床での動作」0点、「8. 歩行」3点、「9. 階段登り」1点
投与開始 2 日後	ALS を対象とした MCI-186 の継続投与試験について、継続登録。
投与開始 28 日後	「8. 歩行」2点、「9. 階段登り」1点
投与開始 57 日後	「4. 書字」0点、「5. 摂食動作」0点、「6. 着衣・身の回りの動作」0点、「7. 寝床での動作」0点、「8. 歩行」3点、「9. 階段登り」0点
投与開始 85 日後	「8. 歩行」2点、「9. 階段登り」0点
投与開始 115 日後	投与開始 57 日後時点で重篤な状態（上肢機能不全）に至ったと判断。
投与開始 141 日後	「8. 歩行」1点、「9. 階段登り」0点
投与開始 222 日後	「8. 歩行」0点、「9. 階段登り」0点
投与開始 260 日後	投与開始 222 日後時点で重篤な状態（下肢筋力低下）に至ったと判断。
治験責任医師コメント： ALS の悪化（上肢機能不全）※9：上肢機能不全は ALS の進行によるものであり、治験薬との因果関係はないものとする。 ALS の悪化（下肢筋力低下）※9：下肢筋力低下は ALS の進行によるものであり、治験薬との因果関係はないものとする。	

※9：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については、有害事象名特定のため、本稿作成時に追記した。

(30) 症例番号 1503E (MM 群) : 歩行障害

症例番号	1503E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	OSI03	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 236 日後		糖尿病 高血圧 不眠症 便秘	あり あり あり あり
薬剤番号	177 番	身長	173 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	79 kg					
併用薬※3	ガスターD (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ノルバスク (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アクトス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), マイスリー (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), デパス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), MS 温シップ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), マグミット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), インテバン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), リオレサル (投与開始 166 日後～調査対象期間以降), ラミシール (調査対象期間開始前～投与開始 51 日後), リンデロン-VG (調査対象期間開始前～投与開始 51 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 101 日後), オイラックス (投与開始 197～219 日後), ケフラール (投与開始 222～224 日後), レフトーゼ (投与開始 222～224 日後), ロキソニン (投与開始 222～224 日後), アズノール (投与開始 220～247 日後), アクトシン (投与開始 220～247 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
歩行障害 ALS の悪化(歩行不全) 全身障害および投与局所状態	高度 重篤(4)	投与開始 30 日後 (1)30 日目 (2)1 日目 (3)-14 日目	未回復	投与開始 253 日後 224 日間	ALS の悪化により回復は見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 1 日目	継続試験移行時（第 6 クール投与終了 2 週間後）ALSFRS-R：歩行のスコア 2 点（補助歩行） 第 7 クール投与開始
投与開始 30 日後	第 7 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R：歩行のスコア 1 点（歩行は不可能）
投与開始 57 日後	第 8 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R：歩行のスコア 1 点
投与開始 85 日後	第 9 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R：歩行のスコア 1 点
投与開始 113 日後	第 10 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R：歩行のスコア 1 点
投与開始 141 日後	第 11 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R：歩行のスコア 1 点
投与開始 169 日後	第 12 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R：歩行のスコア 1 点
投与開始 197 日後	第 13 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R：歩行のスコア 0 点（脚を動かすことができない）となり重篤な有害事象と判断する。
治験責任医師コメント： ALS の病態の進行に伴う事象であり治験薬と関連がないと判断する。	

(31) 症例番号 1705E (MM 群) : 筋骨格障害

症例番号	1705E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 225 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	OKI05	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 211 日後			
薬剤番号	209 番	身長	176 cm	投与率	98.7%			
投与群※1	MM 群	体重	65 kg					
併用薬※3	メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), クラビット (投与開始 82～95 日後), ゲンタシン (投与開始 105～172 日後), モーラステープ (投与開始 129 日後～調査対象期間以降), MS 温シップ (投与開始 74～154 日後), クラビット (投与開始 173～182 日後), テラジア (投与開始 173～208 日後)							
リルゾールの使用	なし							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能の廃絶) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 53 日後 (1)53 日目 (2)25 日目 (3)11 日目		投与開始 225 日後 173 日間	ALS の進行によるものであり回復は見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 280 日前	仮登録評価時：書字 3 点（遅い，または書きなぐる，判読可能），摂食動作 2 点（フォークは使えるがはしは使えない），着衣・身の回りの動作 3 点（努力して独りで完全にできる）
投与開始 200 日前	本登録評価時：書字 2 点（一部の単語が判読不可能），摂食動作 1 点（食物は誰かに切ってもらわなければならないが何とかフォークまたはスプーンで食べることができる），着衣・身の回りの動作 3 点
投与開始 166 日前	第 1 クール投与終了後評価時：書字 2 点，摂食動作 0 点（誰かに食べさせてもらわなければならない），着衣・身の回りの動作 2 点（時折手助けが必要）
投与開始 54 日前	第 5 クール投与終了後評価時：書字 1 点（ペンは握れるが字を書けない），摂食動作 0 点，着衣・身の回りの動作 1 点（身の回りの動作に手助けが必要）
投与開始 36 日前	継続投与試験登録 継続投与試験 第 7 クールは未投与となった。
投与開始 1 日目	第 7 クール投与終了後評価時：書字 0 点（ペンが握れない），摂食動作 0 点，着衣・身の回りの動作 1 点
投与開始 53 日後	第 9 クール投与終了後評価時：書字 0 点，摂食動作 0 点，着衣・身の回りの動作 0 点（全面的に他人に依存），となったため ALS の悪化（上肢機能の廃絶）と判断した。
<p>治験責任医師コメント：</p> <p>ALS の進行によるものであり，治験薬との因果関係はないものと判断する。</p> <p>本報告が遅延したのは，ALSFRS-R の評価を再考したためである。</p> <p>当該被験者は上肢機能に左右差があり，検証的試験は ALSFRS-R の書字の項目は右，継続投与試験は左右で評価していたため，評価を同一上肢である右で再考した結果，書字の項目は第 7 クール投与終了後評価時から 0 点であると判断した（左は 2 点）。</p> <p>第 9 クール投与終了後評価時には，着衣・身の回りの動作が 0 点（書字 0 点，摂食動作 0 点）となり，この時から「ALS の悪化（上肢機能の廃絶）」とすることが妥当と判断した。</p>	

(32) 症例番号 1810E (MM 群) : 筋骨格障害, 呼吸障害, 嚥下障害, 胃不快感

症例番号	1810E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	KTY10	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 233 日後		脂肪肝	なし
薬剤番号	227 番	身長	158 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	59 kg					
併用薬※3	メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), タケプロン (調査対象期間開始前～投与開始 8 日後), PL (調査対象期間開始前～投与開始 12 日後), アモバン (投与開始 93 日後～調査対象期間以降), ノスラン (投与開始 120 日後～調査対象期間以降), サンコバ (投与開始 65 日後～調査対象期間以降), ガストログラフィン (投与開始 162 日後), ニゾラール (投与開始 139 日後～調査対象期間以降), コールタイジン (投与開始 98～139 日後), リーゼ (投与開始 146～251 日後), リスミー (投与開始 252 日後～調査対象期間以降), グリセリン (投与開始 167 日後～調査対象期間以降), モーラステープ (投与開始 167 日後～調査対象期間以降), アズノール (投与開始 183 日後～調査対象期間以降), ビオラクチス (投与開始 204～211 日後), PL (投与開始 208～212 日後), ピケン HA (投与開始 233 日後), ケナログ (投与開始 224～249 日後), インテバン (投与開始 63～83 日後), ゲンタシン (投与開始 7～11 日後), オイラックス (投与開始 65 日後), フロモックス (投与開始 94～98 日後), メイアクト (投与開始 250～252 日後), ガスモチン (投与開始 252 日後～調査対象期間以降), PL (投与開始 42 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重症度 判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能の廃絶) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 85 日後 (1)85 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 253 日後 169 日間	ALS の進行による	投与継続 なし		関連なし	対象疾患	
呼吸障害 ALS の悪化(呼吸機能の悪化) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (3)	投与開始 139 日後 (1)139 日目 (2)1 日目 (3)-15 日目	未回復	投与開始 253 日後 115 日間	ALS の進行による	投与継続 あり	BiPAP	関連なし	対象疾患	
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3, 4)	投与開始 223 日後 (1)223 日目 (2)21 日目 (3)12 日目	未回復	投与開始 253 日後 31 日間	ALS の進行による	投与継続 なし		関連なし	対象疾患	

胃不快感	中等度	投与開始 250 日後	回復	投与開始 252 日後		投与 あり		関連 なし	時間 的関 係	治験薬投与 終了後 2 週間 以上経って 発現してい るため
胃部不快感	重篤 (3)	(1)250 日目 (2)27 日目 (3)18 日目		3 日間		投与 継続				
胃腸障害										

※1：PM 群：検証プラセボ群 継続 MCI-186 群，MP 群：検証 MCI-186 群 継続プラセボ群，MM 群：検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証：検証的試験 (MCI186-16 試験)，継続：継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2：検証的試験仮登録時のデータ

※3：処置時の皮膚の消毒薬，胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4：第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間後/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合，第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合)，2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合)，3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7：発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8：第 15 クール投与終了 2 週間後/中止時まで使用した薬剤が該当する場合，詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
メリアクト	経口	投与開始 250 日後	～	投与開始 252 日後	有害事象	胃部不快感

<経過>

投与開始 56 日前	主要評価項目 ALSFRS-R にて，「3 嚥下」4 点 (正常な食事習慣)，「10 (1) 呼吸困難」4 点 (なし)，「10 (2) 起座呼吸」4 点 (なし)，「10 (3) 呼吸不全」4 点 (なし) と評価される。%FVC 55.5%
投与開始 28 日前	第 5 クール投与終了 2 週間後の ALSFRS-R にて，「3 嚥下」3 点 (初期の摂食障害・時に食べ物を喉につまらせる)，「10 (1) 呼吸困難」4 点 (なし)，「10 (2) 起座呼吸」3 点 (息切れのため夜間の睡眠がやや困難)，「10 (3) 呼吸不全」4 点 (なし) と評価される。%FVC 43.7%
投与開始 19 日前	第 6 クール投与終了。
投与開始 9 日前	A 医療機関にて胃瘻設置術施行。
投与開始 1 日目	第 6 クール投与終了 2 週間後の ALSFRS-R にて，「4. 書字」0 点，「5. 摂食動作」1 点，「6. 着衣・身の回りの動作」0 点，「7. 寝床での動作」1 点 第 7 クール投与のため転院。筋委縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による継続投与試験への参加について同意取得，継続登録。
投与開始 28 日後	第 7 クール投与終了 2 週間後の ALSFRS-R にて，「4. 書字」0 点，「5. 摂食動作」1 点，「6. 着衣・身の回りの動作」0 点，「7. 寝床での動作」

	<p>1点 上肢機能については、第8, 9クール投与終了2週間後の ALSFRS-R のスコアは変化なく経過.</p>
投与開始 56 日後	<p>第8クール投与終了2週間後の ALSFRS-R にて、「10 (1) 呼吸困難」2点, 「10 (2) 起座呼吸」3点, 「10 (3) 呼吸不全」4点, 呼吸機能検査にて FVC : 0.66 L, %FVC 25.3%</p>
投与開始 85 日後	<p>第9クール投与終了2週間後の ALSFRS-R にて、「4. 書字」0点, 「5. 摂食動作」0点, 「6. 着衣・身の回りの動作」0点, 「7. 寝床での動作」1点, 「10 (1) 呼吸困難」1点, 「10 (2) 起座呼吸」3点, 「10 (3) 呼吸不全」4点, 呼吸機能検査にて FVC : 0.59 L, %FVC 22.6%, NIV 導入. 上肢機能については、第10, 11クール投与終了2週間後の ALSFRS-R のスコアは変化なく経過.</p>
投与開始 113 日後	<p>第10クール投与終了2週間後の ALSFRS-R にて、「10 (1) 呼吸困難」2点, 「10 (2) 起座呼吸」3点, 「10 (3) 呼吸不全」3点, 呼吸機能検査にて FVC : 0.48 L, %FVC 18.4%</p>
投与開始 122 日後	<p>動脈血ガス pH 7.397 PO₂ : 75.2 mmHg PCO₂ : 49.0 mmHg SO₂ : 93.7% (自然呼吸)</p>
投与開始 139 日後	<p>第11クール投与終了2週間後の ALSFRS-R にて、「10 (1) 呼吸困難」1点, 「10 (2) 起座呼吸」3点, 「10 (3) 呼吸不全」2点, 呼吸機能検査にて FVC : 0.39 L, %FVC 14.9%</p>
投与開始 167 日後	<p>第12クール投与終了2週間後の ALSFRS-R にて、「4. 書字」0点, 「5. 摂食動作」0点, 「6. 着衣・身の回りの動作」0点, 「7. 寝床での動作」0点, 「10 (1) 呼吸困難」0点, 「10 (2) 起座呼吸」3点, 「10 (3) 呼吸不全」2点, 呼吸機能検査にて FVC : 0.39 L, %FVC 14.9%</p>
投与開始 195 日後	<p>第14クール投与のため来院. NIV 未装着時に SpO₂ が 80%まで低下し呼吸困難感著明, NIV 装着にて SpO₂ は 94%まで回復するが呼吸困難感消失しないため入院. 呼吸機能は測定できず. 入院に伴い, 食事を経口から胃瘻 (ツインライン 1日3回注入) へ変更する.</p>
(投与開始 223 日後)	<p>(検証的試験で SAE「ALS の悪化 (嚥下障害)」が発現したが, 継続試験でイベント「経管栄養補給」が発現したため, 新たな SAE として再度「ALS の悪化 (嚥下障害)」を取り上げた.)</p>
投与開始 233 日後	<p>第15クール投与終了.</p>
投与開始 247 日後	<p>ツインライン注入後に逆流する感じが出現. 同時に夜間不眠, 全身倦怠感が出現.</p>
投与開始 250 日後	<p>症状持続するため入院. 入院後よりツインラインからリカバリーニュー</p>

	トリートに変更.
投与開始 252 日後	ガスモチン開始. 症状消失する.
治験責任医師コメント：	
ALS の悪化（上肢機能の廃絶）※ ⁹ ：今回の「上肢機能の廃絶」は原疾患の進行によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する.	
ALS の悪化（呼吸機能の悪化）※ ⁹ ：今回の「呼吸機能の悪化」は原疾患の進行によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する.	
ALS の悪化（嚥下障害）※ ⁹ ：ALS の進行によるものであり，治験薬との因果関係はないもの と考える.	
胃部不快感 ※ ⁹ ：本事象は治験薬投与終了後に発症しているため因果関係はないと判断する.	

※⁹：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については，有害事象名特定のため，本稿作成時に追記した.

BiPAP (Bilevel positive airway pressure)：人工呼吸器（非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法）

%FVC (% forced vital capacity)：努力性肺活量

FVC (forced vital capacity)：努力性肺活量

NIV (Noninvasive ventilation)：非侵襲的換気療法

PO₂ (Partial pressure of oxygen)：酸素分圧

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide)：二酸化炭素分圧

SO₂ (Saturation oxygen)：酸素飽和度

SpO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter)：経皮的動脈血酸素飽和度

SAE (Serious adverse event)：重篤な有害事象

(33) 症例番号 2203E (MM 群) : 嚥下障害

症例番号	2203E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 249 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	UTN04	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 234 日後		アレルギー性鼻炎	あり
薬剤番号	273 番	身長	170 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	67 kg					
併用薬※3	インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 224 日後), ムコプリン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), エバステル (調査対象期間開始前～投与開始 39 日後), アーテン (調査対象期間開始前～投与開始 39 日後), ウレパール (投与開始 10～28 日後), マイテラーゼ (投与開始 37～140 日後), ボルタレンサポ (投与開始 66～69 日後), モーラステープ (投与開始 66～150 日後), フロモックス (投与開始 74～76 日後), アドフィード (投与開始 150 日後～調査対象期間以降), MS 冷シップ (投与開始 169 日後～調査対象期間以降), ロブ (投与開始 183～190 日後), セルベックス (投与開始 183～190 日後), オメプラール (投与開始 66～70 日後), プスコパン (投与開始 66 日後), キシロカインポンプスプレー (投与開始 66 日後), セルシン (投与開始 66 日後), ペンタジン (投与開始 66 日後), キシロカイン (注射) (投与開始 66 日後), ガストログラフィン (投与開始 66 日後), キシロカイン (外用) (投与開始 66 日後), ソリター-T3 号 (投与開始 66～71 日後), ネオラミン・スリービー (投与開始 66～70 日後), プスコパン (投与開始 59 日後), キシロカイン (経口) (投与開始 59 日後), キシロカインポンプスプレー (投与開始 59 日後), セルシン (投与開始 199 日後), ガストログラフィン (投与開始 199 日後), MS 温シップ (投与開始 233 日後～調査対象期間以降), ウレパール (投与開始 231 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7		治療薬の処置			
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	中等度 重篤(3)	投与開始 66 日後 (1)66 日目 (2)10 日目 (3)-1 日目	未回復	投与開始 249 日後 184 日間	ALS の進行によるもので回復が見込めない	投与継続 あり PEG 造設	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 57 日後	第 9 クール投与のため入院.
投与開始 66 日後	ALS の悪化による嚥下障害のため胃瘻造設術施行.
治験責任医師コメント： 原疾患の進行による嚥下障害のため胃瘻造設したものであり，治験薬との因果関係はないと考える.	

PEG (Percutaneous endoscopic gastrostomy) : 経皮内視鏡的胃瘻造設術

(34) 症例番号 2206E (MM 群) : 筋骨格障害, 膀胱癌

症例番号	2206E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 231 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	UTN07	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 231 日後		糖尿病	あり
薬剤番号	279 番	身長	171 cm	投与率	100%		高脂血症	あり
投与群※1	MM 群	体重	63 kg				高血圧	あり
							便秘	あり
併用薬※3	バファリン 81 mg (調査対象期間開始前～投与開始 226 日後), リピトール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ニューロタン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), グリミクロン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ベイスン (調査対象期間開始前～投与開始 139 日後), ボグリボース OD (投与開始 140 日後～調査対象期間以降), ガスメット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), レンドルミン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アドフィード (調査対象期間開始前～投与開始 111 日後), マグミット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ロヒプノール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), キシロカインポリアンブ (投与開始 3 日後), アルツディスボ (投与開始 3 日後), 白色ワセリン (投与開始 7 日後), ニゾラル (投与開始 93～114 日後), オイラックス (投与開始 94～115 日後), ルリコン:クリーム (投与開始 116 日後～調査対象期間以降), フルナーゼ (投与開始 120 日後～調査対象期間以降), フロモックス (投与開始 125～129 日後), ツムラ小青竜湯エキス顆粒 (医療用) (投与開始 148～168 日後), ユーロジン (投与開始 191～193 日後), クラビット (投与開始 194～199 日後), セフマゾン (投与開始 200～202 日後), ベンザリン (投与開始 205～207 日後), イソジン (投与開始 146 日後), キシロカイン (投与開始 200 日後), ポピヨドン (投与開始 200～210 日後), アラセナー-A (投与開始 214～231 日後), ニゾラル (投与開始 219 日後～調査対象期間以降), イソジン (投与開始 226 日後), アズノール (投与開始 228 日後～調査対象期間以降), ヒルナミン (投与開始 206～208 日後), イソジン (投与開始 85 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治験薬の処置	治験薬以外の処置※8	治験薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化 (上肢機能不全) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 84 日後 (1)84 日目 (2)28 日目 (3)19 日目	未回復	投与開始 231 日後 148 日間	ALS の進行によるもので回復が見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
膀胱癌 表在性膀胱癌 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	高度 重篤 (3)	投与開始 125 日後 (1)125 日目 (2)13 日目 (3)4 日目	回復	投与開始 234 日後 110 日間		投与継続	あり 経尿道的膀胱腫瘍切除術	多分関連なし	その他	本治験薬は変異原性を有さず偶発的に生じたと考えた

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

- ※4：第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日（欠測又は許容範囲外の場合、第15クルールの最終投与日又は中止日）
- ※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの
- ※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数（初回投与開始日を1日目とした場合）、2.発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合）、3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）
- ※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）
- ※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
フロモックス	経口	投与開始 125 日後	～	投与開始 129 日後	有害事象	表在性膀胱癌
クラビット	経口	投与開始 194 日後	～	投与開始 199 日後	有害事象	表在性膀胱癌
セフマゾン	注射	投与開始 200 日後	～	投与開始 202 日後	有害事象	表在性膀胱癌

<経過>

投与開始 84 日後	ALSFRS-R 「4. 書字：0 点（ペンを握れない）」、「5. 摂食動作（1）：0 点（誰かに食べさせてもらわなくてはならない）」、「6. 着衣・身の回りの動作：0 点（全面的に他人に依存）」と評価。
投与開始 112 日後	ALSFRS-R 「4. 書字：0 点（ペンを握れない）」、「5. 摂食動作（1）：0 点（誰かに食べさせてもらわなくてはならない）」、「6. 着衣・身の回りの動作：1 点（身の回りの動作に手助けが必要）」と評価。
投与開始 140 日後	ALSFRS-R 「4. 書字：0 点（ペンを握れない）」、「5. 摂食動作（1）：0 点（誰かに食べさせてもらわなくてはならない）」、「6. 着衣・身の回りの動作：0 点（全面的に他人に依存）」と評価。
投与開始 146 日後	11 月下旬血尿あり。痛みや頻尿を伴わず。近医にてフロモックスを処方され、軽快。
投与開始 168 日後	尿検査を実施。血尿なし。CTにて、膀胱右前壁に隆起性病変と疑われる所見を確認。両腎には異常なし。DIP では、異常認められず。
投与開始 169 日後	尿検査を実施。血尿なし。
投与開始 172 日後	当院泌尿器科受診。膀胱腫瘍（表在性）の疑いと診断される。他院へ精査依頼。
投与開始 177 日後	尿細胞診の結果、class 4 atypical cell, urothelial carcinoma の疑いと診断される。
投与開始 179 日後	A 医療機関泌尿器科受診。投与開始 198 日後に A 医療機関麻酔科の診断を受け、麻酔方法を検討。投与開始 9 ヶ月後に A 医療機関へ転院し、手術することになった。

治験責任医師コメント：

ALS の悪化（上肢機能不全）^{※9}：投与開始 84 日後には、ALSFRS-R 「6. 着衣・身の回りの動作」 0 点を示しているが、投与開始 112 日後には 1 点と症状が変動している。症状が固定された、投与開始 140 日後をもって、“上肢機能不全” 発現とする。なお、本件は、ALS の進行によるものであり、治験薬との因果関係はないものと判断する。

表在性膀胱癌^{※9}：膀胱腫瘍の疑いについて、原因は明確にはわからないが、本治験薬は毒性試験で変異原性を有さず、化学構造的に、既知のがん原物質との類似構造を持たないこと、ラット及びイヌの 26 週間投与試験で腫瘍性変化又はその前駆病変の増加が認められないことから積極的に因果関係を支持するデータはない。一般に膀胱腫瘍の原因としては（1）喫煙（2）有機溶媒の曝露があげられており、被験者は喫煙歴があり、それが発症に関与しているかもしれない。（2）に関しては曝露はない。以上のことから、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。

※9：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については、有害事象名特定のため、本稿作成時に追記した。

CT（Computed tomography）：コンピュータ断層撮影

DIP（Drip infusion pyelography）：点滴注入腎盂造影

(35) 症例番号 2502E (MM 群) : 嚥下障害

症例番号	2502E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 150 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	MC03	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 94 日後			
薬剤番号	308 番	身長	173 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	56 kg					
併用薬※3	酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～投与開始 134 日後), プルゼニド (投与開始 10～128 日後), レスタミン (投与開始 66～92 日後), グリセリン (投与開始 92 日後), バリトップ (投与開始 59 日後), ラックビー (投与開始 115～121 日後), ボルタレンサポ (投与開始 129 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	なし							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤(3)	投与開始 107 日後 (1)107 日目 (2)23 日目 (3)14 日目	未回復	投与開始 150 日後 44 日間	回復は見込めないため	投与継続	あり PEG	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 2 年前	右手の脱力に気づく、その後左手の筋力低下やピクツキも自覚し始めた。
投与開始 259 日前	他院受診を経て当院第 1 回入院。ALS (probable ALS) と診断された。重症度 1。上肢型で球麻痺は見られず。
投与開始 252 日前	MCI-186 治験参加の同意を得る。
投与開始 168 日前	MCI-186 検証的試験開始。初回投与のため入院。有害事象なく 14 日間の点滴を終えて退院。ご本人の希望にて以降も入院して治験薬投与を行う。
投与開始 110 日前	嚥下造影検査施行。現時点では機会誤嚥と考えられるとの評価。
投与開始 84 日前	右握力 0 kg。上肢の脱力は進行。
投与開始 38 日前	左握力も 0 kg に。衣服の着脱に介助が必要となり重症度 3 に、米飯・常菜にむせが見られ咳も弱めにて時々呼吸苦が見られる。
投与開始 1 日目	継続試験に移行。
投与開始 30 日後	喘鳴・痰絡みあり、水分にはとろみが必要となる。
投与開始 57 日後	第 9 クールの入院。%FVC は 56.3%。
投与開始 59 日後	再度、嚥下造影検査施行。“液体は声帯付近に少量誤嚥した程度。固形物では咽頭蓋谷に残留があり、嚥下を繰り返しても解消されません”との評価。また、言語療法士の評価では、嚥下について RSST や改訂水飲みテスト上は問題ないが、舌の機能低下が認められ咀嚼力も低下している。実際の食事場面では、水分（とろみなし）・固形ともにむせや呼吸の雑音が認められた。構音は問題ないが、音声（粗造性嗄声）が認められる。
投与開始 85 日後	第 10 クール目の入院。体重 43.9 kg にて、1 年間で 10.7 kg 減。痰絡みあるが自己喀痰できず吸引行う。喘鳴ないが SpO ₂ が 90% まで低下しており、吸引にて 98% に改善したこともあった。地域の保健所に連絡し、吸引器の手配を依頼する。
投与開始 107 日後	胃瘻造設のため、A 医療機関に入院。
投与開始 150 日後	CRC よりご家族に電話連絡し状態を確認する。投与開始 108 日後に胃瘻造設。経管栄養を開始したが呼吸不全の悪化が見られ投与開始 129 日後に気管切開施行。呼吸器装着予定にて入院中との情報を得る。
投与開始 274 日後	CRC よりご家族に電話連絡。投与開始 6 ヶ月後に呼吸器装着、在宅療養が難しいために、その後すぐに A 医療機関から他院に転院されたと

	の情報を得る.
<p>治験責任医師コメント：</p> <p>嚥下障害は進行性で ALS すなわち原病によるものと考ええる。 呼吸障害も伴っており今後も進行すると考えられ胃瘻を造設することになり自宅近くの病院に入院。投与開始 108 日後に胃瘻を造設した。 しかしその後、呼吸不全が更に悪化し投与開始 129 日後に気管切開を施行された。 嚥下障害、呼吸障害が進行し、胃瘻、気管切開が施行されたが共に ALS の進行によるものであり治験薬との因果関係はないと考える。</p>	

PEG (Percutaneous endoscopic gastrostomy) : 経皮内視鏡的胃瘻造設術

RSST (Repetitive saliva swallowing test) : 反復唾液嚥下テスト

SpO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter) : 経皮的動脈血酸素飽和度

CRC (Clinical research coordinator) : 治験コーディネーター

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

(36) 症例番号 2602E (MM 群) : 筋骨格障害

症例番号	2602E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	MSI-003	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 234 日後		不安障害 便秘	あり あり
薬剤番号	319 番	身長	151 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	59 kg					
併用薬※3	ミオナール (投与開始 81 日後～調査対象期間以降), デパス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アローゼン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), セルシン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), マグミット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), タッチロン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), パキシル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), マイスリー (投与開始 85 日後～調査対象期間以降), ロブ (投与開始 57～91 日後), リオレサル (投与開始 198 日後～調査対象期間以降), ボルタレンサボ (投与開始 169～178 日後), グリセリン (投与開始 211 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能廃絶) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 143 日後 (1)143 日目 (2)1 日目 (3)-10 日目	未回復	投与開始 253 日後 111 日間	原疾患の進行により回復が見込めなため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)

※8: 第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 260 日前	仮登録前 ALSFRS-R 評価 書字 (3 点), 摂食動作 (2 点), 着衣・身の回りの動作 (2 点), 寝床での動作 (2 点).
投与開始 169 日前	本登録前 ALSFRS-R 評価 書字 (2 点), 摂食動作 (2 点), 着衣・身の回りの動作 (2 点), 寝床での動作 (2 点).
投与開始 141 日前	第 1 クール後 ALSFRS-R 評価 書字 (3 点), 摂食動作 (2 点), 着衣・身の回りの動作 (2 点), 寝床での動作 (2 点).
投与開始 112 日前	第 2 クール後 ALSFRS-R 評価 書字 (2 点), 摂食動作 (1 点), 着衣・身の回りの動作 (2 点), 寝床での動作 (2 点).
投与開始 84 日前	第 3 クール後 ALSFRS-R 評価 書字 (2 点), 摂食動作 (1 点), 着衣・身の回りの動作 (0 点), 寝床での動作 (2 点).
投与開始 1 日目	第 6 クール後 ALSFRS-R 評価 書字 (2 点), 摂食動作 (1 点), 着衣・身の回りの動作 (0 点), 寝床での動作 (2 点).
投与開始 29 日後	第 7 クール後 ALSFRS-R 評価 書字 (1 点), 摂食動作 (0 点), 着衣・身の回りの動作 (0 点), 寝床での動作 (1 点).
投与開始 143 日後	第 11 クール後 ALSFRS-R 評価 書字 (0 点), 摂食動作 (0 点), 着衣・身の回りの動作 (0 点), 寝床での動作 (1 点) となり, ALS の悪化 (上肢機能廃絶) と判断された.
治験責任医師コメント: 原疾患である ALS の悪化によるものであり, 治験薬との因果関係はないと判断された.	

(37) 症例番号 2705E (MM 群) : 呼吸困難

症例番号	2705E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 256 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	MKD06	年齢	5 歳	最終投与日	投与開始 235 日後			
薬剤番号	336 番	身長	156 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	50 kg					
併用薬※3	モーラステープ (調査対象期間開始前～投与開始 224 日後), ソラナックス (投与開始 14 日後～調査対象期間以降), 十全大補湯 (投与開始 151～170 日後), モーラス (投与開始 225 日後～調査対象期間以降), メチコバル (投与開始 235 日後～調査対象期間以降), ラミシール (投与開始 247 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸困難 ALS の悪化(呼吸困難) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	中等度 重篤 (3)	投与開始 21 日後 (1)21 日目 (2)21 日目 (3)8 日目	未回復	投与開始 256 日後 236 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与継続	あり NIPPV	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 { 検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験) }

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)

※8: 第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始1年10ヶ月前	両手第一指筋力低下出現.
投与開始 11ヶ月前	階段の昇降が困難になる.
投与開始 258 日前	長期フォロー目的で当科受診.
投与開始 244 日前	治験へ仮登録. %FVC : 90.9% ALSFRS-R : 45 点 {呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}.
投与開始 165 日前	本登録となり, 治験薬投与開始. %FVC : 83.4% ALSFRS-R : 43 点 {呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}.
投与開始 141 日前	倦怠感あり.
投与開始 137 日前	%FVC : 82.7% ALSFRS-R : 43 点 {呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}.
投与開始 109 日前	%FVC : 79.4% ALSFRS-R : 43 点 {呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}.
投与開始 78 日前	%FVC : 65.6% ALSFRS-R : 43 点 {呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}.
投与開始 55 日前	%FVC : 58.8% ALSFRS-R : 43 点 {呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}. 血液ガス検査 pH : 7.411 PCO ₂ : 42.9 mmHg PO ₂ : 82.7 mmHg SO ₂ : 96.0%
投与開始 28 日前	%FVC : 57.2% ALSFRS-R : 43 点 {呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}.
投与開始 1 日目	%FVC : 47.2% 呼吸困難が進行. NIPPV 導入を説明. ALSFRS-R : 41 点 {呼吸 : (1) 呼吸困難 3 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}. 血液ガス検査 pH : 7.442 PCO ₂ : 41.3 mmHg PO ₂ : 89.0 mmHg SO ₂ : 96.9%
投与開始 21 日後	全身倦怠感, 呼吸困難感が進行してきており, NIPPV 導入目的で入院.
投与開始 23 日後	経過観察中.
治験責任医師コメント : 呼吸機能低下に関しては, ALS 自体の進行によると考えられる.	

NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation) : 非侵襲的陽圧換気

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide) : 二酸化炭素分圧

PO₂ (Partial pressure of oxygen) : 酸素分圧

SO₂ (Saturation oxygen) : 酸素飽和度

(38) 症例番号 2901E (MM 群) : 呼吸困難

症例番号	2901E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 22 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	KKH01	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 14 日後		高血圧 乾性角結膜炎 白内障 便秘 不眠症 老人性難聴	あり なし なし あり なし なし
薬剤番号	353 番	身長	166 cm	投与率	100%			
投与群※1	MM 群	体重	53 kg					
併用薬※3	酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), プルゼニド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), セパミット R (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ラクテック (投与開始 16 日後), ドルミカム (投与開始 16 日後～調査対象期間以降), ソルデム 3A (投与開始 16 日後), ユナシン S (投与開始 17 日後～調査対象期間以降), ファモチジン (投与開始 17 日後～調査対象期間以降), ソルデム 3AG (投与開始 16～19 日後), ソルデム 3A (投与開始 19 日後～調査対象期間以降), ラキシセリン (投与開始 12 日後), レシカルボン (投与開始 19 日後), リファタック (投与開始 21 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
呼吸困難 ALS の悪化(呼吸困難) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (2)	投与開始 16 日後 (1)16 日目 (2)16 日目 (3)3 日目	未回復	投与開始 22 日後 7 日間	ALS の進行に伴うものであり、回復が見込めないため	投与中止	あり 酸素吸入、気管内挿管、人工呼吸器装着、気管切開	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 1 日目	継続試験へ移行し、第 7 クールを開始する。
投与開始 16 日後	退院時、普段と変わりがなかった。介護タクシーに乗車した際に、呼吸困難となったため、気管内挿管を施行、呼吸器装着となる。
投与開始 22 日後	担当医と家族との話し合いにより、今後、気管切開を行う予定となるため、治験は中止となる。
治験責任医師コメント： ALS の進行による呼吸困難であり、治験薬との因果関係はないと考えられる。しかし、呼吸困難が起り死亡のおそれが生じたことから、重篤な有害事象とした。	

(39) 症例番号 0101E (PM 群) : 筋骨格障害

症例番号	0101E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 254 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	HKD02	年齢	31 歳	最終投与日	投与開始 239 日後		高脂血症 パニック障害 肝機能異常 抑うつ症状	なし なし あり あり
薬剤番号	2 番	身長	176 cm	投与率	98.8%		背部痛 不眠症	あり あり
投与群※1	PM 群	体重	67 kg					
併用薬※3	テルネリン (投与開始 4 日後～調査対象期間以降), EPL (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ニバジール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ベンザブロック (投与開始 90 日後), PL (投与開始 100～120 日後), アストミン (投与開始 100～120 日後), イソジンガーグル (投与開始 99～119 日後), 亜鉛華単軟膏 (投与開始 234～254 日後), キシロカインカートリッジ [歯科用] (投与開始 171～176 日後), プロチゾラン (調査対象期間開始前～投与開始 253 日後), トフラニール (調査対象期間開始前～投与開始 253 日後), メンビット (調査対象期間開始前～投与開始 253 日後), モーラステープ (調査対象期間開始前～投与開始 57 日後), ゴビクール (調査対象期間開始前～投与開始 253 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢全廃) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 113 日後 (1)113 日目 (2)1 日目 (3)-11 日目	未回復	投与開始 254 日後 142 日間	進行性であり回復は見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 244 日前	筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験（第Ⅲ相）への参加同意を取得し、仮登録となる。 ALSFRS-R スコア（4. 書字 3 点, 5. 摂食動作 2 点, 6. 着衣・身の回りの動作 2 点）
投与開始 167 日前	ALSFRS-R スコア（4. 書字 3 点, 5. 摂食動作 1 点, 6. 着衣・身の回りの動作 1 点）
投与開始 165 日前	治験薬第 1 クール投与開始.
投与開始 1 日目	第 6 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア（4. 書字 3 点, 5. 摂食動作 1 点, 6. 着衣・身の回りの動作 1 点）にて検証的試験終了. 引き続き, 筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による継続投与試験（第Ⅲ相）へ参加となり, 第 7 クール投与開始.
投与開始 29 日後	第 7 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア（4. 書字 2 点, 5. 摂食動作 1 点, 6. 着衣・身の回りの動作 1 点）
投与開始 57 日後	第 8 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア（4. 書字 1 点, 5. 摂食動作 0 点, 6. 着衣・身の回りの動作 0 点）
投与開始 87 日後	第 9 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア（4. 書字 1 点, 5. 摂食動作 0 点, 6. 着衣・身の回りの動作 0 点）
投与開始 113 日後	第 10 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア（4. 書字 0 点, 5. 摂食動作 0 点, 6. 着衣・身の回りの動作 0 点）となり, ALS の悪化（上肢全廃）と判断した.
治験責任医師コメント： 原疾患である ALS の進行であり, 治験薬との因果関係はないと判断する.	

(40) 症例番号 0104E (PM 群) : 網膜静脈閉塞

症例番号	0104E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 252 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	HKD05	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 235 日後		高脂血症 胃十二指腸潰瘍 便秘 糖尿病	なし あり なし なし
薬剤番号	4 番	身長	163 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	59 kg					
併用薬※3	カロナール (投与開始 88～91 日後), ジスロマック (投与開始 88～90 日後), プルゼニド (投与開始 123 日後～調査対象期間以降), ジルテック (投与開始 140 日後～調査対象期間以降), インテバン (投与開始 7～29 日後), スチックゼノール A (投与開始 30 日後～調査対象期間以降), メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), スチックゼノール A (調査対象期間開始前～投与開始 6 日後), ガスター D (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 116 日後), フロオレサイト (投与開始 214 日後), キサラタン (投与開始 221 日後～調査対象期間以降), デカドロン (投与開始 240 日後), キシロカインポリアンブ (投与開始 240 日後), クラビット (投与開始 237～240 日後), ミドリン P (投与開始 207 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
網膜静脈閉塞 左網膜静脈分枝閉塞症 眼障害	中等度 重篤(4)	投与開始 195 日後 (1)195 日目 (2)28 日目 (3)14 日目	未回復	投与開始 252 日後 58 日間	回復の見込みがなく治療中止となったため	投与継続	あり レーザー治療	多分関連なし	合併症	糖尿病, 高脂血症あり, 血管病変のリスクが高いため

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
デカドロン	注射	投与開始 240 日後	～	投与開始 240 日後	有害事象	網膜静脈分枝閉塞症

<経過>

投与開始 195 日後	左視力低下を自覚する。
投与開始 196 日後	第 14 クール開始。視力低下について経過観察とした。
投与開始 207 日後	投与開始 206 日後夕方より左目が字が読めない程見えづらくなり、眼科受診。
投与開始 214 日後	蛍光眼底造影検査他施行し、左網膜静脈分枝閉塞症と診断される。
投与開始 240 日後	左網膜静脈分枝閉塞症に対し光凝固術等施行したが、視力回復の見込みがなく治療が中止となった。
<p>治験責任医師コメント：</p> <p>本事象に対し光凝固術等施行したが、視力回復の見込みがなく、治療中止となっている。重篤度が障害にあたるため、報告対象とする。</p> <p>糖尿病、高脂血症を合併しているため、血管病変のリスクが高く因果関係は多分ないと考え</p> <p>る。</p>	

(41) 症例番号 0205E (PM 群) : 筋骨格障害

症例番号	0205E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 254 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
							被験者識別コード	THK06
薬剤番号	16 番	身長	181 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	76 kg					
併用薬※3	リオレサル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), セディール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), 酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アレグラ (調査対象期間開始前～投与開始 6 日後), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ミオナル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), レリフェン (調査対象期間開始前～投与開始 119 日後), アルツディスポ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ニゾラル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ダラシン T (調査対象期間開始前～投与開始 33 日後), ベシケア (調査対象期間開始前～投与開始 204 日後), リンデロン-V (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), スミルスチック (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), キシロカインポリアンブ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ブルゼニド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ボルタレンサボ (投与開始 174～176 日後), グリセリン (投与開始 163 日後～調査対象期間以降), ヴィーン D (投与開始 174～175 日後), ヴィーン 3G (投与開始 174～176 日後), ガスター (投与開始 174～177 日後), セファメジン α (投与開始 174～176 日後), プリンペラン (投与開始 177～178 日後), AZ (投与開始 177 日後～調査対象期間以降), ラキシベロン (投与開始 177 日後～調査対象期間以降), タケプロン (経口) (投与開始 180～184 日後), ガスモチン (投与開始 179～184 日後), テレミンソフト (投与開始 173 日後～調査対象期間以降), ポステリザン [強力] (投与開始 29 日後～調査対象期間以降), アレロック (投与開始 6 日後～調査対象期間以降), アタラックス-P (投与開始 2～58 日後), ゲンタシン (投与開始 22 日後～調査対象期間以降), サリチル酸ワセリン (投与開始 6～9 日後), 亜鉛華単軟膏 (投与開始 22 日後～調査対象期間以降), マイザー (投与開始 6～9 日後), マイザー: クリーム (投与開始 6 日後～調査対象期間以降), アクアチム (投与開始 6 日後～調査対象期間以降), プロバデルム (投与開始 2～89 日後), ボルタレン (投与開始 119～217 日後), セルベックス (投与開始 119～217 日後), エキザルベ (投与開始 106～112 日後), デスパ (投与開始 98～101 日後), 白色ワセリン (投与開始 113～126 日後), フルナーゼ (投与開始 64 日後～調査対象期間以降), アスタット: 軟膏 (投与開始 90 日後～調査対象期間以降), ケナコルト-A (投与開始 175～182 日後), リンデロン-VG (投与開始 184 日後～調査対象期間以降), リンデロン-V (投与開始 127 日後～調査対象期間以降), デキサート (投与開始 245 日後), デポ・メドロール (投与開始 217～231 日後), ハイペン (投与開始 245 日後～調査対象期間以降), バップフォー (投与開始 204 日後～調査対象期間以降), ムコスタ (投与開始 245 日後～調査対象期間以降), トプシム (投与開始 232 日後～調査対象期間以降), ソセゴン (投与開始 174 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治験薬以外の処置 ^{※8}	治験薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書 記載名 SOC	重篤性 判断 基準 ^{※5}	発現時期 ^{※6}	転帰	転帰日 持続 期間 ^{※7}	追跡未実施理由	治験薬 の 処置	治験薬 との 因果 関係	因果 関係 判定 理由	判定理由の 詳細
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢 機能の廃絶) 筋骨格系および結 合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 27 日後 (1)27 日目 (2)1 日目 (3)-15 日目	未 回復	投与開始 254 日後 228 日間	進行性の 疾患であ り回復は 見込めな い	投与 継続	なし	関連 なし	対象 疾患

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間後/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)

※8: 第15クール投与終了2週間後/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬^{※3}>

併用薬なし

<経過>

投与開始1年6ヶ月前	左手の薬指, 小指のしびれ自覚. 精査にて ALS と診断された.
投与開始1日目	第6クール投与終了2週間後 ALSFRS-R スコア. 4. 書字 1点, 5. 摂食動作 1点, 6. 着衣・身の回りの動作 0点
投与開始27日後	第7クール投与終了2週間後 ALSFRS-R スコア. 4. 書字 0点, 5. 摂食動作 0点, 6. 着衣・身の回りの動作 0点 ALSFRS-R 「書字」, 「摂食動作」, 「着衣・身の回りの動作」の評価がすべて0点 (上肢機能廃絶) となり, 重篤と判断した.
治験責任医師コメント: 筋萎縮性側索硬化症の進行に伴う自然経過によるものであり, 治験薬との因果関係はないと考える.	

(42) 症例番号 0305E (PM 群) : 構音障害, 嚥下障害, 筋力低下, 呼吸不全

症例番号	0305E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 35 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	KMY0 6	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 35 日後		高脂血症 腸憩室 便秘	なし なし あり
薬剤番号	30 番	身長	157 cm	投与率	89.4%			
投与群※1	PM 群	体重	51 kg					
併用薬※3	MS コンチン (調査対象期間開始前～投与開始 26 日後), ロキソニン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), マグラックス (投与開始 10 日後～調査対象期間以降), ラックビー (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ラキシベロン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), クラビット (投与開始 14 日後～調査対象期間以降), テレミンソフト (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), オプソ (投与開始 27 日後～調査対象期間以降), 酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～投与開始 9 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
構音障害 ALS の悪化(構音障害) 神経系障害	高度 重篤(4)	投与開始 27 日後 (1)27 日目 (2)1 日目 (3)-8 日目	未回復	投与開始 49 日後 23 日間	回復が見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	ALS の進行による球麻痺の悪化
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤(4)	投与開始 27 日後 (1)27 日目 (2)1 日目 (3)-8 日目	未回復	投与開始 49 日後 23 日間	回復が見込めない	投与継続	あり 経腸栄養	関連なし	対象疾患	ALS の進行による球麻痺の悪化
筋力低下 ALS の悪化(上肢機能の著しい障害) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 27 日後 (1)27 日目 (2)1 日目 (3)-8 日目	未回復	投与開始 49 日後 23 日間	回復が見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	ALS の進行による上肢筋力低下
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤(4)	投与開始 36 日後 (1)36 日目 (2)10 日目 (3)2 日目	未回復	投与開始 49 日後 14 日間	原疾患によるもので回復が見込めないため	投与中止	あり 気管切開	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

- ※3：処置時の皮膚の消毒薬，胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載
 ※4：第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日（欠測又は許容範囲外の場合，第15クルールの最終投与日又は中止日）
 ※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの
 ※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数（初回投与開始日を1日目とした場合），2.発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合），3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）
 ※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）
 ※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合，詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始1年6ヶ月前	上肢の筋力低下で ALS を発症.
投与開始 252 日前	MCI-186 ALS の治験について同意取得.
投与開始 174 日前	本登録前の%FVC は 88.11%， ALSFRS-R（投与開始 169 日前評価）で呼吸困難なし.
投与開始 169 日前	第 1 クール投与開始.
投与開始 140 日前	ALSFRS-R の呼吸困難 3 点（歩行中に起こる）， %FVC 76.64%.
投与開始 112 日前	ALSFRS-R の呼吸困難 2 点（日常動作のいずれかで起こる）， 起座呼吸 3 点（息切れのため夜間の睡眠やや困難）， %FVC 66.12%.
投与開始 105 日前	呼吸筋力低下に伴い%FVC 低下してきたため， NIPPV 導入のため入院（投与開始 82 日前退院）.
投与開始 104 日前	BiPAP 装着訓練始める.
投与開始 84 日前	ALSFRS-R の呼吸困難 1 点（座位又は臥位のいずれかで起こる）， 起座呼吸 2 点（眠るのに支えとする枕が必要）， 呼吸不全 2 点（夜間に継続的に呼吸補助装置が必要） %FVC 32.64%.
投与開始 56 日前	ALSFRS-R の呼吸に関して前クールと変化なし. %FVC 36.36%.
投与開始 28 日前	ALSFRS-R の呼吸困難 0 点（極めて困難で呼吸補助装置を考慮する）， 起座呼吸 1 点（座位でないと眠れない）， 呼吸不全 2 点（夜間に継続的に呼吸補助装置が必要） %FVC 25.21%， SpO ₂ 95%.
投与開始 21 日前	呼吸機能低下， 頭痛， 倦怠感の訴えあり， 緩和ケア（麻薬使用）などのため入院.

投与開始 19 日前 投与開始 1 日目	MS コンチン (10 mg) の服用開始。 継続投与試験 第 7 クール投与開始。 継続試験開始時の ALSFRS-R の評価は以下のとおり。 言語 0 点 (実用的会話の喪失), 唾液分泌 3 点 (口内の唾液はわずかだが, 明らかに過剰), 嚥下 1 点 (補助的なチューブ栄養を必要とする), 書字 3 点 (遅い, または書きなぐる), 摂食動作 1 点 (食物は誰かに切ってもらわなくてはならないが, 何とかフォークまたはスプーンで食べる事ができる), 着衣・身の回りの動作 0 点 (全面的に他人に依存), 寝床での動作 0 点 (自分ではどうすることもできない)
投与開始 2 日後	食事が飲み込みにくいとのことで, 経鼻経管栄養 (ラコール 600 mL で開始) とし, 薬もチューブからの注入とした。
投与開始 15 日後	投与開始 14 日後で第 7 クールの投与を終了し, 投与開始 15 日後に退院。
投与開始 27 日後	第 8 クール投与開始前の ALSFRS-R の評価は以下のとおり。 言語 0 点 (実用的会話の喪失), 唾液分泌 0 点 (著しいよだれ), 嚥下 0 点 (全面的に非経口性または腸管性栄養), 書字 3 点 (遅い, または書きなぐる), 摂食動作 0 点 (全く何もできない; 胃瘻設置指先の動作で評価), 着衣・身の回りの動作 0 点 (全面的に他人に依存), 寝床での動作 0 点 (自分ではどうすることもできない)
(投与開始 36 日後)	(検証的試験で SAE「ALS の悪化 (呼吸不全)」が発現したが, 継続試験でイベント「気管切開」が発現したため, 新たな SAE として再度「ALS の悪化 (呼吸不全)」を取り上げた。)
<p>治験責任医師コメント:</p> <p>ALS の悪化 (構音障害) ※⁹: 原疾患 (ALS) の進行によるものであり, 治験薬との関連はないと考える。</p> <p>ALS の悪化 (嚥下障害) ※⁹: 原疾患 (ALS) の進行によるものであり, 治験薬との関連はないと考える。</p> <p>ALS の悪化 (上肢機能の著しい障害) ※⁹: 原疾患 (ALS) の進行によるものであり, 治験薬との関連はないと考える。</p> <p>ALS の悪化 (呼吸不全) ※⁹: 原疾患 (ALS) の進行によるものであり, 治験薬との関連はないと考える。</p>	

※⁹: 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した。

NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation): 非侵襲的陽圧換気

%FVC (% forced vital capacity): 努力性肺活量

SpO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter): 経皮的動脈血酸素飽和度

BiPAP (Bilevel positive airway pressure): 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

SAE (Serious adverse event): 重篤な有害事象

(43) 症例番号 0306E (PM 群) : 嚥下障害, 歩行不能, 帯状疱疹, 筋骨格障害

症例番号	0306E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	KMY0 7	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 238 日後		胃炎 高脂血症 足部白癬	あり なし あり
薬剤番号	39 番	身長	158 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	58 kg					
併用薬※3	ラキソベロン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), メチコパール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ガスモチン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), テレミンソフト (調査対象期間開始前～投与開始 28 日後), リンデロン-VG (調査対象期間開始前～投与開始 143 日後), ラミシール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ヒルドイド (調査対象期間開始前～投与開始 84 日後), ムコグイン (投与開始 203 日後～調査対象期間以降), ムコソルバン: 小児用 DS (投与開始 203 日後～調査対象期間以降), ゲンタシン (投与開始 184～210 日後), アストリック (投与開始 184～188 日後), リンデロン-VG (投与開始 177～183 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7		治療薬の処置				
SOC										
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (4)	投与開始 142 日後 (1)142 日目 (2)2 日目 (3)-12 日目	未回復	投与開始 253 日後 112 日間	病気の症状悪化によるもので、改善は望めない	投与継続	あり PEG からの経腸栄養	関連なし	対象疾患	
歩行不能 ALS の悪化(歩行不能) 全身障害および投与局所様態	高度 重篤 (4)	投与開始 168 日後 (1)168 日目 (2)28 日目 (3)15 日目	未回復	投与開始 253 日後 86 日間	病気の症状悪化によるもので、改善は望めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
帯状疱疹 帯状疱疹 感染症および寄生虫症	中等度 重篤 (3)	投与開始 177 日後 (1)177 日目 (2)9 日目 (3)-5 日目	回復	投与開始 211 日後 35 日間		投与継続	あり	関連なし	その他	治療薬継続しているが回復したので関連なしと判断した
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能廃絶) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 196 日後 (1)196 日目 (2)28 日目 (3)15 日目	未回復	投与開始 253 日後 58 日間	病気の症状悪化によるもので、改善は望めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

- ※2：検証的試験仮登録時のデータ
 ※3：処置時の皮膚の消毒薬，胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載
 ※4：第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週後/中止時の ALSFRS-R 評価日（欠測又は許容範囲外の場合，第15クルールの最終投与日又は中止日）
 ※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの
 ※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数（初回投与開始日を1日目とした場合），2.発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合），3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）
 ※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）
 ※8：第15クール投与終了2週後/中止時まで使用した薬剤が該当する場合，詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ゲンタシン	外用	投与開始 184 日後	～	投与開始 210 日後	有害事象	帯状疱疹
アストリック	経口	投与開始 184 日後	～	投与開始 188 日後	有害事象	帯状疱疹
リンデロン-VG	外用	投与開始 177 日後	～	投与開始 183 日後	有害事象	帯状疱疹

<経過>

投与開始1年5ヶ月前	上肢の筋力低下で ALS を発症。
投与開始 169 日前	MCI-186 ALS 検証的試験第1クール投与開始。
投与開始 127 日前	胃瘻造設。
投与開始 1 日前	検証的試験第6クール終了後の ALSFRS-R 嚥下は1点（補助的なチューブ栄養を必要とする）。
投与開始 1 日目	MCI-186 ALS 継続投与試験第7クール投与開始。
投与開始 140 日後	第11クール終了後の ALSFRS-R 嚥下は1点（補助的なチューブ栄養を必要とする）。
投与開始 142 日後	昼食のみ経口摂取であったが，食事時のムセが多くなってきたため，本日より昼食も注入となった。全面的な非経口性又は腸管性栄養の状態と考え，重篤な有害事象「嚥下障害」と判断した。
投与開始 168 日後	第12クール終了後の ALSFRS-R 歩行が0点（脚を動かすことができない）となり，重篤な有害事象「歩行不能」と判断した。
投与開始 169 日後	第13クール投与開始。
投与開始 177 日後	右口角部に発赤。リンデロン VG 塗布。
投与開始 182 日後	第13クール投与終了。 右顎，後頸部，大腿，右手首に発疹見られ，（投与開始 184 日後）皮膚

投与開始 184 日後	科受診のため明日の退院を延期。 皮膚科受診. Toxic eruption の可能性も完全に否定できないが, 帯状疱疹汎発疹と考えアストリック DS が処方される.
投与開始 185 日後	アストリック DS 内服で自宅で経過観察とすることとなり退院.
投与開始 196 日後	第 13 クール終了後の ALSFRS-R で書字 0 点 (ペンを握れない), 摂食動作<指先の動作>0 点 (全く何もできない), 着衣・身の回りの動作 0 点 (全面的に他人に依存) となり, 重篤な有害事象「上肢機能廃絶」と判断した.
<p>治験責任医師コメント:</p> <p>ALS の悪化 (嚥下障害) ※⁹: 原疾患 (ALS) の進行によるものであり治験薬との因果関係はないと考える.</p> <p>ALS の悪化 (歩行不能) ※⁹: 原疾患 (ALS) の進行によるものであり治験薬との因果関係はないと考える.</p> <p>帯状疱疹 ※⁹: 治験薬長期投与後の発現であり, 精神的ストレスや原疾患の進行に伴う免疫力低下が原因と考えられ, 治験薬との因果関係はないと判断した.</p> <p>ALS の悪化 (上肢機能廃絶) ※⁹: 原疾患 (ALS) の進行によるものであり治験薬との因果関係はないと考える.</p>	

※⁹: 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

PEG (Percutaneous endoscopic gastrostomy): 経皮内視鏡的胃瘻造設術

(44) 症例番号 0401E (PM 群) : 嚥下障害, 構音障害, 呼吸困難

症例番号	0401E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	GNM01	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 239 日後			
薬剤番号	48 番	身長	164 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	65 kg					
併用薬※3	ユベラ N (調査対象期間開始前～投与開始 49 日後), メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ゲンタシン (投与開始 85 日後～調査対象期間以降), ソルデム 3A (投与開始 50～60 日後), オメプラール (投与開始 50～53 日後), セファメジン α (投与開始 50～55 日後), アネキセート (投与開始 50 日後), ペンタジン (投与開始 51～52 日後), ビタメジン (投与開始 55～60 日後), ユナシン S (投与開始 55～57 日後), ヴィーン 3G (投与開始 55～58 日後), ユベラ N (投与開始 53 日後～調査対象期間以降), サイレース (投与開始 50 日後), キシロカイン (外用) (投与開始 50 日後), キシロカイン (経口) (投与開始 50 日後), ガスコン (投与開始 50 日後), 炭酸水素ナトリウム (投与開始 50 日後), プロナーゼ MS (投与開始 50 日後), PL (投与開始 54～57 日後), カロナール (投与開始 55～57 日後), ラキソベロン (投与開始 57～58 日後), マイザー (投与開始 62 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤(4)	投与開始 49 日後 (1)49 日目 (2)21 日目 (3)7 日目	未回復	投与開始 253 日後 205 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与継続	あり 胃瘻造設	関連なし	対象疾患	
構音障害 ALS の悪化(構音障害) 神経系障害	高度 重篤(4)	投与開始 57 日後 (1)57 日目 (2)1 日目 (3)-14 日目	未回復	投与開始 253 日後 197 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
呼吸困難 ALS の悪化(呼吸状態の悪化) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤(4)	投与開始 147 日後 (1)147 日目 (2)4 日目 (3)-10 日目	未回復	投与開始 253 日後 107 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与継続	あり BiPAP, HOT	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要

となるもの 4 障害 5 障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.~5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1 継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 1 年 9 ヶ月前	球麻痺型の発症.
投与開始 250 日前	仮登録時の ALSFRS-R : 45 点 (言語 : 3 点).
投与開始 173 日前	本登録時の ALSFRS-R : 43 点 (言語 : 3 点).
投与開始 140 日前	ALSFRS-R : 42 点 (言語 : 2 点).
投与開始 84 日前	ALSFRS-R : 39 点 (言語 : 1 点).
投与開始 56 日前	球麻痺による嚥下障害が進行し, 食事だけではカロリー摂取が不足すると考えられエンシュアリキッドが処方される. 食事にも時間を要していた.
投与開始 1 日目	継続投与試験へ移行. ALSFRS-R : 40 点 (言語 : 1 点).
投与開始 29 日後	本治験投与開始時 (投与開始 166 日前) に 66 kg であった体重が 62.9 kg と減少してきていることから, 今後の栄養状態維持を考慮し, 胃瘻造設を検討.
投与開始 49 日後	胃瘻造設目的で入院.
投与開始 50 日後	胃瘻造設.
投与開始 53 日後	流動食開始.
投与開始 54 日後	咽頭痛, 呼吸苦, 発熱発現. 咳嗽もあり, 誤嚥の危険性も示唆され食止めになる.
投与開始 57 日後	ALSFRS-R : 38 点 (言語 : 0 点). 会話不可.
投与開始 58 日後	食事再開. 胃瘻部への内服薬, エンシュアの注入も開始.
投与開始 63 日後	咳嗽はあるものの発熱もなく退院になる.

投与開始 115 日後	第 10 クール終了後検査での呼吸機能検査にて%FVC の低下が見られた。本人の問診においても夜間の息苦しさ，労作時の息切れがあることから BiPAP 導入を検討。
投与開始 147 日後	BiPAP 導入目的に入院。
投与開始 253 日後	継続投与試験終了。 ALSFRS-R : 28 点 (言語 : 0 点)。
治験責任医師コメント :	
ALS の悪化 (嚥下障害) ※ ⁹ : 原疾患の悪化によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する。	
ALS の悪化 (構音障害) ※ ⁹ : 原疾患の症状進行によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する。	
ALS の悪化 (呼吸状態の悪化) ※ ⁹ : 原疾患の悪化によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する。	

※⁹ : 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については，有害事象名特定のため，本稿作成時に追記した。

BiPAP (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

HOT (Home oxygen therapy) : 在宅酸素療法

(45) 症例番号 0404E (PM 群) : 嚥下障害

症例番号	0404E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	GNM0 4	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 241 日後		高脂血症 狭心症	あり あり
薬剤番号	44 番	身長	166 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	71 kg					
併用薬※3	メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ユベラ N (調査対象期間開始前～投与開始 84 日後), デパス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ミルタックス (調査対象期間開始前～投与開始 154 日後), アリナミン F (投与開始 57 日後～調査対象期間以降), ロキソニン (経口) (調査対象期間開始前～投与開始 150～154 日後), ロキソニン (外用) (投与開始 113～141 日後), PL (投与開始 150～159 日後), クラビット (投与開始 150～154 日後), ミオナール (投与開始 165 日後～調査対象期間以降), モーラステープ (投与開始 155 日後～調査対象期間以降), ユベラ N (投与開始 85 日後～調査対象期間以降), セファメジン α (投与開始 190～193 日後), ラクテック (投与開始 190～193 日後), ソルデム 3A (投与開始 190～193 日後), ビタメジン (投与開始 190～193 日後), ビーフリード (投与開始 190～193 日後), アタラックス P (投与開始 191～192 日後), アイトロール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), バイアスピリン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), リピトール (調査対象期間開始前～投与開始 186 日後), ガスター (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), PL (投与開始 46～50 日後), キシロカイン (外用) (投与開始 190 日後), キシロカイン (経口) (投与開始 190 日後), ガスコン (投与開始 190 日後), 炭酸水素ナトリウム (投与開始 190 日後), プロナーゼ MS (投与開始 190 日後), アスピリン (投与開始 192～193 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治験薬以外の処置※8	治験薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (4)	投与開始 189 日後 (1)189 日目 (2)21 日目 (3)7 日目	未回復	投与開始 253 日後 65 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与継続	あり PEG	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 183 日後	球麻痺による経口摂取困難が進行し、食事に時間を要していた。本治験薬投与開始時（投与開始 140 日前）に 73.0 kg であった体重が 64.0 kg と減少してきていることから、今後の栄養状態維持を考慮し、胃瘻造設を検討。
投与開始 189 日後	胃瘻造設目的で入院。
投与開始 190 日後	胃瘻造設。
投与開始 194 日後	流動食開始。
投与開始 200 日後	経過良好にて退院となる。
治験責任医師コメント： 原疾患の症状進行によるものであり、治験薬との因果関係はないと判断する。	

PEG（Percutaneous endoscopic gastrostomy）：経皮内視鏡的胃瘻造設術

(46) 症例番号 0503E (PM 群) : 筋骨格障害, 嚥下障害, 呼吸不全, 構音障害, 歩行障害

症例番号	0503E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 175 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	JCI06	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 175 日後		高脂血症 閉塞性動脈硬化症	なし なし
薬剤番号	60 番	身長	165 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	62 kg					
併用薬※3	メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), プルゼニド (投与開始 65 日後), マグラックス (投与開始 66～85 日後), グリセリン (投与開始 88 日後), MS 温シップ (投与開始 115～123 日後), 酸化マグネシウム (投与開始 86 日後～調査対象期間以降), ビソルボン (投与開始 152 日後～調査対象期間以降), ペンタジン (投与開始 88 日後), セファメジン α (投与開始 88～90 日後), ラクテック (投与開始 88 日後), ビーフリード (投与開始 88～89 日後), キシロカイン (投与開始 88 日後), キシロカインポンプスプレー (投与開始 88 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能不全) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 85 日後 (1)85 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 189 日後 105 日間	原疾患によるものであり回復が見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤(4)	投与開始 88 日後 (1)88 日目 (2)4 日目 (3)-6 日目	未回復	投与開始 189 日後 102 日間	原疾患によるものであり回復が見込めないため	投与継続	あり 胃瘻造設	関連なし	対象疾患	
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤(4)	投与開始 149 日後 (1)149 日目 (2)8 日目 (3)-2 日目	未回復	投与開始 189 日後 41 日間	原疾患によるものであり回復が見込めないため	投与中止	あり BiPAP 気管切開・人工呼吸器	関連なし	対象疾患	
構音障害 ALS の悪化(構音障害) 神経系障害	高度 重篤(4)	投与開始 170 日後 (1)170 日目 (2)1 日目 (3)-5 日目	未回復	投与開始 189 日後 20 日間	原疾患によるものであり回復が見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

歩行障害 ALS の悪化(下肢機能不全) 全身障害および投与局所様態	高度 重篤 (4)	投与開始 170 日後 (1)170 日目 (2)1 日目 (3)-5 日目	未 回復	投与開始 189 日後 20 日間	原疾患に よるもの であり回 復が見込 めないた め	投 与 継 続	な し		関 連 な し	対 象 疾 患	
--	-----------------	--	---------	-------------------------	---	------------------	--------	--	------------------	------------------	--

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間後/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間後/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 172 日前	検証的試験本登録時の ALSFRS-R のスコアは「言語」は 4(会話は正常), 「唾液分泌」は 4 (正常), 「嚥下」は 4 (正常な食事習慣), 「摂食動作: 食事用具の使い方」は 3 (幾分遅く, ぎこちないが, 他人の助けを必要としない), 「着衣・身の回りの動作」は 3 (努力して独りで完全に行える), 「歩行」は 3 (やや歩行が困難), 「階段登り」は 2 (軽度の不安定または疲労), 「呼吸困難」「起座呼吸」「呼吸不全」は 4 (なし). %FVC 108.2.
投与開始 167～14 日前	検証的試験の第 1 クール～第 6 クールの治験薬投与. 徐々に ALS の症状進行あり.
投与開始 1 日目	第 6 クール投与終了 2 週間後の ALSFRS-R のスコアは「言語」は 3 (会話障害が認められる), 「唾液分泌」は 3 (口内の唾液はわずかだが, 明らかに過剰), 「嚥下」は 3 (初期の摂食障害, 時に食物を喉につまらせる), 「摂食動作: 食事用具の使い方」は 1 (食物は誰かに切ってもらわなくてはならないが, 何とかフォークまたはスプーンで食べることができる), 「着衣・身の回りの動作」は 1 (身の周りの動作に手助けが必要), 「歩行」は 2 (補助歩行), 「階段登り」は 0 (登れない), 「呼吸困難」は 3 (歩行中に起きる) に悪化. %FVC 88.5, 血液ガス PCO ₂ 44.1 PO ₂ 76.7.
投与開始 1 日目～11 日後	継続試験に移行, 第 7 クール治験薬投与.

投与開始 29 日後	ALSFRS-R のスコアは「言語」は 2 (繰り返し聞くと意味が分かる), 「唾液分泌」は 2 (中等度に過剰な唾液), 「嚥下」は 2 (食物の内容が変化, 継続して食べられない) に悪化.
投与開始 29~39 日後	第 8 クール治験薬投与.
投与開始 37 日後	咀嚼力の低下も徐々に進行しており, 本人と家族が話し合った結果 PEG 造設を決める.
投与開始 38 日後	消化器外科コンサルタント.
投与開始 57 日後	ALSFRS-R のスコアは「歩行」は 1 (歩行は不可能), 「呼吸困難」は 4 (なし). %FVC 74.2.
投与開始 57~67 日後	第 9 クール治験薬投与.
投与開始 64 日後	消化器外科にて術前の説明を受け, 同意.
投与開始 85 日後	第 10 クール治験薬投与のため入院. ALSFRS-R のスコアは「言語」は 1 (声以外の伝達手段と会話を併用), 「唾液分泌」は 1 (顕著に過剰な唾液), 「摂食動作: 食事用具の使い方」は 0 (誰かに食べさせてもらわなくてはいけない), 「着衣・身の回りの動作」は 0 (全面的に他人に依存) に悪化. 「呼吸困難」は 4 (なし). %FVC 58.6. 第 10 クール治験薬投与開始.
投与開始 85~94 日後	第 10 クール治験薬投与.
投与開始 88 日後	内視鏡的胃瘻造設術施行.
投与開始 89 日後	経管栄養開始. 特にトラブルなく術後の経過良好.
投与開始 90 日後	経管栄養開始.
投与開始 94 日後	血液ガス PCO ₂ 43.0 PO ₂ 98.2.
投与開始 113 日後	%FVC 44.4, ALSFRS-R のスコアは「嚥下」は 1 (補助的なチューブ栄養を必要とする). 「摂食動作: 指先の動作」は 1 (看護者にわずかに面倒をかける).
投与開始 113~122 日後	第 11 クール治験薬投与.
投与開始 141 日後	入院.
投与開始 142 日後	ALSFRS-R のスコアは「嚥下」は 0 (全面的に非経口性または腸管性栄養), 「呼吸困難」は 1 (座位または臥位いずれかで起こる). %FVC 30.1, 血液ガス PCO ₂ 48.6 PO ₂ 86.5.

投与開始142～151日後	第12クール治験薬投与.
投与開始 147 日後	人工呼吸器装置希望の意思を被験者自身より確認.
投与開始 149 日後	BiPAP 装着練習開始.
投与開始 151 日後	血液ガス PCO ₂ 51.4 PO ₂ 94.7.
投与開始 154 日後	在宅にて夜間 BiPAP 導入し, 退院. 今後気管切開術及び人工呼吸装置について施行日を検討予定.
投与開始 170 日後	ALSFRS-R のスコアは「言語」は 0 (実用的会話の喪失), 「唾液分泌」は 0 (著しいよだれ), 「摂食動作: 指先の動作」は 0 (全く何もできない), 「歩行」は 0 (脚を動かすことができない), 「呼吸困難」は 0 (極めて困難で呼吸補助装置を考慮する), 「起座呼吸」は 3 (息切れのため夜間の睡眠がやや困難), 「呼吸不全」は 2 (夜間に断続的に呼吸補助装置が必要). 呼吸不全に対し日中も BiPAP 装着開始. %FVC 測定不可能.
投与開始 170 日後～	第13クール治験薬投与.
投与開始 175 日後	治験中止. 血液ガス PCO ₂ 63.0 PO ₂ 79.3 (BiPAP 装着下).
投与開始 176 日後	気管切開術施行, 人工呼吸器装置.
投与開始 177 日後	術後経過良好.
治験責任医師コメント:	
ALS の悪化 (上肢機能不全) ※ ⁹ : 原疾患の進行によるものと考えられ, 治験薬との因果関係は関連なしと判断する.	
ALS の悪化 (嚥下障害) ※ ⁹ : 原疾患の進行によるものと考えられ, 治験薬との因果関係は関連なしと判断する.	
ALS の悪化 (呼吸不全) ※ ⁹ : 原疾患の進行によるものと考えられ, 治験薬との因果関係は関連なしと判断する.	
ALS の悪化 (構音障害) ※ ⁹ : 原疾患の進行によるものと考えられ, 治験薬との因果関係は関連なしと判断する.	
ALS の悪化 (下肢機能不全) ※ ⁹ : 原疾患の進行によるものと考えられ, 治験薬との因果関係は関連なしと判断する.	

※⁹: 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

BiPAP (Bilevel positive airway pressure): 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

%FVC (% forced vital capacity): 努力性肺活量

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide): 二酸化炭素分圧

PO₂ (Partial pressure of oxygen): 酸素分圧

PEG (Percutaneous endoscopic gastrostomy): 経皮内視鏡的胃瘻造設術

(47) 症例番号 0702E (PM 群) : 嚥下障害, 高炭酸ガス血症, 呼吸不全

症例番号	0702E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 48 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	NMS02	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 37 日後		高脂血症 不眠症 便秘 胃炎 高尿酸血症	なし あり あり なし なし
薬剤番号	82 番	身長	164 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	61 kg					
併用薬※3	レンドルミン D (調査対象期間開始前～投与開始 37 日後), 酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒 (医療用) (調査対象期間開始前～投与開始 11 日後), レスリン (投与開始 17 日後), ポララミン (投与開始 7～15 日後), アタラックス P (投与開始 38～39 日後), ソルデム 3A (投与開始 15～24 日後), ラクテック (投与開始 16 日後), ビーフリード (投与開始 16～24 日後), ガスター (投与開始 16～17 日後), セファメジン α (投与開始 16～17 日後), ユナシン S (投与開始 18～21 日後), ヴィーン D (投与開始 25 日後～調査対象期間以降), ビソルボン (投与開始 41 日後～調査対象期間以降), ビタメジン (投与開始 44～46 日後), サリベート (投与開始 23 日後～調査対象期間以降), リスミー (投与開始 16～17 日後), アズノールうがい液 (投与開始 20 日後～調査対象期間以降), アローゼン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), プロミオ (投与開始 45 日後～調査対象期間以降), ラキソベロン (投与開始 17 日後～調査対象期間以降), SP (投与開始 12 日後～調査対象期間以降), メイラックス (調査対象期間開始前～投与開始 6 日後), テレミンソフト (調査対象期間開始前～投与開始 40 日後), ロキソニン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ムコスタ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), プルゼニド (投与開始 9～12 日後), グリセリン (投与開始 9 日後), ソルデム 3AG (投与開始 44 日後～調査対象期間以降), ホリゾン (投与開始 16 日後), アネキセート (投与開始 16 日後), ビーフリード (投与開始 47 日後～調査対象期間以降), セファメジン α (投与開始 47 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3)	投与開始 16 日後 (1)16 日目 (2)16 日目 (3)7 日目	未回復	投与開始 294 日後 279 日間	原疾患によるものであり回復はみこめない	投与継続	あり 胃瘻造設	関連なし	対象疾患	
高炭酸ガス血症 ALS の悪化(CO ₂ ナルコーシス) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (2)	投与開始 18 日後 (1)18 日目 (2)18 日目 (3)9 日目	軽快	投与開始 51 日後 34 日間	原疾患が原因の 1 つであり、回復はみこめない	投与継続	あり リスミー、レスリン中止、BiPAP 装着	関連なし	対象疾患	
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (2)	投与開始 48 日後 (1)48 日目 (2)21 日目 (3)12 日目	未回復	投与開始 294 日後 247 日間	原疾患によるものであり、回復はみこめない	投与中止	あり 気管切開、人工呼吸器装着	関連なし	対象疾患	

- ※1：PM群：検証プラセボ群 継続 MCI-186 群，MP群：検証 MCI-186 群 継続プラセボ群，MM群：検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証：検証的試験 (MCI186-16 試験)，継続：継続試験 (MCI186-17 試験)}
- ※2：検証的試験仮登録時のデータ
- ※3：処置時の皮膚の消毒薬，胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載
- ※4：第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合，第15クールの最終投与日又は中止日)
- ※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの
- ※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合)，2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合)，3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)
- ※7：発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)
- ※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合，詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始1日目	検証試験に引き続き，継続試験の第7クールの治験薬投与開始となる。
投与開始8日後	嚥下障害を認め，胃瘻造設検討のため当院第一外科受診依頼をする。
投与開始10日後	第7クールの治験薬投与終了。
投与開始11～15日後	胃瘻造設検討のための検査等実施。
投与開始16日後	経皮内視鏡的胃瘻造設術施行し，入院期間延長となる。<ALSの悪化 (嚥下障害) 発現> 術後失見当を認め，原因が否定できないレンドルミンD，ポララミンを中止し，不眠に対してはリスミーで経過観察する。また，SpO ₂ 88～92%と低下しており，被験者本人にBiPAPの使用を促すが拒否されたため，入眠後に装着する。
投与開始17日後	不眠・不安・失見当の症状があるため，精神神経科を受診。躁鬱等の所見は無く，不眠に対してリスミー，レスリンを内服開始する。
投与開始18日後	朝，SpO ₂ 70代後半～88%と低下しており，ABG施行。pH 7.311 PCO ₂ 82.5 mmHg PO ₂ 39.5 mmHg HCO ₂ 40.4 mEq/Lと，ナルコーシスを認め，BiPAPのO ₂ 1Lを流量開始しIPAP・EPAP量を増加，リスミー，レスリンを中止とする。<ALSの悪化 (ナルコーシス) 発現> 危険な状態であるため，被験者の家族へ現状及び今後の方針について説明及び希望を聴取。
投与開始20日後	眠剤を中止していたため，不眠の訴え有り，レンドルミンD服用開始とするが，内服時は夜間BiPAPの装着をすることとなる。ABG施行し，pH 7.4 PCO ₂ 61.9 mmHg PO ₂ 62.9 mmHg，SpO ₂ 93～95%と軽快しているが，経過観察中。

投与開始 37 日後	継続試験の第 8 クールの治験薬投与終了。呼吸不全に対し、BiPAP 使用中である。
投与開始 46 日後	気管切開について被験者本人が拒否していたが、意思の変更により希望する旨の連絡があったため、耳鼻咽喉科併診となる。
投与開始 48 日後	気管切開術施行し、本治験の中止基準に当たるため、治験中止となる。
治験責任医師コメント：	
ALS の悪化（嚥下障害） ^{※9} ：原疾患である ALS の悪化により予測される事象であるため治験薬との因果関係はなしと判断した。	
ALS の悪化（CO ₂ ナルコーシス） ^{※9} ：原疾患である ALS の悪化に加え、リスミー、レスリンの眠剤による呼吸抑制により発現したと考えられ、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。	
ALS の悪化（呼吸不全） ^{※9} ：原疾患である ALS の悪化により予測される事象であるため治験薬との因果関係はなしと判断した。	

※9：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については、有害事象名特定のため、本稿作成時に追記した。

BiPAP (Bilevel positive airway pressure)：人工呼吸器（非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法）

ABG (Arterial blood gas)：動脈血液ガス

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide)：二酸化炭素分圧

PO₂ (Partial pressure of oxygen)：酸素分圧

HCO₃ (Bicarbonate ion)：重炭酸イオン

SpO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter)：経皮的動脈血酸素飽和度

IPAP (Inspiratory positive airway pressure)：吸気気道陽圧

EPAP (Expiratory positive airway pressure)：呼気気道陽圧

(48) 症例番号 0706E (PM 群) : 嚥下障害, 呼吸障害

症例番号	0706E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 250 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	NMS06	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 233 日後		季節性アレルギー	なし
薬剤番号	89 番	身長	165 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	51 kg					
併用薬※3	ボルタレン (投与開始 29～195 日後), ロキソニン (投与開始 43～48 日後), ムコスタ (投与開始 43～48 日後), プルゼニド (投与開始 46～60 日後), 酸化マグネシウム (投与開始 48～60 日後), ビオフェルミン (投与開始 48～60 日後), ラキソベロン (投与開始 48 日後), プリンペラン (投与開始 42 日後), ラクテック (投与開始 42 日後), ソルデム 3A (投与開始 42 日後), ロピオン (投与開始 42～43 日後), オメプラール (投与開始 42～46 日後), セフメタゾン (投与開始 42～44 日後), ソルデム 3AG (投与開始 43～45 日後), ビタメジン (投与開始 43～45 日後), アミグランド (投与開始 43～45 日後), ソリタックス-H (投与開始 44～45 日後), ムコスタ (投与開始 54 日後～調査対象期間以降), PL (投与開始 85～92 日後), ダーゼン (投与開始 85～88 日後), フロモックス (投与開始 88～90 日後), ソルデム 1 (投与開始 85～88 日後), オイラックス (投与開始 116 日後～調査対象期間以降), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 141 日後), メジコン (投与開始 168～169 日後), ムコソルバン (投与開始 168～169 日後), ムコサル (投与開始 169～173 日後), メジコンシロップ (投与開始 169～173 日後), ビソルボン (投与開始 169 日後～調査対象期間以降), ムコサル (投与開始 175 日後～調査対象期間以降), アレグラ (投与開始 228 日後～調査対象期間以降), パタノール (投与開始 228 日後～調査対象期間以降), ロセフィン (投与開始 85～88 日後), テレミンソフト (投与開始 47 日後), ケンエーG 浣腸 (投与開始 48 日後), ソルデム 1 (投与開始 231 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (4)	投与開始 42 日後 (1)42 日目 (2)14 日目 (3)5 日目	未回復	投与開始 250 日後 209 日間	原疾患の進行によるもので回復は見込めない	投与継続	あり 胃瘻造設, 経腸栄養補給	関連なし	対象疾患	
呼吸障害 ALS の悪化(呼吸障害) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (4)	投与開始 168 日後 (1)168 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 250 日後 83 日間	原疾患の進行によるもので回復は見込めない	投与継続	あり Bipap 装着 O ₂ カヌーラ	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要

となるもの 4 障害 5 障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.~5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1 継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 171 日前	検証的試験第 1 クール投与開始となる. ALSFRS-R スコア 嚥下「3」
投与開始 1 日目	検証的試験に引き続き継続試験第 7 クール投与開始となる.
投与開始 8 日後	嚥下機能低下を認め胃瘻造設を検討する.
投与開始 42 日後	嚥下障害に対し胃瘻造設術を施行, 入院期間延長となり, 重篤な有害事象と判断し, ALS の悪化 (嚥下障害) として報告した. ALSFRS-R スコア 嚥下「2」 なお, 治験薬は今後も投与継続予定である.
投与開始 140 日後	第 11 クール終了後評価時にほぼ経口摂取ができなくなる. ALSFRS-R スコア 嚥下「0」
投与開始 168 日後	動脈血ガス PO ₂ 70.0 mmHg, PCO ₂ 61.1 mmHg (room air), %FVC 48.5% にて呼吸障害発現.
投与開始 172 日後	動脈血ガス分析 PO ₂ 75.5 mmHg, PCO ₂ 64.2 mmHg (room air) となり, BiPAP 導入とする.
投与開始 177 日後	第 13 クール治験薬投与終了, 退院となる. 自宅にて BiPAP の使用が継続的に必要であるため, 重篤な有害事象と判断し, ALS の悪化 (呼吸障害) として報告した.
投与開始 224 日後	体重ほか被験者の状態を総合的に評価し, 重篤性の基準が「障害」に該当すると判断し, ALS の悪化 (嚥下障害) として再度報告する.
治験責任医師コメント:	
ALS の悪化 (嚥下障害) ※9: 原疾患である ALS の悪化により予測される事象であるため, 治験薬との因果関係はなしと判断する.	
ALS の悪化 (呼吸障害) ※9: 原疾患である ALS の進行に伴う事象であり, 治験薬との因果関係はないと判断した.	

※9: 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

Bipap (Bilevel positive airway pressure): 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide): 二酸化炭素分圧

PO₂ (Partial pressure of oxygen): 酸素分圧

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

(49) 症例番号 0803E (PM 群) : 筋骨格障害

症例番号	0803E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 237 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	TO-M CI-05	年齢	31 歳	最終投与日	投与開始 237 日後		便秘 胆嚢ポリープ	あり なし
薬剤番号	98 番	身長	175 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	61 kg					
併用薬※3	アローゼン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ニゾラール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), マイクロシールド PVP (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ベネトリン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ビソルボン (調査対象期間開始前～投与開始 27 日後), ケンエーG 浣腸 (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ネリゾナユニバーサル (調査対象期間開始前～投与開始 27 日後), ヒルドイド (調査対象期間開始前～投与開始 27 日後), ヒルドイド (投与開始 28 日後～調査対象期間以降), 白色ワセリン (投与開始 8 日後～調査対象期間以降), ムコソルバン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), テオドール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), クラリス (投与開始 13 日後～調査対象期間以降), アレロック (投与開始 98 日後～調査対象期間以降), ロキソプロフェン (投与開始 116 日後～調査対象期間以降), ムコスタ (投与開始 116 日後～調査対象期間以降), リン酸コデイン (投与開始 205～234 日後), リンデロン-VG (投与開始 229 日後～調査対象期間以降), ケナログ (投与開始 114 日後), リドメックス:液 (投与開始 137 日後～調査対象期間以降), アクアチム (投与開始 137 日後～調査対象期間以降), アズノールうがい液 (投与開始 200 日後～調査対象期間以降), クラビット (調査対象期間開始前～投与開始 1 日目)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治験薬以外の処置※8	治験薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7					
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能の廃絶) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 28 日後 (1)28 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 238 日後 211 日間	ALS の悪化によるものであり, 回復が見込まれないため	投与継続 なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 85 日前	第 3 クール投与後の ALSFRS-R 書字：3，摂食動作：3，着衣・身の回りの動作：1，寢床での動作：1
投与開始 56 日前	第 4 クール投与後の ALSFRS-R 着衣・身の回りの動作：0 に悪化
投与開始 29 日前	第 5 クール投与後の ALSFRS-R 書字：2，摂食動作：2，寢床での動作：0 に悪化
投与開始 1 日前	第 6 クール投与後の ALSFRS-R 摂食動作：0 に悪化
投与開始 1 日目	継続投与試験に移行.
投与開始 28 日後	第 7 クール投与後の ALSFRS-R 書字：0 に悪化 書字，摂食動作，着衣・身の回りの動作，寢床での動作がすべて 0 点となり，上肢機能不全で重篤な有害事象と判断した.
治験責任医師コメント： 上肢機能不全は原疾患の悪化であり，治験薬との因果関係はないと判断する.	

(50) 症例番号 0806E (PM 群) : 筋骨格障害

症例番号	0806E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 254 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	TO-M CI-11	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 235 日後		齲歯 爪真菌症 顔面神経障害	なし あり あり
薬剤番号	100 番	身長	173 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	72 kg					
併用薬※3	メコバラミン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒 (医療用) (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アスタット:液 (調査対象期間開始前～投与開始 66 日後), タケプロン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), フェロミア (調査対象期間開始前～投与開始 30 日後), カトレップ (調査対象期間開始前～投与開始 10 日後), ロキソプロフェンナトリウム (調査対象期間開始前～投与開始 62 日後), プルゼニド (調査対象期間開始前～投与開始 1 日目), カルブロック (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), コンスタン (調査対象期間開始前～投与開始 1 日目), ロキソニン (投与開始 11～225 日後), 酸化マグネシウム (投与開始 41～170 日後), ムコダイン:シロップ用 (投与開始 236 日後～調査対象期間以降), アローゼン (投与開始 56～169 日後), グリセリン (投与開始 85～89 日後), ラキシボロン (投与開始 65～85 日後), ボルタレンサポ (投与開始 86 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 93 日後), サンコバ (投与開始 114～225 日後), ヴィーン D (投与開始 86～90 日後), パシル (投与開始 86 日後), ホリゾン (投与開始 86 日後), キシロカイン (投与開始 86 日後), クラビット (投与開始 202～206 日後), アクアチム (投与開始 31～41 日後), ムコダイン (投与開始 205～235 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治験薬以外の処置※8	治験薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7		治験薬の処置			
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能不全) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 85 日後 (1)85 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 254 日後 170 日間	進行性の疾患で回復は見込めない	投与継続 なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 1 日目	第 6 クール後の ALSFRS-R 評価 書字：0 摂食動作：1 着衣・身の回りの動作：0 寝床での動作：1
投与開始 85 日後	第 9 クール後の ALSFRS-R 評価 摂食動作：0 寝床での動作：0 に悪化 書字, 摂食動作, 着衣・身の回りの動作, 寝床での動作がすべて 0 点となったため, SAE と判断した.
治験責任医師コメント： 原疾患（ALS）の悪化であり，治験薬との因果関係はないと判断する.	

SAE (Serious adverse event) : 重篤な有害事象

(51) 症例番号 0905E (PM 群) : 筋力低下

症例番号	0905E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 42 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	SSS05	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 35 日後		喘息 高血圧	あり あり
薬剤番号	105 番	身長	174 cm	投与率	75%			
投与群※1	PM 群	体重	70 kg					
併用薬※3	ニューロタン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), フルタイド: ディスカス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ムコソルバン L (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ムコダイン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
筋力低下 ALS の悪化(上肢機能の低下) 筋骨格系および結合組織障害	中等度 重篤(4)	投与開始 31 日後 (1)31 日目 (2)1 日目 (3)4 日目	未回復	投与開始 42 日後 12 日間	原疾患の悪化のため回復が見込まれない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1 継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始2年1ヶ月前	右上下肢の筋力低下を自覚. A 医療機関にて, 四肢麻痺優位の ALS と診断.
投与開始 284 日前	自宅最寄の B 医療機関より紹介され, 当院受診.
投与開始 250 日前	MCI-186 検証的試験 治験参加に同意.
投与開始 165 日前	MCI-186 第 1 クール投与開始. 車椅子で入院するも, 日常生活ほぼ自立.
投与開始 28 日前	ALSFRS-R 評価 「摂食動作 (胃瘻設置なし) 食事用具の使い方」: 何とかフォークまたはスプーンで食べることができる. MCI-186 第 6 クール投与開始.
投与開始 15 日前	MCI-186 継続投与試験 治験参加に同意.
投与開始 1 日目	ALSFRS-R 評価 「摂食動作 (胃瘻設置なし) 食事用具の使い方」: 食物は誰かに切ってもらはなくてはならないが, 何とかフォークまたはスプーンで食べることができる. MCI-186 第 7 クール投与開始. 体幹の衰え顕著となる.
投与開始 31 日後	ALSFRS-R 評価 「摂食動作 (胃瘻設置なし) 食事用具の使い方」: 誰かに食べさせてもらはなくてはならない. →悪化し, 重篤な有害事象「ALS の悪化 (上肢機能の低下)」と判断した. MCI-186 第 8 クール投与開始.
治験責任医師コメント: ALS の悪化 (上肢機能の低下) は, 原疾患の進行によるものであり, 治験薬との関係はないと考える.	

(52) 症例番号 1009E (PM 群) : 嚥下障害, 構音障害, 心停止

症例番号	1009E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 141 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	MCI-K E-14	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 129 日後		良性前立腺肥大症 緊張性膀胱 腰部脊柱管狭窄症 便秘	あり あり なし あり
薬剤番号	126 番	身長	168 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	58 kg					
併用薬※3	リンデロン-VG (調査対象期間開始前～投与開始 140 日後), ロベミン (投与開始 17～18 日後), アピシ ョット (調査対象期間開始前～投与開始 122 日後), ベシケア (調査対象期間開始前～投与開始 122 日後), バップフォー (投与開始 90～101 日後), エビプロスタット (投与開始 101～122 日後), グリセリン (投 与開始 115 日後), スコポラミン軟膏 (投与開始 59～140 日後), セルタッチ (投与開始 118～129 日後), ステーブラ (投与開始 122～140 日後), ユリーフ (投与開始 122～140 日後), マグミット (調査対象期間 開始前～投与開始 58 日後), カリーユニ (調査対象期間開始前～投与開始 28 日後), メイロン (投与開始 141 日後), ソリター-T1 号 (投与開始 141 日後), ドブトレックス (投与開始 141 日後), カコージン D (投 与開始 141 日後), ボスミン (投与開始 141 日後), ラクテック (投与開始 141 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転 帰	転帰日	追跡未実 施理由	治 験 薬 の 処 置	治験薬以 外の処置※8	治 験 薬 と の 因 果 関 係	因果 関係 判定 理由	判定理由の 詳細
症例報告書 記載名 SOC	重症性 判断 基準※5	発現時期※6		持続 期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下 障害) 胃腸障害	高度 重篤 (4)	投与開始 59 日後 (1)59 日目 (2)1 日目 (3)-14 日目	未 回復	投与開始 141 日後 83 日間	死亡のため	投与 継続	なし		関連 なし	対象 疾患
構音障害 ALS の悪化(言語 障害) 神経系障害	中等度 重篤 (4)	投与開始 90 日後 (1)90 日目 (2)1 日目 (3)-11 日目	未 回復	投与開始 141 日後 52 日間	死亡のため	投与 継続	なし		関連 なし	対象 疾患

心停止 心停止 心臓障害	高度 重篤 (1)	投与開始 141 日後 (1)141 日目 (2)27 日目 (3)13 日目	死亡	投与開始 141 日後 1 日間		投与中止	あり		多分関連なし	その他	剖検にて気管支炎の所見があり、他に死因を特定できる所見はなかったため、蘇生の影響もあり証明は困難であるが痰による気道閉塞をきたした可能性が考えやすい。ただし剖検医の意見としては考えにくいとのコメントもあり断定できない。
--------------------	-----------------	---	----	----------------------------	--	------	----	--	--------	-----	---

※1：PM 群：検証プラセボ群 継続 MCI-186 群，MP 群：検証 MCI-186 群 継続プラセボ群，MM 群：検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群（検証：検証的試験（MCI186-16 試験），継続：継続試験（MCI186-17 試験）}

※2：検証的試験仮登録時のデータ

※3：処置時の皮膚の消毒薬，胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4：第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日（欠測又は許容範囲外の場合，第15クルールの最終投与日又は中止日）

※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数（初回投与開始日を1日目とした場合），2.発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合），3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）

※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）

※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合，詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬^{※3}>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み替え名>	投与経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
メイロン	注射	投与開始 141 日後	～	投与開始 141 日後	有害事象	心停止
ドブトレックス	注射	投与開始 141 日後	～	投与開始 141 日後	有害事象	心停止
カコージンD	注射	投与開始 141 日後	～	投与開始 141 日後	有害事象	心停止
ボスミン	注射	投与開始 141 日後	～	投与開始 141 日後	有害事象	心停止

<経過>

投与開始 259 日前	筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験（第Ⅲ相）への参加同意を取得。
投与開始 245 日前	ALSFRS-R スコア {1. 言語 3 点，3. 嚥下 2 点，10. 呼吸 (1) 呼吸困難 4 点，(2) 起座呼吸 4 点，(3) 呼吸不全 4 点}
投与開始 244 日前	仮登録となる。

投与開始 216 日前	今後に備えて胃瘻造設術施行. 経口摂取と胃瘻からの摂取を併せて行うこととした.
投与開始 168 日前	ALSFRS-R スコア (3. 嚥下 1 点)
投与開始 167 日前	本登録実施.
投与開始 166 日前	治験薬第 1 クール投与開始.
投与開始 1 日目	「第 6 クール投与終了 2 週間後」ALSFRS-R スコア {1. 言語 3 点, 3. 嚥下 1 点, 10. 呼吸 (1) 呼吸困難 4 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点} にて検証的試験終了. 引き続き, 筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による継続投与試験 (第Ⅲ相) へ参加となり, 第 7 クール投与開始.
投与開始 29 日後	第 7 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア {1. 言語 2 点, 3. 嚥下 1 点, 10. 呼吸 (1) 呼吸困難 3 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}
投与開始 59 日後	第 8 クール投与終了 2 週間後 経口摂取は不可能で ALSFRS-R スコア (3. 嚥下 0 点) となり, 有害事象「ALS の悪化 (嚥下障害)」を重篤と判断した. {1. 言語 1 点, 10. 呼吸 (1) 呼吸困難 3 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}
投与開始 90 日後	第 9 クール投与終了 2 週間後 会話ができず, 文字盤を使用してコンタクトをとる状態であり, ALSFRS-R スコア (1. 言語 0 点) となり, 有害事象「ALS の悪化 (言語障害)」を重篤と判断した. {3. 嚥下 0 点, 10. 呼吸 (1) 呼吸困難 3 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}
投与開始 115 日後	第 10 クール投与終了 2 週間後 ALSFRS-R スコア {1. 言語 0 点, 3. 嚥下 0 点, 10. 呼吸 (1) 呼吸困難 2 点, (2) 起座呼吸 4 点, (3) 呼吸不全 4 点}
投与開始 141 日後	7:30 起床時はいつもと変わらなかったが経管栄養を入れたがらず, 9:30 頃着替えをし, ベッドを整えるため, ベッド脇に移動. 口渇を訴え, 9:35 頃水を含ませたところ飲み込む動作みられ, むせた様子もなかった. 苦しがる気配もなく, ベッドを交換し, 9:40 頃見るとボーとした感じで水にも反応なく, 往診医に連絡. 10:28 当院に連絡あり, 意識なく呼吸もしていない状況, 脈はあるよとのことで, 救急車にて来院を指示. その直後, 往診医, 救急隊到着時には心肺停止状態で蘇生しながら 10:55 来院. アンビュー加圧下心電図モニターはフラット. 11:08 末梢確保. 11:20 ボスミン 2A 静脈投与にて VT から心拍再開, BP 90 と反応あり. 以降, 自発呼吸, 意識戻らず, NIPPV, DOA, DOB 使用するも徐々に

	血圧低下し、18:35 死亡.
投与開始 142 日後	病理解剖実施.
<p>治験責任医師コメント：</p> <p>ALS の悪化（嚥下障害）※⁹：原疾患である ALS の進行であり，治験薬との因果関係はないと判断する.</p> <p>ALS の悪化（言語障害）※⁹：原疾患である ALS の進行であり，治験薬との因果関係はないと判断する.</p> <p>心停止※⁹：ALS の呼吸筋障害は軽度であり直接の死因となったとは考え難く，病理解剖の肉眼所見からは心不全が疑われたが，光顕所見では明らかな死因の推定は困難であった．剖検医は ALS による換気不全を死因としてあげているが，直前まで意識はしっかりしており CO₂ ナルコーシスの様子もなくベッド上臥床と床上臥床で呼吸状態に差異があるとも考えにくく原病による呼吸不全とも断定できない．現時点では特定できないが気管支炎の存在と呼吸不全の程度から気管壁に変化を来たさなくとも痰による気道閉塞はありえると考え．剖検所見は蘇生の影響を受けているものと考え．治験薬との関連を示唆する所見もなく今回の死亡との因果関係はないと推測する.</p>	

※⁹：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については，有害事象名特定のため，本稿作成時に追記した．

VT (Ventricular tachycardia)：心室頻拍

NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation)：非侵襲的陽圧換気

DOA (Dopamine)：ドパミン

DOB (Dobutamine)：ドブタミン

BP (Blood pressure)：血圧

(53) 症例番号 1201E (PM 群) : 呼吸不全

症例番号	1201E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 45 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	212-01	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 40 日後		緑内障	なし
薬剤番号	144 番	身長	160 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	43 kg					
併用薬※3	ムコダイン (投与開始 5～21 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治験薬の処置	治験薬以外の処置※8	治験薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (3, 4)	投与開始 51 日後 (1)51 日目 (2)23 日目 (3)12 日目	未回復	投与開始 57 日後 7 日間	原疾患の症状であり回復は見込めないことから追跡は不要と考えた	投与中止	あり 気管切開、レスピレーター装着	多分関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 257 日前	MCI-186 検証的試験の同意，仮登録を実施．%FVC：70.4%
投与開始 171 日前	本登録を実施．%FVC：70.1%
投与開始 168 日前	第 1 クール治験薬投与（～投与開始 155 日前）
投与開始 143 日前	第 2 クール治験薬投与（投与開始 143 日前，投与開始 140 日前～136 日前，投与開始 133 日前～130 日前）%FVC：56.3%
投与開始 112 日前	第 3 クール治験薬投与（投与開始 112 日前～108 日前，投与開始 105 日前～101 日前）%FVC：58.6%
投与開始 83 日前	第 4 クール治験薬投与（投与開始 83 日前～80 日前，投与開始 77 日前～73 日前，投与開始 70 日前）%FVC：50.4%
投与開始 61 日前	胃瘻造設術施行．
投与開始 55 日前	第 5 クール治験薬投与（～投与開始 46 日前）%FVC：44.4%
投与開始 28 日前	第 6 クール治験薬投与（投与開始 28 日前～24 日前，投与開始 21 日前～17 日前）%FVC：42.9%
投与開始 17 日前	継続投与試験同意取得．
投与開始 1 日目	第 7 クール治験薬投与（投与開始 1 日目～5 日後，投与開始 8 日後～12 日後）%FVC：41.4%
投与開始 29 日後	第 8 クール治験薬投与（投与開始 29 日後～33 日後，投与開始 36 日後～40 日後）球症状，四肢筋萎縮進行．%FVC：44.0%
投与開始 45 日後	呼吸不全進行，人工呼吸器適応と判断し治験中止．他院を紹介．
投与開始 50 日後	他院入院．
投与開始 51 日後	気管切開施行．今後も在宅での呼吸管理を他院にて指導．
治験責任医師コメント： ALS の悪化（呼吸不全）は，治験薬の投与時期からすると因果関係は完全には否定できないが，ALS の自然経過とも考えられ，多分関連はないと思われる．	

%FVC（% forced vital capacity）：努力性肺活量

(54) 症例番号 1207E (PM 群) : 筋骨格障害, 嚥下障害

症例番号	1207E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 256 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	212-09	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 237 日後		高血圧 骨粗鬆症	あり あり
薬剤番号	143 番	身長	153 cm	投与率	96.6%			
投与群※1	PM 群	体重	49 kg					
併用薬※3	アムロジン (調査対象期間開始前～投与開始 239 日後), ボナロン錠 5 mg (調査対象期間開始前～投与開始 57 日後), アスパラーCA (調査対象期間開始前～投与開始 57 日後), ポロセーブ (調査対象期間開始前～投与開始 57 日後), メジコン (調査対象期間開始前～投与開始 123 日後), メチルエフェドリン (調査対象期間開始前～投与開始 123 日後), フスタギン (調査対象期間開始前～投与開始 123 日後), MS 温シップ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), メチコバル (投与開始 124 日後～調査対象期間以降), ユベラ N (投与開始 124～243 日後), モーラステープ (投与開始 12 日後～調査対象期間以降), ロキソニン (投与開始 141～143 日後), セルベックス (投与開始 141～143 日後), デバス (投与開始 141～179 日後), ツムラ大黃甘草湯エキス顆粒 (医療用) (投与開始 152～169 日後), マグラックス (投与開始 170～242 日後), ラキソベロン (投与開始 243 日後～調査対象期間以降), グリセリン (投与開始 245～252 日後), ノルバスク (投与開始 240 日後～調査対象期間以降), アルファロール: 液 (投与開始 244 日後～調査対象期間以降), ユベラ (投与開始 243 日後～調査対象期間以降), エルシトニン (投与開始 241～255 日後), ガスター (投与開始 246～248 日後), セフメタゾールナトリウム (投与開始 246～248 日後), アドナ (投与開始 246 日後), トランサミン (投与開始 246 日後), オメプラール (投与開始 241～242 日後), セルベックス (投与開始 241～245 日後), ロキソニン (投与開始 237～245 日後), アモバン (投与開始 241 日後～調査対象期間以降), ヒアレイン (投与開始 254 日後～調査対象期間以降), デキササルチン (投与開始 255 日後), インテパン (投与開始 68～84 日後), ゲンタシン (投与開始 237 日後), タケブロン (投与開始 243 日後～調査対象期間以降), ボルタレンサポ (投与開始 246 日後), アクトネル (投与開始 57 日後～調査対象期間以降), 乳酸カルシウム (投与開始 57～239 日後), アルファロール (投与開始 57～243 日後), ソルデム 3A (投与開始 246～249 日後), セルタッチ (投与開始 238 日後), ロヒプノール (投与開始 246 日後), バリトゲン HD (投与開始 243 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重症性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能不全) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 197 日後 (1)197 日目 (2)1 日目 (3)11 日目	未回復	投与開始 261 日後 65 日間	原疾患の進行のため回復見込めず	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3, 4)	投与開始 237 日後 (1)237 日目 (2)15 日目 (3)1 日目	未回復	投与開始 261 日後 25 日間	原疾患の進行のため回復は見込めない	投与継続	あり 胃瘻造設術	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

- ※4：第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日（欠測又は許容範囲外の場合、第15クールの最終投与日又は中止日）
- ※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの
- ※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数（初回投与開始日を1日目とした場合）、2.発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合）、3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）
- ※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）
- ※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 167 日前	検証的試験投与開始
投与開始 17 日前	継続試験同意（夫代筆による）
投与開始 197 日後	第13クール投与終了後 評価 ALSFRS-R で書字、摂食動作、着衣・身の回り動作すべて0点となったことから重篤と判断（障害に該当）。右上肢は廃用手
投与開始 201 日後	病態変わらず。
投与開始 223 日後	第15クール投与開始。
投与開始 237 日後	来院前自宅で転倒。臀部打撲し、後頭部も床で強打した。頭部に切創あり、洗浄後ゲンタシン軟膏塗布。頭部CT検査実施し問題なし。診察時胃瘻造設希望あり。呼吸機能低下が見られ、早急な胃瘻造設可否判断をする必要があるため本日入院。打撲の痛みに対しロキソニン 60 mg、セルベックスカプセル 50 mg 屯用で処方。
投与開始 240 日後	病室で転倒し、腰部打撲。
投与開始 241 日後	胃瘻造設のための腹部CT実施し問題なし。 腰椎レントゲンでTh12, L2で圧迫骨折あり。腰部疼痛に対しロキソニン 30 mg・セルベックスカプセル 50 mg（1日3回使用）、エルシトニン注（週に1回）、アモバン錠（不眠時屯用）処方。
投与開始 242 日後	嚥下内視鏡検査施行。
投与開始 243 日後	消化器内科受診。投与開始 246 日後 胃瘻造設予定となった。嚥下造影検査施行。
投与開始 246 日後	経皮内視鏡胃瘻造設術施行。使用薬剤：ロヒプノール 0.2 mg, 1%キシロカイン。点滴：ソルデム 3A, 25 mg アドナ注, 5% トランサミン注, ガスター注射液 20 mg（朝夕）、セフメタゾール Na 静注用（朝夕）。

投与開始 247 日後 投与開始 253 日後	消化器内科受診。特に問題なく、本日より胃瘻使用開始。 胃瘻創部周囲問題なく経過順調。
投与開始 256 日後	第 15 クール投与終了時検査・診察実施。本日で治験終了となる。
投与開始 261 日後	術後経過良好にて退院。
治験責任医師コメント： ALS の悪化（上肢機能不全）※ ⁹ ：原疾患の自然経過と考えられ、治験薬との因果関係はないと思われる。 ALS の悪化（嚥下障害）※ ⁹ ：原疾患の自然経過と考えられ、治験薬との因果関係はないと思われる。	

※⁹：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については、有害事象名特定のため、本稿作成時に追記した。

CT (Computed tomography)：コンピュータ断層撮影

Th (Thoracic spine)：胸椎

L (Lumbar spine)：腰椎

(55) 症例番号 1303E (PM 群) : 嚥下障害

症例番号	1303E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 255 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	NGY03	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 236 日後		甲状腺機能低下症 季節性アレルギー 高脂血症	あり あり あり
薬剤番号	158 番	身長	152 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	42 kg					
併用薬※3	メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), フォリアミン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ラミアン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), トリプタノール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), レボチロキシナトリウム (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ヒアレイン (調査対象期間開始前～投与開始 23 日後), レスタミン (調査対象期間開始前～投与開始 57 日後), クラビット (投与開始 12～30 日後), ソフトサンティア点眼液 (投与開始 12～14 日後), マイティア (投与開始 31～60 日後), ヒアロンサン (投与開始 61～126 日後), エコリシン (投与開始 85～126 日後), マイティア (投与開始 127～237 日後), ムコソルバン (投与開始 127～139 日後), ウレパール L (投与開始 127 日後～調査対象期間以降), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 100 日後), レスタミン (投与開始 124 日後～調査対象期間以降), CHILL-A (投与開始 165～237 日後), モーラステープ (投与開始 183 日後～調査対象期間以降), プルゼニド (投与開始 253～254 日後), セフメタゾン (投与開始 244～247 日後), ゲンタシン (投与開始 244～247 日後), ビーフリード (投与開始 247 日後～調査対象期間以降), KN3 号 (投与開始 244 日後～調査対象期間以降), イントラリボス 20% (投与開始 247 日後～調査対象期間以降), バムスター S (投与開始 249 日後), オムニパーク 300 (投与開始 250 日後), ビタメジン (投与開始 244～246 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3)	投与開始 201 日後 (1)201 日目 (2)5 日目 (3)-10 日目	未回復	投与開始 270 日後 70 日間	進行性であり回復は見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 264 日前	同意取得. 球麻痺症状見られるも, 食事摂取は可能. 体重: 42 kg
投与開始 166 日前	検証的試験 (第 1 クール) 投与開始. 体重: 41 kg (投与開始 173 日前)
投与開始 145 日前	主治医より経管栄養について説明. ラコール (栄養剤) 200 mL/日の経口摂取を開始する.
投与開始 1 日目	継続投与試験 (第 7 クール) 投与開始. (投与開始 17 日前同意取得) 球麻痺進行し, 嚥下障害にて食事摂取量減少. 体重: 37 kg
投与開始 31 日後	食事摂取量減少. 体重減少続く. ラコール 1000 mL/日に増量. 体重: 36 kg (投与開始 29 日後)
投与開始 94 日後	ラコールを経口摂取するも, 嚥下困難で全量 (1000 mL/日) 摂取できず. 800 mL/日に減量. 主治医より, 胃瘻の必要性について再度説明.
投与開始 234 日後	嚥下障害進行, 経口摂取困難. 体重減少進行. 体重: 33 kg (投与開始 225 日後)
投与開始 236 日後	継続投与試験 (第 15 クール) 治験薬最終投与終了.
投与開始 240 日後	胃瘻造設のため, 入院となった.
投与開始 244 日後	誤嚥による気管支炎併発. 抗生物質投与. 投与開始 247 日後軽快を確認.
投与開始 247 日後	嚥下障害による経口摂取不良のため, 電解質輸液, 静注用脂肪乳剤開始.
投与開始 255 日後	継続投与試験 (第 15 クール) 投与 2 週後評価実施.
投与開始 257 日後	胃瘻造設術施行. 術後経過良好.
投与開始 260 日後	経管栄養 500 mL/日開始. 投与開始 264 日後より 750 mL/日に増量.
投与開始 270 日後	管理指導良好. 退院.
治験責任医師コメント: 嚥下障害は原疾患の進行によるものであり, 治験薬との因果関係はないと思われる.	

(56) 症例番号 1306E (PM 群) : 肺炎, 嚥下障害

症例番号	1306E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 254 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	NGY06	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 241 日後		皮脂欠乏性湿疹	あり
薬剤番号	155 番	身長	166 cm	投与率	98.8%			
投与群※1	PM 群	体重	68 kg					
併用薬※3	メチコパール (調査対象期間開始前～投与開始 230 日後), ムコダイン (調査対象期間開始前～投与開始 42 日後), トリプタノール (調査対象期間開始前～投与開始 18 日後), ツムラ半夏厚朴湯エキス顆粒 (医療用) (調査対象期間開始前～投与開始 230 日後), ヒルドイド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アンテベート : 軟膏 (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), トリプタノール (投与開始 184～230 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 51 日後), サリベート (投与開始 228 日後～調査対象期間以降), ユナシン S (投与開始 231～240 日後), ビーフリード (投与開始 231～240 日後), ビソルボン (投与開始 231 日後～調査対象期間以降), KN3 号 (投与開始 248～252 日後), パンスポリン (投与開始 249～252 日後), ボルタレンサボ (投与開始 249 日後), プリンペラン (投与開始 249 日後), ソセゴン (投与開始 249 日後), セルシン (投与開始 249 日後), キシロカイン (投与開始 249 日後), パムスター-S (投与開始 241 日後), メチコパール (投与開始 253 日後～調査対象期間以降), ツムラ半夏厚朴湯エキス顆粒 (医療用) (投与開始 253 日後～調査対象期間以降), トリプタノール (投与開始 253 日後～調査対象期間以降), ベネトリン (投与開始 231～232 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
肺炎	中等度	投与開始 231 日後	回復	投与開始 240 日後		投与継続	あり	関連なし	対象疾患	
肺炎 感染症および寄生虫症	重篤 (3)	(1)231 日目 (2)6 日目 (3)-10 日目		10 日間						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	中等度 重篤 (3)	投与開始 249 日後	未回復	投与開始 263 日後	原疾患の進行によるもので回復は見込めない	投与継続	あり 胃瘻造設	関連なし	対象疾患	

※1 : PM 群 : 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群 : 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群 : 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証 : 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続 : 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2 : 検証的試験仮登録時のデータ

※3 : 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4 : 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5 : 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6 : 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7 : 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8 : 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ユナシンS	注射	投与開始 231 日後	～	投与開始 240 日後	有害事象	肺炎
ビーフリード	注射	投与開始 231 日後	～	投与開始 240 日後	有害事象	肺炎

<経過>

投与開始 167 日前	検証的試験 (第 1 クール) 投与開始. 球麻痺, 嚥下障害あり. 体重: 65 kg (投与開始 174 日前)
投与開始 76 日前	喀痰喀出困難. 在宅吸引器購入.
投与開始 1 日目	継続投与試験 (第 7 クール) 投与開始. 球麻痺, 嚥下障害進行. 軟食摂取. 体重: 64 kg
投与開始 42 日後	唾液量増加により, むせあり. 食事量減少. ラコール (栄養剤) 400 mL/日の経口摂取を開始する. 胃瘻造設の時期を検討. 体重: 62 kg (投与開始 28 日後)
投与開始 141 日後	軟食にて経口摂取できているが, 誤嚥増加. 体重: 58 kg
投与開始 196 日後	誤嚥による咳き込み, 唾液の吹き出しが頻発.
投与開始 223 日後	夜間, 唾液の詰まりにより, 睡眠がとれず.
投与開始 225 日後	喀痰喀出困難. 終日のむせあり.
投与開始 226 日後	第 15 クール投与開始. 治験終了後, A 医療機関にて胃瘻造設予定. 体重: 54 kg
投与開始 229 日後	微熱, 咳嗽, 喀痰あり. B 医療機関受診. 無処置にて解熱.
投与開始 231 日後	投与開始 229 日後から, 微熱, 咳嗽, 喀痰あり. 投与開始 231 日後, 40°C の発熱あり, 肺炎の疑いにて C 医療機関受診, 入院となる. 胸部 Xp 及び CT にて右肺に浸潤影を認める. WBC 11800 (/ μ L), CRP 4.45 (mg/dL), PO ₂ 68.7 (mmHg). 誤嚥性肺炎の疑い. 抗生物質投与, 喀痰吸引実施開始.
投与開始 232 日後	治験薬点滴投与希望され, 当院へ転院. 抗生物質, 喀痰吸引継続. WBC 14300 (/ μ L), CRP 16.62 (mg/dL), PO ₂ 81.9 (mmHg).
投与開始 235 日後	WBC 6600 (/ μ L), CRP 3.48 (mg/dL).
投与開始 238 日後	WBC 4300 (/ μ L), CRP 0.60 (mg/dL).

投与開始 239 日後	嚥下障害進行，嚥下増加．ペースト食摂取できているが，補食目的にて早期の胃瘻造設を検討．当院で胃瘻造設術実施することとする．
投与開始 240 日後	WBC 5000 (μL)，CRP 0.21 (mg/dL)．肺炎治癒，抗生物質投与終了．
投与開始 241 日後	継続投与試験（第 15 クール）治験薬投与終了．
投与開始 249 日後	胃瘻造設術施行．胃瘻部疼痛，嘔気あり．ボルタレンサポ，プリンペラン投与にて，翌日軽快．
投与開始 254 日後	継続投与試験（第 15 クール）投与 2 週後評価実施．経管栄養開始．Hb 8.8 (g/dL) だが，自覚症状なし．
投与開始 263 日後	Hb 9.0 (g/dL)（投与開始 262 日後）と改善傾向にあり，自覚症状も認めないため，貧血については引き続き外来にて経過観察となる．経管栄養管理指導良好．退院．
<p>治験責任医師コメント：</p> <p>肺炎^{※9}：原疾患による球麻痺の進行のために，むせ，誤嚥を生じやすい状態となっており，肺炎の原因になったと考えられる．治験薬との因果関係はないと判断する．</p> <p>ALS の悪化（嚥下障害）^{※9}：原疾患の進行によるものであり，治験薬との因果関係はないと思われる．</p>	

※9：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については，有害事象名特定のため，本稿作成時に追記した．

Xp (X-ray photograph)：X 線写真

CT (Computed tomography)：コンピュータ断層撮影

PO₂ (Partial pressure of oxygen)：酸素分圧

(57) 症例番号 1311E (PM 群) : 嚥下性肺炎

症例番号	1311E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 108 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	NGY11	年齢	3 歳	最終投与日	投与開始 96 日後		高脂血症 高血圧 不眠症	あり あり あり
薬剤番号	162 番	身長	176 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	92 kg					
併用薬※3	メバロチン (調査対象期間開始前～投与開始 98 日後), テノミン (調査対象期間開始前～投与開始 98 日後), ノルバスク (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ハーフジゴキシン (調査対象期間開始前～投与開始 98 日後), シンメトレル (調査対象期間開始前～投与開始 98 日後), ダーゼン (調査対象期間開始前～投与開始 98 日後), レンドルミン D (調査対象期間開始前～投与開始 98 日後), イソジンガーグル (調査対象期間開始前～投与開始 98 日後), バンコミン (調査対象期間開始前～投与開始 98 日後), ムコソルバン (調査対象期間開始前～投与開始 98 日後), PL (投与開始 32～36 日後), クラリシッド (投与開始 32～36 日後), リボスチン (投与開始 43～68 日後), PL (投与開始 43～45 日後), PL (投与開始 96～98 日後), ロキソニン (投与開始 32～36 日後), ソリター T3 号 G (投与開始 32 日後), ビタメジン (投与開始 32 日後), ペレックス (投与開始 83 日後), ロキソニン (投与開始 83 日後), クラビット (投与開始 83 日後), クラリシッド (投与開始 96～98 日後), ロキソニン (投与開始 96～98 日後), プルゼノド (投与開始 96～98 日後), ビオフェルミン (投与開始 103 日後～調査対象期間以降), セルベックス (投与開始 104 日後～調査対象期間以降), ビーエヌツイン-3 号 (投与開始 104 日後～調査対象期間以降), ミネラリン (投与開始 102 日後～調査対象期間以降), イントラファット (投与開始 102 日後～調査対象期間以降), ムコダイン:シロップ用 (投与開始 103 日後～調査対象期間以降), M. V. I. -3 (投与開始 102 日後～調査対象期間以降), M. V. I. -9 [ネオ] (投与開始 102 日後～調査対象期間以降), ガスター (投与開始 98～106 日後), ロセフィン (投与開始 98～106 日後), グロベニン-I (投与開始 98～100 日後), ディブリバン (投与開始 98～103 日後), ビーエヌツイン-2 号 (投与開始 102～104 日後), キシロカイン (投与開始 102 日後), ビーフリード (投与開始 98～102 日後), ソリター T3 号 G (投与開始 98～102 日後), ビタメジン (投与開始 98～102 日後), ソリター T3 号 (投与開始 104 日後～調査対象期間以降), タケブロン (投与開始 107 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
嚥下性肺炎 誤嚥性肺炎 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (3)	投与開始 96 日後 (1)96 日目 (2)12 日目 (3)1 日目	軽快	投与開始 127 日後 32 日間	症状安定したため	投与中止	あり 気管内挿管、人工呼吸器装着、気管切開、抗生剤	関連なし	対象疾患	原疾患の進行による球麻痺及び呼吸筋麻痺による

※1 : PM 群 : 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群 : 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群 : 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証 : 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続 : 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2 : 検証的試験仮登録時のデータ

※3 : 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4 : 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5 : 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6：1 継続試験初回投与開始日からの経過日数（初回投与開始日を1日目とした場合）、2.発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合）、3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）

※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）

※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
PL	経口	投与開始 96 日後	～	投与開始 98 日後	有害事象	誤嚥性肺炎
クラリシッド	経口	投与開始 96 日後	～	投与開始 98 日後	有害事象	誤嚥性肺炎
ロキソニン	経口	投与開始 96 日後	～	投与開始 98 日後	有害事象	誤嚥性肺炎, 歯痛※9
ムコダイン：シロップ用	経口	投与開始 103 日後	～	調査対象期間以降	有害事象	誤嚥性肺炎
ロセフィン	注射	投与開始 98 日後	～	投与開始 106 日後	有害事象	誤嚥性肺炎
グロベニン-I	注射	投与開始 98 日後	～	投与開始 100 日後	有害事象	誤嚥性肺炎

※9 歯痛は非重篤の有害事象

<経過>

投与開始 166 日前	検証的試験（第1クール）投与開始. 球麻痺, 嚥下障害あり. %FVC : 78.9%, 体重 : 91 kg (投与開始 173 日前)
投与開始 1 日目	継続投与試験（第7クール）投与開始. 球麻痺, 嚥下障害進行. 軟食摂取. %FVC : 68.1%, 体重 : 79 kg.
投与開始 31 日後	食事量減少. ラコール（栄養剤）の経口摂取を開始する. 体重 : 72 kg (投与開始 30 日後).
投与開始 85 日後	第10クール投与開始. %FVC : 60.8%, 体重 : 73 kg.
投与開始 94 日後	咳, 痰, 呼吸困難感出現.
投与開始 96 日後	第10クール投与終了. 感冒症状が出現し, 抗生物質等開始する.
投与開始 98 日後	A 医療機関受診. 誤嚥性肺炎にて入院. 気管内挿管実施, 人工呼吸器装着となる. WBC 17400/μL, CRP 2.08 mg/dL, PaCO ₂ 60 mmHg.
投与開始 100 日後	WBC 16900/μL, CRP 28.68 mg/dL.
投与開始 102 日後	気管切開術施行.
投与開始 106 日後	肺炎軽快. 抗生物質投与終了. WBC 14200/μL, CRP 2.18 mg/dL.
治験責任医師コメント： 原疾患の進行により, 球麻痺及び呼吸筋麻痺が悪化してきていた. 誤嚥性肺炎はこれらによるものと考えられ, 治験薬との因果関係はないと判断する.	

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

PaCO₂ (Arterial carbon dioxide tension) : 動脈血二酸化炭素分圧

(58) 症例番号 1314E (PM 群) : 結腸ポリープ

症例番号	1314E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 257 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	NGY14	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 239 日後		白内障 大動脈弁狭窄 蕁麻疹	あり なし あり
薬剤番号	163 番	身長	162 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	54 kg					
併用薬※3	バイアスピリン (調査対象期間開始前～投与開始 50 日後), カリーユニ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ミオピン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), クロコデミン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), パルデス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ニポラジン (投与開始 55～120 日後), オノン (投与開始 120～239 日後), フルナーゼ (投与開始 120～239 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 101 日後), ムコスタ (投与開始 136 日後～調査対象期間以降), ユベラ (投与開始 145～230 日後), ラックビー (投与開始 183～191 日後), アドソルビン (投与開始 183 日後～調査対象期間以降), タンナルピン (投与開始 192～198 日後), タンニン酸アルブミン (投与開始 199 日後～調査対象期間以降), フロモックス (投与開始 226～229 日後), ラキシベロン (投与開始 249 日後), マグコロール P (投与開始 250 日後), ソリター T3 号 (投与開始 250 日後), アドナ (投与開始 250 日後), トランサミン (投与開始 250 日後), ホリゾン (投与開始 250 日後), ビオスリー (投与開始 251 日後～調査対象期間以降), バイアスピリン (投与開始 58～217 日後), バイアスピリン (投与開始 227～242 日後), キシロカイン (投与開始 226 日後), ボスミン (投与開始 226 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
結腸ポリープ 大腸ポリープ 胃腸障害	軽度 重篤(3)	投与開始 249 日後 (1)249 日目 (2)24 日目 (3)11 日目	回復	投与開始 251 日後 3 日間		投与継続	あり ポリベクトミー	関連なし	その他	小さな良性ポリープで、こういった大腸ポリープは、本被験者の年齢ではかなり高い頻度と判断される。

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 169 日後	第 13 クール投与開始.
投与開始 177 日後	下痢発現.
投与開始 183 日後	整腸剤服用開始.
投与開始 184 日後～	下痢は軽快する時もあるが継続.
投与開始 239 日後	第 15 クールまでの治験薬投与終了. 下痢継続
投与開始 241 日後	A 医療機関の定期受診時に, 下痢が続く原因精査のために大腸検査の実施をすすめられ, B 医療機関で大腸内視鏡検査予約.
投与開始 249 日後	B 医療機関入院. 就寝前にラキソベロン 1 本内服.
投与開始 250 日後	朝, マグコロール P 1 包内服. 大腸内視鏡検査実施. S 状結腸に 5 mm 程度のポリープを 1 つ認め, 切除. その他の異常所見は認めず. 検査中, 特別な問題なし. ポリープの病理所見は, グループⅢ, 管状腺腫 (良性). 検査中, ソリタ T3 200 mL, アドナ注 100 mg, トランサミン注 10% 10 mL を点滴し, ホリゾン 1A を直腸内投与. 検査後, 特別な問題なし.
投与開始 251 日後	ビオスリー錠 3 錠/日 13 日分処方し, 退院.
治験責任医師コメント: 被験者の年齢で小さな良性大腸ポリープが 1 つ以上ある頻度は一般的にかなり高いと考えられ, 治験薬との因果関係はないと思われる.	

(59) 症例番号 1504E (PM 群) : 嚥下障害

症例番号	1504E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 236 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	OSI04	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 236 日後		高脂血症 便秘 腰部脊柱管狭窄症 高カリウム血症	あり あり あり なし
薬剤番号	178 番	身長	150 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	49 kg					
併用薬※3	エバデル S (調査対象期間開始前～投与開始 238 日後), リボバス (調査対象期間開始前～投与開始 248 日後), マグミット (調査対象期間開始前～投与開始 248 日後), ムコダイン (調査対象期間開始前～投与開始 248 日後), キシロカイン (投与開始 59 日後), ケフラール (投与開始 59～62 日後), ノイチーム (投与開始 59～62 日後), ロキシソニン (調査対象期間開始前～投与開始 248 日後), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アクリノール (投与開始 7 日後), サイトテック (調査対象期間開始前～投与開始 7 日後), ムコスタ (投与開始 8～56 日後), セルベックス (投与開始 57～248 日後), PL (投与開始 178～182 日後), カトレップ (投与開始 171～198 日後), サリベート (投与開始 206 日後～調査対象期間以降), アクリノール (投与開始 146 日後), ボルタレンサポ (投与開始 250～253 日後), ソルデム 3A (投与開始 249 日後), アドナ (投与開始 249 日後), パセトクール (投与開始 249～252 日後), 献血グロベニン-I (投与開始 252 日後～調査対象期間以降), ヴィーン F (投与開始 252 日後～調査対象期間以降), オムニカイン (投与開始 249 日後), ロヒブノール (投与開始 249 日後), サイトテック (投与開始 59～248 日後)							
リルゾールの使用	なし							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬以外の処置※8	治療薬の処置	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7					
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3)	投与開始 248 日後 (1)248 日目 (2)24 日目 (3)13 日目	未回復	投与開始 255 日後 8 日間	ALS の進行によるものであり回復は見込めなため	あり 胃瘻造設・酸素吸入	投与継続	関連なし 対象疾患	

※1 : PM 群 : 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群 : 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群 : 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 { 検証 : 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続 : 継続試験 (MCI186-17 試験) }

※2 : 検証的試験仮登録時のデータ

※3 : 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4 : 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5 : 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6 : 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7 : 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8 : 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 1 日目	第 6 クール（検証的投与試験）投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R：唾液分泌 3 点，嚥下 2 点，摂食動作 2 点。
投与開始 29 日後	第 7 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R：唾液分泌 3 点，嚥下 2 点，摂食動作 2 点。
投与開始 57 日後	第 8 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R：唾液分泌 3 点，嚥下 2 点，摂食動作 2 点。
投与開始 86 日後	第 9 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R：唾液分泌 3 点，嚥下 2 点，摂食動作 2 点。
投与開始 114 日後	第 10 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R：唾液分泌 3 点，嚥下 2 点，摂食動作 2 点。
投与開始 141 日後	第 11 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R：唾液分泌 3 点，嚥下 2 点，摂食動作 1 点。
投与開始 169 日後	第 12 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R：唾液分泌 2 点，嚥下 2 点，摂食動作 1 点。
投与開始 199 日後	第 13 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R：唾液分泌 2 点，嚥下 2 点，摂食動作 1 点。
投与開始 225 日後	第 14 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R：唾液分泌 2 点，嚥下 1 点，摂食動作 1 点。
投与開始 248 日後	徐々に ALS 悪化による嚥下障害の進行を認め胃瘻造設目的にて入院となったため，重篤な有害事象と判断した。
投与開始 249 日後	胃瘻造設術施行。
投与開始 253 日後	治験薬最終投与 2 週間後の検査予定であったが，胃瘻造設による創部痛著明にて，採血・採尿のみ実施し ALSFRS-R・呼吸機能検査他は実施しなかった。原疾患である ALS 悪化によるものであり，回復の見込みはないと判断し，追跡終了とした。
治験責任医師コメント： ALS の悪化（嚥下障害）は ALS の病態の進行に伴う事象と判断されるため治験薬との関連はない。	

(60) 症例番号 1601E (PM 群) : 呼吸不全, 呼吸停止, 筋骨格障害, 嚥下障害

症例番号	1601E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 115 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	KSI01	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 115 日後		便秘 頭痛 自己免疫性甲状腺炎	あり あり なし
薬剤番号	198 番	身長	161 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	51 kg					
併用薬※3	ロキソニン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), セルベックス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ムコソルバン (投与開始 12～29 日後), タケプロン (投与開始 37 日後～調査対象期間以降), プルゼニド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), MS 温シップ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), MS 冷シップ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), インテバン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ハルトマン (投与開始 64 日後), CEZ (投与開始 64 日後), アミノフリード (投与開始 64 日後), ビタメジン (投与開始 64 日後), ファスタニール (投与開始 64 日後), 炭酸水素ナトリウム (投与開始 64 日後), プロナーゼ (投与開始 64 日後), ガスコン (投与開始 64 日後), キシロカイン (投与開始 64 日後), キシロカインポンプスプレー (投与開始 64 日後), プスコパン (投与開始 64 日後), 硫酸アトロピン (投与開始 64 日後), キシロカイン (投与開始 36 日後), キシロカインポンプスプレー (投与開始 36 日後), 硫酸アトロピン (投与開始 36 日後), プスコパン (投与開始 36 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (3)	投与開始 40 日後 (1)40 日目 (2)11 日目 (3)1 日目	未回復	投与開始 116 日後 77 日間	原疾患の悪化によるものであり、回復が見込めないため	投与中止	あり 気管切開, レスピレータ装着	関連なし	対象疾患	
呼吸停止 経皮内視鏡的胃瘻造設中の呼吸停止 呼吸器、胸郭および縦隔障害	中等度 重篤 (5)	投与開始 64 日後 (1)64 日目 (2)8 日目 (3)-4 日目	回復	投与開始 64 日後 1 日間		投与継続	あり バック (アンビューバック) による補助換気	関連なし	その他	ALS の進行による嚥下障害の悪化のため経皮内視鏡的胃瘻造設術を施行中、呼吸停止となったが処置により回復した。呼吸停止は施行中の発現であり、治療薬との関連はない。

筋骨格障害 ALSの悪化(上肢機能不全) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 113日後 (1)113日目 (2)1日目 (3)2日目	未回復	投与開始 116日後 4日間	原疾患の悪化によるものであり回復の見込みがないため	投与継続 なし	あり	胃瘻造設術	関連なし	対象疾患	
嚥下障害 ALSの悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3)	投与開始 116日後 (1)116日目 (2)4日目 (3)2日目	未回復	投与開始 116日後 1日間	原疾患の悪化によるものであり、回復が見込めないため	投与継続 あり	あり	胃瘻造設術	関連なし	対象疾患	

※1: PM群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186群, MP群: 検証 MCI-186群 継続プラセボ群, MM群: 検証 MCI-186群 継続 MCI-186群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第15クルールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)

※8: 第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始2日前	ALSFRS-R 39点 (嚥下: 3点 摂食動作2点 着衣・身の回りの動作: 1点 呼吸: 呼吸困難3点, 座位呼吸4点, 呼吸不全4点)
投与開始1日目	継続投与試験登録.
投与開始1日目～12日後	第7クール投与 (10日間). 呼吸困難に対し, BiPAP 開始.
投与開始29日後	ALSFRS-R 39点 (嚥下: 3点 摂食動作2点 着衣・身の回りの動作: 1点 呼吸: 呼吸困難4点, 座位呼吸4点, 呼吸不全4点)
投与開始30～40日後	第8クール投与 (10日間).
投与開始55日後	ALSFRS-R 39点 (嚥下: 3点 摂食動作2点 着衣・身の回りの動作: 1点 呼吸: 呼吸困難4点, 座位呼吸4点, 呼吸不全4点)
投与開始57～62日後	第9クール投与.
投与開始64日後	長期に安定した栄養補給をおこなうための経皮内視鏡的胃瘻造設術施

	術を行うことになったが、手術中、一時呼吸停止となり手術は中止となったが回復。 12:05 SPO ₂ 100%, 血圧 155/85 mmHg, 心拍数 87 回/分. 12:30 経皮内視鏡的胃瘻造設術開始. 胃カメラ開始後少しずつ SPO ₂ 測定不可. 四肢冷感. 顔面蒼白. 検査中断. 挿管しようとするが不可. アンビューにて蘇生する. 徐々に SPO ₂ 回復. 12:50 SPO ₂ 97%, 血圧 161/99 mmHg, 心拍数 117 回/分.
投与開始 65～68 日後	第 9 クール投与.
投与開始 85 日後	ALSFRS-R 34 点 (嚥下 : 3 点 摂食動作 1 点 着衣・身の回りの動作 : 1 点 呼吸 : 呼吸困難 3 点, 座位呼吸 4 点, 呼吸不全 3 点)
投与開始 86～96 日後	第 10 クール投与 (10 日間).
投与開始 113 日後	ALSFRS-R 28 点 (嚥下 : 3 点 摂食動作 0 点 着衣・身の回りの動作 : 0 点 呼吸 : 呼吸困難 3 点, 座位呼吸 3 点, 呼吸不全 2 点)
投与開始 113～115 日後	第 11 クール投与 (3 日間).
投与開始 115 日後	投与開始 116 日後に気管切開後, 内視鏡的胃瘻造設術施行予定であるため, 本治験の中止基準に該当し治験薬投与中止となる.
投与開始 116 日後	ALS の進行による上肢機能不全, 嚥下障害, 呼吸不全に対し, 胃瘻造設術施術前に気道確保のため気管切開となる. 全身麻酔下での気管切開及び内視鏡的胃瘻造設術施行となった. レスピレータ装着となる.
治験責任医師コメント :	
ALS の悪化 (呼吸不全, 上肢機能不全, 嚥下障害) ※ ⁹ : ALS の進行により上肢機能不全 (摂食動作低下, 着衣・身の回り動作低下), 嚥下障害, 呼吸不全となったものであり治験薬との関連はないと考える.	
経皮内視鏡的胃瘻造設術中の呼吸停止 ※ ⁹ : ALS の進行による嚥下障害の悪化のため経皮内視鏡的胃瘻造設術を施術中, 呼吸停止となったが処置により回復した. 呼吸停止は施術中の発現であり, 治験薬との関連はないと考える. 重篤と判断した理由 : 障害につながるおそれのあるもの.	

※⁹ : 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

CEZ (Cefazolin) : セファゾリン

SPO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter) : 経皮的動脈血酸素飽和度

BiPAP (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

(61) 症例番号 1701E (PM 群) : 嚥下障害

症例番号	1701E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 256 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	OKI01	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 241 日後		便秘 耳鳴 頻尿 不眠症 手根管症候群	あり なし なし あり なし
薬剤番号	205 番	身長	153 cm	投与率	98.8%			
投与群※1	PM 群	体重	55 kg					
併用薬※3	レンドルミン D (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ムコダイン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), 酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～投与開始 28 日後), メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ビタノイリン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), モーラステープ (投与開始 44～56 日後), ラクテック (投与開始 88～94 日後), ソルデム 3A (投与開始 88～94 日後), CEZ (投与開始 88～90 日後), 塩酸ペチジン (投与開始 88 日後), ボルタレンサポ (投与開始 88～99 日後), プルゼニド (投与開始 89 日後～調査対象期間以降), テラ・コートリル (投与開始 98～232 日後), グリセリン (投与開始 91 日後), レスタミン (投与開始 177～178 日後), アズノール (投与開始 178～197 日後), ロキソニン (投与開始 219～239 日後), ムコスタ (投与開始 219～239 日後), モーラステープ (投与開始 212 日後～調査対象期間以降), アドコルチン (投与開始 178～197 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3)	投与開始 88 日後 (1)88 日目 (2)3 日目 (3)-7 日目	未回復	投与開始 256 日後 169 日間	ALS の進行によるものであり, 回復が見込めないため	投与継続 あり	胃瘻	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 249 日前	(仮登録前) ALSFRS-R 唾液分泌 3 点
投与開始 172 日前	(本登録前) ALSFRS-R 唾液分泌 2 点
投与開始168～155 日前	1 クール投与 (14 日間). 投与開始 140 日前 ALSFRS-R 唾液分泌 2 点
投与開始140～126 日前	2 クール投与 (10 日間). 投与開始 112 日前 ALSFRS-R 唾液分泌 1 点
投与開始112～98 日前	3 クール投与 (10 日間). 投与開始 84 日前 ALSFRS-R 唾液分泌 1 点
投与開始 84～70 日前	4 クール投与 (10 日間). 投与開始 56 日前 ALSFRS-R 唾液分泌 1 点
投与開始 56～42 日前	5 クール投与 (10 日間). 投与開始 28 日前 ALSFRS-R 唾液分泌 1 点
投与開始 28～12 日前	6 クール投与 (10 日間).
投与開始 11 日前	継続投与試験登録
投与開始 1 日目	ALSFRS-R 唾液分泌 0 点と確認され重篤な有害事象「障害」と確認した. 嚥下 2 点
投与開始 1 日目～ 16 日後	第 7 クール投与 (10 日間). 投与開始 29 日後 ALSFRS-R 嚥下 2 点
投与開始 29～44 日後	第 8 クール投与 (10 日間). 投与開始 57 日後 ALSFRS-R 嚥下 2 点
投与開始 57～73 日後	第 9 クール投与 (10 日間). 投与開始 86 日後 ALSFRS-R 嚥下 2 点
投与開始 86 日後～	第 10 クール投与開始.
投与開始 88 日後	ALS の進行による嚥下障害のため, 今後経口摂取だけでは栄養不足になり, 体重減少や誤嚥性肺炎の危険があるため, 長期に安定した栄養補給をおこなう目的で今回経皮内視鏡的胃瘻造設術を行うことになった.
治験責任医師コメント: ALS の進行による嚥下障害のための胃瘻設置であり治験薬との因果関係はないと考えられる.	

CEZ (Cefazolin) : セファゾリン

(62) 症例番号 1704E (PM 群) : 歩行障害

症例番号	1704E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 249 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	OKI04	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 234 日後		腎結石症 鼻炎	なし あり
薬剤番号	210 番	身長	175 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	75 kg					
併用薬※3	メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ムコダイン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ジルテック (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), フルナーゼ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ミルタックス (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), マグミット (投与開始 32 日後～調査対象期間以降), オイラックス (投与開始 84～85 日後), PL (投与開始 93～97 日後), メジコン (投与開始 146～179 日後), キョウニン水 (投与開始 146～179 日後), プロチン (投与開始 146～179 日後), アンメルツよこよこ (投与開始 7～11 日後)							
リルゾールの使用	なし							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
歩行障害 ALS の悪化(歩行不全) 全身障害および投与局所様態	高度 重篤 (4)	投与開始 57 日後 (1)57 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 249 日後 193 日間	ALS の進行によるもので回復の見込みなし	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 252 日前	仮登録前：階段登り 2 点（軽度の不安定または疲労），歩行 2 点（補助歩行）
投与開始 172 日前	本登録前：階段登り 2 点，歩行 2 点
投与開始 171 日前	検証的試験 治験薬投与開始.
投与開始 142 日前	1 クール後：階段登り 2 点，歩行 2 点
投与開始 116 日前	2 クール後：階段登り 2 点，歩行 2 点
投与開始 88 日前	3 クール後：階段登り 2 点，歩行 2 点
投与開始 56 日前	4 クール後：階段登り 2 点，歩行 2 点
投与開始 28 日前	5 クール後：階段登り 2 点，歩行 2 点
投与開始 1 日目	6 クール後：階段登り 2 点，歩行 2 点 継続投与試験 治験薬投与開始.
投与開始 29 日後	7 クール後：階段登り 1 点（介助が必要），歩行 2 点
投与開始 57 日後	8 クール後：階段登り 0 点（登れない），歩行 2 点となり，重篤な有害事象「ALS の悪化（歩行不全）」と判断した.
治験責任医師コメント： ALS の進行によるものであり治験薬との因果関係はないと判断する.	

(63) 症例番号 1706E (PM 群) : 歩行障害

症例番号	1706E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 39 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	OKI06	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 38 日後		頭痛 子宮内膜症	あり なし
薬剤番号	211 番	身長	155 cm	投与率	73.6%			
投与群※1	PM 群	体重	54 kg					
併用薬※3	メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ユベラ N (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ロキソニン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ムコスタ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アドフィード (調査対象期間開始前～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
歩行障害 ALS の悪化(歩行不全) 全身障害および投与局所状態	高度 重篤(4)	投与開始 31 日後 (1)31 日目 (2)1 日目 (3)-7 日目	未回復	投与開始 39 日後 9 日間	ALS の進行によるものであり回復は見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 246 日前	仮登録評価時：階段登り 2 点（軽度の不安定，疲労），歩行 3 点（やや歩行が困難）
投与開始 168 日前	本登録評価時：階段登り 2 点，歩行 2 点（補助歩行）
投与開始 166 日前	検証的試験 治験薬投与開始。 以後，階段登り・歩行の点数変化なく経過。
投与開始 1 日目	第 6 クール後評価時：階段登り 1 点（介助が必要），歩行 2 点
投与開始 31 日後	第 7 クール後評価時：階段登り 0 点（登れない），歩行 2 点となり，重篤な有害事象「ALS の悪化（歩行不全）」と判断した。
治験責任医師コメント： ALS の進行によるものであり，治験薬との因果関係はないものと判断する。	

(64) 症例番号 1803E (PM 群) : 呼吸不全

症例番号	1803E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 252 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	KTY03	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 236 日後		高血圧	あり
薬剤番号	224 番	身長	162 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	56 kg					
併用薬※3	アムロジン (調査対象期間開始前～投与開始 134 日後), パキシル (投与開始 44 日後～調査対象期間以降), ムコダイン (調査対象期間開始前～投与開始 176 日後), ムコソルバン (投与開始 177 日後～調査対象期 間以降), プリンペラン (調査対象期間開始前～投与開始 29 日後), ノイエル (調査対象期間開始前～投 与開始 29 日後), NaCl (投与開始 58～71 日後), ビオフェルミン (投与開始 63～77 日後), ビソルボン (経 口) (投与開始 81 日後～調査対象期間以降), ビオフェルミン (投与開始 135～140 日後), テルネリン (投 与開始 101～134 日後), メジコン (投与開始 51～54 日後), クラリス: ドライシロップ (投与開始 58～ 64 日後), リオレサル (投与開始 135 日後～調査対象期間以降), マグラックス (投与開始 205 日後～ 調査対象期間以降), アミノフリード (投与開始 219 日後), ユナシン S (投与開始 61～65 日後), ソルデ ム 3A (投与開始 81～85 日後), ビソルボン (注射) (投与開始 81～94 日後), パンスポリン (投与開始 81～86 日後), アミノフリード (投与開始 82～94 日後), コンドロン (調査対象期間開始前～調査対象期 間以降), ビタミン C (投与開始 86～94 日後), ビタメジン (投与開始 82～94 日後), メイアクト (投与 開始 247～249 日後), ロキソニン (投与開始 220～221 日後), ユナシン S (投与開始 107～112 日後), ウ レパール (投与開始 99 日後～調査対象期間以降), グリセリン (投与開始 137 日後～調査対象期間以降), クラビット (投与開始 137～142 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転 帰	転帰日	追跡未実 施理由	治 験 薬 の 処 置	治験薬以 外の処置※8	治 験 薬 と の 因 果 関 係	因果 関係 判定 理由	判定理由の 詳細
症例報告書 記載名	重篤性 判断 基準※5	発現時期※6		持続 期間※7						
SOC										
呼吸不全 ALS の悪化(呼吸 不全) 呼吸器, 胸郭およ び縦隔障害	高度 重篤 (3, 4)	投与開始 16 日後 (1)16 日目 (2)16 日目 (3)7 日目	未 回 復	投与開始 252 日後 237 日間	原疾患に 伴う症状 のため回 復は見込 めないた め	投 与 継 続	あり BiPAP	関 連 な し	対 象 疾 患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継
続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15
クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要
となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後
世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの
経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終
了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 60 日前	第 5 クール投与のため入院 呼吸補助装置 (BiPAP) 導入.
投与開始 14 日後	胃瘻設置術のため A 医療機関に入院.
投与開始 16 日後	A 医療機関にて胃瘻設置術施行.
投与開始 23 日後	第 8 クール投与のため入院. 第 8 クール投与終了有害事象等特になし.
投与開始 59 日後	主要評価項目 ALSFRS-R にて、「10 (1) 呼吸困難 : 0 点 (極めて困難で呼吸補助装置を考慮する)」「10 (2) 起座呼吸 : 3 点 (息切れのため夜間の睡眠がやや困難)」「10 (3) 呼吸不全 : 1 点 (1 日中呼吸補助装置 (BiPAP) が必要)」と評価される.
投与開始 81 日後	呼吸補助装置 (BiPAP) 24 時間設置.
投与開始 236 日後	第 15 クール投与終了有害事象等特になし.
投与開始 260 日後	気管切開術.
<p>治験責任医師コメント :</p> <p>被験者は投与開始 3 年前春頃より, 右手指の脱力, その後右手, 右前腕, 右上腕と, 脱力, 萎縮が進行した. 投与開始 1 年 2 ヶ月前 B 医療機関神経内科受診し, 当院紹介され, 投与開始 10 ヶ月前 ALS と診断された. 投与開始 8 ヶ月前 ALS 治験 MCI-186 検証的試験に参加することとなった. 第 7 クール終了時まで特に有害事象は出現していないが, %FVC が低下, 体重減少も認められた. 嚥下に関しては, 現段階では問題とする程度ではないが, 今後, 胃瘻設置術が必要になると思われる. そこで, 今後, 更に呼吸機能が低下した場合, 胃瘻設置術を実施することが困難となる (内視鏡を飲み込めなくなる) ため, この度, 他院にて胃瘻設置術を実施することとした. なお, 呼吸機能低下は ALS の進行によるものであり, 治験薬との因果関係はないと考えられる. 在宅療法に向け喀痰を除去しやすくする目的と, 延命の目的で, 投与開始 260 日後に気管切開術を施行する. 呼吸不全は ALS の進行によるものであり, 治験薬との因果関係はないと考えられる.</p>	

BiPAP (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

(65) 症例番号 1806E (PM 群) : 筋骨格障害, 呼吸障害, 構音障害, 歩行障害, 嚥下障害

症例番号	1806E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 252 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	KTY06	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 233 日後		便秘 不眠症	あり あり
薬剤番号	218 番	身長	148 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	49 kg					
併用薬※3	レンドルミン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), プルゼニド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), 酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～投与開始 26 日後), ミリスロール (投与開始 144～145 日後), パキシル (投与開始 1 日目～調査対象期間以降), アンダーム (投与開始 83～90 日後), ヒルドイド (投与開始 91～93 日後), ロコイド (投与開始 93～119 日後), フランドルテープ S (投与開始 144 日後), グリセリン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), リンデロン-V (投与開始 120～176 日後), バナン (投与開始 191～198 日後), モーラステープ (調査対象期間開始前～投与開始 10 日後), ガスコン (調査対象期間開始前～投与開始 3 日後), ソルデム 3A (投与開始 37 日後), プリンペラン (投与開始 37 日後), セフゾン (投与開始 243～245 日後), ロキシソニン (投与開始 243～245 日後), ボルタレンサポ (投与開始 145 日後), ソルデム 3A (投与開始 144～146 日後), ガスター (投与開始 144～146 日後), イチジク浣腸 (投与開始 72 日後), バイオパッチ (投与開始 100 日後), イソジン (投与開始 107 日後), オイラックス (投与開始 107～119 日後), ニゾラール (投与開始 177～209 日後), ヒビテン (投与開始 163 日後), アトラックス-P (投与開始 72 日後)							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能の廃絶) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤(4)	投与開始 54 日後 (1)54 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 252 日後 199 日間	ALS の進行によるもので回復が見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
呼吸障害 ALS の悪化(呼吸機能の低下) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤(4)	投与開始 80 日後 (1)80 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 252 日後 173 日間	ALS の進行によるもので回復が見込めないため	投与継続	あり BiPAP	関連なし	対象疾患	
構音障害 ALS の悪化(構音障害) 神経系障害	高度 重篤(4)	投与開始 80 日後 (1)80 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 252 日後 173 日間	ALS の進行によるもので回復が見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
歩行障害 ALS の悪化(歩行不全) 全身障害および投与局所様態	高度 重篤(4)	投与開始 80 日後 (1)80 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 252 日後 173 日間	ALS の進行によるもので回復が見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3)	投与開始 112 日後 (1)112 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未 回 復	投与開始 252 日後 141 日間	ALS の進 行による もので回 復が見込 めないた め	投 与 継 続	あ り	胃 瘻	関 連 な し	対 象 疾 患	
-------------------------------	-----------------	--	-------------	--------------------------	---	------------------	--------	--------	------------------	------------------	--

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4 障害 5 障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.~5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1 継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 246 日前	筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験に参加同意. 仮登録後 3 ヶ月間の観察期間開始.
投与開始 169 日前	本登録適格症例として本登録. 薬剤番号 218 番. 入院後第 1 クール投与開始.
投与開始 156 日前	第 1 クール投与終了. 有害事象等特になし.
投与開始 157 日前	退院.
投与開始 143 日前	第 2 クール投与のため入院. 投与開始.
投与開始 134 日前	第 2 クール投与終了. 有害事象等特になし.
投与開始 133 日前	退院.
投与開始 115 日前	第 3 クール投与のため入院. 投与開始.
投与開始 106 日前	第 3 クール投与終了. 有害事象等特になし.
投与開始 105 日前	退院.

投与開始 87 日前	第 4 クール投与のため入院。 投与開始。
投与開始 78 日前	第 4 クール投与終了。 有害事象等特になし。
投与開始 77 日前	退院。
投与開始 59 日前	第 5 クール投与のため入院。 投与開始。
投与開始 50 日前	第 5 クール投与終了。 有害事象等特になし。
投与開始 49 日前	退院。
投与開始 31 日前	第 6 クール投与のため入院。 投与開始。
投与開始 22 日前	第 6 クール投与終了。 有害事象等特になし。
投与開始 21 日前	退院。
投与開始 8 日前	胃瘻設置術のため A 医療機関に入院。
投与開始 7 日前	A 医療機関にて胃瘻設置術施行。
投与開始 2 日前	第 7 クール投与のため入院。
投与開始 1 日前	第 6 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R にて「4. 書字」0 点, 「5. 摂食動作」0 点, 「6. 着衣・身の回りの動作」0 点
投与開始 1 日目	第 7 クール投与開始。
投与開始 27 日後	第 7 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R にて「4. 書字」0 点, 「5. 摂食動作」1 点, 「6. 着衣・身の回りの動作」1 点
投与開始 54 日後	第 8 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R にて「4. 書字」0 点, 「5. 摂食動作」0 点, 「6. 着衣・身の回りの動作」0 点
投与開始 80 日後	第 9 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R にて「1. 言語」0 点, 「8. 歩行」0 点, 「9. 階段登り」0 点

投与開始 112 日後	主要評価項目 ALSFRS-R にて、「10 (1) 呼吸困難：0 点（極めて困難で呼吸補助装置を考慮する）」「10 (2) 起座呼吸：3 点（息切れのため夜間の睡眠がやや困難）」「10 (3) 呼吸不全：1 点（1 日中呼吸補助装置 (BiPAP) が必要）」と評価される。
(投与開始 112 日後)	(検証的試験で SAE「ALS の悪化 (嚥下障害)」が発現したが、継続試験でイベント「経管栄養補給」が発現したため、新たな SAE として再度「ALS の悪化 (嚥下障害)」を取り上げた.)
投与開始 140 日後	主要評価項目 ALSFRS-R にて、「10 (1) 呼吸困難：0 点（極めて困難で呼吸補助装置を考慮する）」「10 (2) 起座呼吸：3 点（息切れのため夜間の睡眠がやや困難）」「10 (3) 呼吸不全：0 点（挿管または気管切開による人工呼吸が必要）」と評価される。
投与開始 167 日後	主要評価項目 ALSFRS-R にて、「10 (1) 呼吸困難：0 点（極めて困難で呼吸補助装置を考慮する）」「10 (2) 起座呼吸：3 点（息切れのため夜間の睡眠がやや困難）」「10 (3) 呼吸不全：1 点（1 日中呼吸補助装置 (BiPAP) が必要）」と評価される。
治験責任医師コメント：	
ALS の悪化（上肢機能の廃絶，構音障害，歩行不全）※ ⁹ ：投与開始 1 年前より右上肢挙上困難，右下肢脱力感を認め，B 医療機関にて ALS と診断された。今回の「上肢機能の廃絶」，「構音障害」，「歩行不全」はいずれも ALS の進行によるものであり，治験薬との因果関係はないものと判断する。なお，投与開始 1 日前の ALSFRS-R にて，上肢に関連する 3 項目がいずれも 0 点となっているが，投与開始 27 日後にはスコアが改善している。再び 3 項目が 0 点となり症状が固定された投与開始 54 日後をもって，「上肢機能の廃絶」と判断している。	
ALS の悪化（呼吸機能の低下）※ ⁹ ：ALS の進行に因るものであり，治験薬との因果関係はないものと判断する。なお，現在は ALSFRS-R 「10 (3) 呼吸不全：1 点（1 日中呼吸補助装置 (BiPAP) が必要）」であり，気管切開には至っていない。	
ALS の悪化（嚥下障害）※ ⁹ ：被験者は投与開始 1 年 6 ヶ月前頃より右手しびれ，ふらつき，脱力感出現，投与開始 1 年前より右上肢挙上困難，右下肢脱力感出現。B 医療機関で ALS と診断された。当院へは投与開始 9 ヶ月前に受診し，ALS 治験 MCI-186 検証的試験に参加することとなった。第 6 クール終了時まで特に有害事象は出現していないが，%FVC は 50% に低下。嚥下造影検査にて嚥下筋力の低下があり，体重減少も認められた。食道貯留もあり，誤嚥や食物の逆流による食道炎や肺炎のリスクが高いと考えられた。今回の胃瘻設置術は，被験者の誤飲防止と栄養補給を目的としたものである。ALS の悪化により必要となったものであり，治験薬との因果関係はないと考えられる。	

※⁹：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については，有害事象名特定のため，本稿作成時に追記した。

BiPAP (Bilevel positive airway pressure)：人工呼吸器（非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法）

%FVC (% forced vital capacity)：努力性肺活量

SAE (Serious adverse event)：重篤な有害事象

(66) 症例番号 1807E (PM 群) : 嚥下障害

症例番号	1807E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	KTY07	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 236 日後		骨粗鬆症 接触性皮膚炎	あり あり
薬剤番号	222 番	身長	164 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	62 kg					
併用薬※3	テルネリン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アルファロール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), メチコパール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), リンデロン-V (調査対象期間開始前～投与開始 224 日後), 芍薬甘草湯 (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), セルタッチ (投与開始 29 日後～調査対象期間以降), プロペト (投与開始 1 日目～113 日後), マイスリー (投与開始 144～169 日後), ロキソニン (投与開始 148～169 日後), レンドルミン (投与開始 151 日後), 重質カマグ G (投与開始 151～184 日後), ラキソベロン (投与開始 151～184 日後), ムコスタ (投与開始 151～169 日後), アモバン (投与開始 169～253 日後), 葛根湯 (投与開始 197～210 日後), ビソルボン (投与開始 197～210 日後), ロヒプノール (投与開始 211～224 日後), パキシル (投与開始 211～224 日後), グリセリン (投与開始 150 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3)	投与開始 136 日後 (1)136 日目 (2)24 日目 (3)10 日目	未回復	投与開始 253 日後 118 日間	原疾患の進行によるもので回復が見込めないため	あり 投与継続	PEG	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 1 日目	第 6 クール投与終了 2 週間後. ALSFRS-R にて「3. 嚥下」4 点 (正常な食事習慣)
投与開始 29 日後	第 7 クール投与終了 2 週間後. ALSFRS-R にて「3. 嚥下」3 点 {初期の摂食障害 (時に食物を喉につまらせる)}
投与開始 113 日後	第 10 クール投与終了 2 週間後. ALSFRS-R にて「3. 嚥下」3 点. スコアに変化なし.
投与開始 134 日後	胃瘻造設目的で A 医療機関に入院. 上部消化管内視鏡検査を実施.
投与開始 136 日後	胃瘻造設術施行. 術後経過良好.
投与開始 143 日後	当院にて第 12 クール投与開始.
治験責任医師コメント: 球症状が徐々に進行している. 投与開始 2 ヶ月後の嚥下造影検査にて, 食物の咽頭残留, 舌・咀嚼筋の易疲労性が認められた. 摂食障害の初期段階であるが, 誤嚥や食物の逆流による食道炎及び肺炎のリスクが高い. 今回の胃瘻設置術は, それらのリスクを回避することを目的としたものである. ALS の進行により必要となったものであり, 治験薬との因果関係はないものと判断する.	

PEG (Percutaneous endoscopic gastrostomy) : 経皮内視鏡的胃瘻造設術

(67) 症例番号 1907E (PM 群) : 嚥下障害

症例番号	1907E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	OKY12	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 236 日後		高血圧	あり
薬剤番号	238 番	身長	165 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	58 kg					
併用薬※3	ムコソルバン (調査対象期間開始前～投与開始 52 日後), メチコパール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アムロジン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ロキソニン (調査対象期間開始前～投与開始 13 日後), モーラス (投与開始 14 日後～調査対象期間以降), サリベート (投与開始 29～36 日後), アレグラ (投与開始 36～47 日後), クラビット (投与開始 36～40 日後), ムコダイン:シロップ (投与開始 53 日後～調査対象期間以降), ギャバロン (投与開始 67 日後～調査対象期間以降), 酸化マグネシウム (投与開始 80 日後～調査対象期間以降), パンテチン (投与開始 80～176 日後), ラキソベロン (投与開始 82～96 日後), ヒアレイン (投与開始 85 日後), オイラックス H (投与開始 86～112 日後), イオパミロン 300 (投与開始 87 日後), フィジオ 35 (投与開始 90～94 日後), キシロカインポリアンブ (投与開始 91 日後), キシロカインポンプスプレー (投与開始 91 日後), キシロカイン (投与開始 91 日後), キシロカイン (投与開始 91 日後), プスコパン (投与開始 91 日後), ヴィーン D (投与開始 91～93 日後), CEZ (投与開始 91～93 日後), ガスター (注射) (投与開始 91～93 日後), ボルタレンサボ (投与開始 91～92 日後), アクチット (投与開始 92～94 日後), プリンベラン (投与開始 93 日後), ツムラ大建中湯エキス顆粒 (医療用) (投与開始 97 日後～調査対象期間以降), ガスター (経口) (投与開始 94 日後～調査対象期間以降), ロキソプロフェン (投与開始 113 日後～調査対象期間以降), リボトリール (投与開始 120 日後～調査対象期間以降), プロチンコデイン (投与開始 126～139 日後), ジルテック (投与開始 145～197 日後), デルモベート (投与開始 147～169 日後), MS 温シップ (投与開始 148 日後), パンテチン (投与開始 177 日後～調査対象期間以降), ヴィーン F (投与開始 253 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3)	投与開始 91 日後 (1)91 日目 (2)11 日目 (3)2 日目	未回復	投与開始 253 日後 163 日間	原疾患の進行によるもので回復がみこめない	投与継続	あり 胃瘻造設	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 { 検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験) }

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 1 日目	継続投与試験投与開始。 構音障害があり、ときどきむせることがある。
投与開始 11 日後	食事摂取はできているようだが、肺活量が低下する前に胃瘻造設が望ましいと説明。
投与開始 29 日後	第 8 クール投与開始。
投与開始 36 日後	嚥下機能の低下あり。
投与開始 53 日後	ご飯が食べれなくなってきた。来月入院にて胃瘻造設。 第 9 クール投与開始。
投与開始 81 日後	第 10 クール投与開始。
投与開始 91 日後	消化器外科にて胃瘻造設術を施行。出血などの合併症もなく無事終了。 胃瘻造設のため入院期間延長（重篤と判断）。
投与開始 93 日後	本日より経口摂取開始。
投与開始 99 日後	胃瘻よりエンシュア・H 注入開始。
投与開始 101 日後	胃瘻造設部皮膚トラブルなし。
投与開始 103 日後	退院。
治験責任医師コメント： 原疾患である ALS の進行と考え、治験薬との因果関係はないと考える。	

CEZ (Cefazolin) : セファゾリン

(68) 症例番号 2101E (PM 群) : 頭部損傷, 皮膚裂傷, 嚥下障害

症例番号	2101E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 252 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	KMH0 1	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 233 日後		坐骨神経ニューロパチー 便秘 腎性糖尿	なし あり なし
薬剤番号	260 番	身長	162 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	54 kg					
併用薬※3	プロテカジン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), メチコパール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), マグミット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ムコソルバン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ロキソニン (投与開始 8～10 日後), ゲンタシン (投与開始 8～21 日後), キシロカインポリアンブ (投与開始 8 日後), セファメジン α (投与開始 8～10 日後), プルゼニド (投与開始 211 日後), ケンエーG 浣腸 (投与開始 212 日後), ペンタジン (投与開始 212 日後), アドナ (投与開始 212 日後), トランサミン (投与開始 212 日後), ロヒプノール (投与開始 212 日後), アネキセート (投与開始 212 日後), キシロカインポリアンブ (投与開始 212 日後), ビクフェニン (投与開始 212～217 日後), プスコパン (投与開始 206 日後), パーヒューザミン (投与開始 88 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 233 日後), ツインパール (投与開始 213～217 日後), ビタミン C (投与開始 213～217 日後), ビタルファ (投与開始 213～217 日後), ソリター-T3 号 (投与開始 212 日後), ソリタックス-H (投与開始 213～217 日後), ラクテック (投与開始 213～217 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7		治療薬の処置				
頭部損傷 頭部外傷 傷害、中毒および処置合併症	中等度 重篤 (3)	投与開始 8 日後 (1)8 日目 (2)8 日目 (3)-2 日目	回復	投与開始 21 日後 14 日間		投与継続	あり 縫合処置	関連なし	その他	筋力低下による転倒のため
皮膚裂傷 右手小指裂傷 傷害、中毒および処置合併症	中等度 重篤 (3)	投与開始 8 日後 (1)8 日目 (2)8 日目 (3)-2 日目	回復	投与開始 57 日後 50 日間		投与継続	あり 縫合処置	関連なし	その他	筋力低下による転倒のため
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	中等度 重篤 (3, 4)	投与開始 212 日後 (1)212 日目 (2)16 日目 (3)7 日目	未回復	投与開始 252 日後 41 日間	原疾患に起因するものであり今後の回復が見込めないため	投与継続	あり 胃瘻造設	関連なし	対象疾患	

※1 : PM 群 : 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群 : 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群 : 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2 : 検証的試験仮登録時のデータ

※3 : 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

- ※4：第7クール投与開始日～第15クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日（欠測又は許容範囲外の場合、第15クールの最終投与日又は中止日）
- ※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの
- ※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数（初回投与開始日を1日目とした場合）、2.発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合）、3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）
- ※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）
- ※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ロキソニン	経口	投与開始8日後	～	投与開始10日後	有害事象	頭部外傷、右手小指裂傷処置

<経過>

投与開始1日目	第7クール投与開始。 ALSFRS-R「嚥下：正常な食事習慣」
投与開始8日後	移動中に転倒。頭部外傷及び右手小指を裂傷した。縫合処置にて経過観察。
投与開始12日後	前額部抜糸。
投与開始14日後	頭部及び右手小指の創部の状態は軽快している。
投与開始21日後	頭の傷はもう痛くもなんともないとの訴えあり。
投与開始56日後	第8クール休薬期間のALSFRS-R「嚥下：初期の摂食障害」となる。
投与開始57日後	小指は上皮化している。
投与開始212日後	第14クール休薬期間、嚥下障害のための補助的なチューブ栄養目的で胃瘻造設となる。
投与開始217日後	胃瘻造設部の経過は良好。
治験責任医師コメント： 頭部外傷、右手小指裂傷 ※9：原疾患の症状である筋力低下による転倒が原因であり、治験薬との因果関係はないと考える。 ALSの悪化（嚥下障害）※9：原疾患（ALS）が進行したものであり、治験薬との因果関係はないと考える。	

※9：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については、有害事象名特定のため、本稿作成時に追記した。

(69) 症例番号 2103E (PM 群) : 嚥下障害

症例番号	2103E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 230 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	KMH0 4	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 230 日後		椎間板突出 変形性脊椎炎 喘息	なし なし なし
薬剤番号	262 番	身長	157 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	47 kg					
併用薬※3	メチコバル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), モーラステープ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), クラリシッド (投与開始 37～49 日後), ムコソルバン (投与開始 37～49 日後), パルミコート (投与開始 37～49 日後), ロキソニン (投与開始 11 日後), ケフラール (投与開始 11～13 日後), プルゼニド (投与開始 54～85 日後), クラリシッド (投与開始 63～69 日後), ムコソルバン (投与開始 63～70 日後), パルミコート (投与開始 63～70 日後), ムコソルバン (投与開始 74～78 日後), パルミコート (投与開始 74～78 日後), クラビット (投与開始 69～74 日後), テレミンソフト (投与開始 85 日後), マグミット (投与開始 85 日後～調査対象期間以降), ロキソニン (投与開始 62 日後), ケンエーG 洗腸 (投与開始 151 日後), ソリターT3 号 (投与開始 151～154 日後), ペンタジン (投与開始 151 日後), ロヒブノール (投与開始 151 日後), キシロカインポリアンブ (投与開始 151 日後), アドナ (投与開始 151 日後), トランサミン (投与開始 151 日後), 硫酸アトロピン (投与開始 151 日後), ボルタレンサポ (投与開始 151～152 日後), ビクフェニン (投与開始 151～154 日後), ロキソニン (投与開始 151～153 日後), ムコスタ (投与開始 151～153 日後), ラクテック (投与開始 152～154 日後), ブドウ糖 (投与開始 152～154 日後), プルゼニド (投与開始 150 日後), アフタゾロン (投与開始 85～87 日後), アモバン (投与開始 156～229 日後), レンドルミン D (投与開始 157 日後), リンデロン-VG (投与開始 197 日後), リーマス (投与開始 202 日後～調査対象期間以降), パルミコート (投与開始 221 日後～調査対象期間以降), インテバン (投与開始 228 日後～調査対象期間以降), ボルタレン (投与開始 228 日後～調査対象期間以降), モービック (投与開始 229 日後), プロテカジン (投与開始 229 日後), ロキソニン (投与開始 229 日後～調査対象期間以降), マーズレン S (投与開始 229 日後～調査対象期間以降), イオパミロン 300 (投与開始 223 日後), パリブライト R (投与開始 223 日後), アフタゾロン (投与開始 92～93 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	未回復	持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	中等度 重篤 (3, 4)	投与開始 147 日後 (1)147 日目 (2)11 日目 (3)2 日目	未回復	投与開始 245 日後 99 日間	原疾患に起因するものであり、今後の回復が見込めないため	投与継続	あり 胃瘻造設	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）

※8：第15クール投与終了2週間後/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 259 日前	MCI-186 ALS 治験（検証的試験）の同意取得（体重：47 kg）.
投与開始 171 日前	第1クール投与開始.
投与開始 15 日前	MCI-186 ALS 治験（継続投与試験）の同意取得.
投与開始 1 日目	第6クール投与終了し検証的試験完了. ALSFRS-R「嚥下：4点 正常な食事習慣」 第7クール投与開始（継続投与試験）（体重：46 kg）.
投与開始 26 日後	第7クール投与終了2週間後の ALSFRS-R「嚥下：3点 初期の摂食障害」
投与開始 109 日後	第10クール投与終了2週間後の ALSFRS-R「嚥下：2点 食物の内容が変化」（体重：44 kg）.
投与開始 147 日後	胃瘻造設のため入院期間を延長（重篤と判断）
投与開始 151 日後	第12クール休薬期間中、嚥下障害のため補助的なチューブ栄養目的で胃瘻造設となる.
投与開始 154 日後	胃瘻造設部の痛み自制内.
投与開始 155 日後	胃瘻造設部の経過は良好.
治験責任医師コメント： 嚥下障害は原疾患（ALS）が進行したものであり、治験薬との因果関係はないと考える.	

(70) 症例番号 2201E (PM 群) : 筋力低下

症例番号	2201E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 252 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	UTN02	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 237 日後		高コレステロール血症 うつ病	あり あり
薬剤番号	269 番	身長	161 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	51 kg					
併用薬※3	ユベラン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), レンドルミン D (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ドグマチール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), セルベックス (調査対象期間開始前～投与開始 59 日後), テルネリン (投与開始 27 日後～調査対象期間以降), シンメトレル (投与開始 42 日後～調査対象期間以降), ロブ (投与開始 42～55 日後), アドフィード (投与開始 83 日後～調査対象期間以降), モーラステープ (投与開始 83～97 日後), マイテラーゼ (投与開始 111～122 日後), メパロチン (投与開始 151 日後～調査対象期間以降), バンコミン (投与開始 1 日目～7 日後), セルベックス (投与開始 60～64 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6	転帰	持続期間※7						
筋力低下 ALS の悪化(下肢筋力低下) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 56 日後 (1)56 日目 (2)1 日目 (3)-13 日目	未回復	投与開始 252 日後 197 日間	回復が見込めないため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4 障害 5 障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 253 日前	仮登録. ALSFRS-R で「歩行」2 点（補助歩行）, 「階段登り」1 点（介助が必要）であった.
投与開始 176 日前	本登録. ALSFRS-R で「歩行」2 点, 「階段登り」0 点（登れない）であった.
投与開始 170 日前	治験薬投与開始.
投与開始 143 日前	ALSFRS-R で「歩行」1 点（歩行は不可能）, 「階段登り」0 点（登れない）であった.
投与開始 113 日前	ALSFRS-R で「歩行」1 点, 「階段登り」0 点であった.
投与開始 85 日前	ALSFRS-R で「歩行」1 点, 「階段登り」0 点であった.
投与開始 57 日前	ALSFRS-R で「歩行」1 点, 「階段登り」0 点であった.
投与開始 29 日前	ALSFRS-R で「歩行」1 点, 「階段登り」0 点であった.
投与開始 1 日目	ALSFRS-R で「歩行」1 点, 「階段登り」0 点であった.
投与開始 27 日後	ALSFRS-R で「歩行」1 点, 「階段登り」0 点であった.
投与開始 56 日後	ALSFRS-R において, 「歩行」0 点（足を動かすことができない）, 「階段登り」0 点であった.
<p>治験責任医師コメント： 治験開始時には補助歩行が可能であったが, 投与開始 56 日後の診察時には足を動かすことができない状態であった. 治験薬投与開始前より歩行時には補助が必要な状態であり, 原疾患の進行により, 更に下肢筋力が低下したものとする. したがって, 治験薬との因果関係はなしと判断する.</p>	

(71) 症例番号 2303E (PM 群) : 関節捻挫

症例番号	2303E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 252 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	FKT04	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 238 日後		高尿酸血症 良性前立腺肥大症 関節周囲炎	あり あり あり
薬剤番号	284 番	身長	162 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	54 kg					
併用薬※3	アロチーム (調査対象期間開始前～投与開始 139 日後), ケンタン (調査対象期間開始前～投与開始 139 日後), タガメット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), メチコパール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), デカソフト (調査対象期間開始前～投与開始 139 日後), プロスタール L (調査対象期間開始前～投与開始 139 日後), ミルタックス (調査対象期間開始前～投与開始 139 日後), ミヤ BM (投与開始 3 日後), ミヤ BM (投与開始 4～28 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 14 日後), サロパール (投与開始 140～168 日後), プロスタール (投与開始 140～168 日後), ロキソニン (投与開始 140～168 日後), ノイキノン (投与開始 140～168 日後), モーラステープ (投与開始 140～168 日後), オルガドロン (投与開始 226 日後), ロカイン (投与開始 226 日後), アロチーム (投与開始 169 日後～調査対象期間以降), ケンタン (投与開始 169 日後～調査対象期間以降), デカソフト (投与開始 169 日後～調査対象期間以降), プロスタール L (投与開始 169 日後～調査対象期間以降), ミルタックス (投与開始 169 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	なし							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
関節捻挫 捻挫(左足首) 傷害、中毒および処置合併症	中等度 重篤 (3)	投与開始 15 日後 (1)15 日目 (2)15 日目 (3)3 日目	回復	投与開始 56 日後 42 日間		投与継続	あり	関連なし	対象疾患	原疾患の進行としての筋萎縮と脱力により転倒したものと考えられる

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 { 検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験) }

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ミルタックス	外用	調査対象期間開始 前	～	投与開始 139 日後	合併症, 有害事象	肩関節周囲炎 捻挫 (左足首)

<経過>

投与開始 252 日前	MCI-186 検証的試験に同意, 仮登録. ALSFRS-R スコア 歩行 3 点 (やや歩行が困難), 階段登り 3 点 (遅い).
投与開始 169 日前	本登録のための評価. ALSFRS-R スコア 歩行 3 点 (やや歩行が困難), 階段登り 3 点 (遅い).
投与開始 168 日前	本登録.
投与開始 167 日前	MCI-186 検証的試験 治験薬投与開始 (1 クール).
投与開始 154 日前	1 クール治験薬投与終了.
投与開始 16 日前	その後, 入院にて 2~6 クールの治験薬投与. MCI-186 継続試験に同意.
投与開始 1 日前	6 クール投与 2 週間後評価. ALSFRS-R スコア 歩行 3 点 (やや歩行が困難), 階段登り 1 点 (介助が必要) MCI-186 (継続) 治験薬投与開始.
投与開始 13 日後	7 クール投与終了. 軽度のふらつきがあり入院中は, 歩行器や 1 本杖を使用する. 入院中, 何度か立ち上がることが出来ず, 座り込むことがあります.
投与開始 14 日後	退院. 退院後, 自宅へ戻る途中, 何度か座り込むことがあります, 帰宅した際, 転倒し右足首を捻挫する.
投与開始 15 日後	痛み, 腫脹があり, 近医を受診. 診察後, 帰宅許可はあったものの, 本人, 家族の強い希望もありそのまま入院される.
投与開始 27 日後	退院.
投与開始 28 日後	8 クール投与目的にて当院に入院. 歩行時, 軽度の疼痛があるが 1 本杖にて歩行, 病院内では車椅子, 歩行器にて移動する. 7 クール投与終了後評価 ALSFRS-R スコア 歩行 3 点 (やや歩行が困難) 階段登り 1 点 (介助が必要).
治験責任医師コメント: 今回の事象は転倒により起きた事象であり, 原疾患の進行として筋萎縮と脱力により, 転倒したものと考えられる.	

(72) 症例番号 2603E (PM 群) : 胃潰瘍

症例番号	2603E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 250 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	MSI-00 4	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 231 日後		貨幣状湿疹 結腸ポリープ	あり なし
薬剤番号	318 番	身長	153 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	55 kg					
併用薬※3	ゲンタシン (投与開始 31～34 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 64 日後), ロブ (投与開始 85～139 日後), マイスリー (投与開始 112 日後), ハルナル D (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ガスモチン (投与開始 96 日後～調査対象期間以降), ガスコン (投与開始 113 日後～調査対象期間以降), マイザー (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ウレパール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アドナ (投与開始 139 日後), トランサミン (投与開始 139 日後), ソルデム 3A (投与開始 139～145 日後), ガスター (投与開始 139～140 日後), オメプラール (投与開始 140～145 日後), タケブロン (投与開始 146 日後～調査対象期間以降), ヴィーン F (投与開始 140～145 日後), フィジオ 35 (投与開始 140～145 日後), アミカリック (投与開始 140～145 日後), ホリゾン (投与開始 140～145 日後), グルカゴン G (投与開始 140～145 日後), トロンビン (投与開始 140 日後), 硫酸アトロピン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ロコイド (調査対象期間開始前～投与開始 65 日後), リンデロン-VG (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), イソジンガーグル (調査対象期間開始前～投与開始 55 日後), クラビット (投与開始 198～205 日後), アンチビオフィルス (投与開始 198～205 日後), テレミンソフト (投与開始 129 日後), プドウ糖 (投与開始 140～145 日後), キシロカイン (経口) (投与開始 140～145 日後), キシロカイン (外用) (投与開始 140～145 日後), キシロカインポンプスプレー (投与開始 140 日後), ガスコン (投与開始 145 日後), インジゴカルミン (投与開始 145 日後), クラリス: ドライシロップ (投与開始 167～173 日後), パセトシン (投与開始 167～173 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
胃潰瘍 胃潰瘍 胃腸障害	中等度 重篤(3)	投与開始 137 日後 (1)137 日目 (2)28 日目 (3)19 日目	回復	投与開始 173 日後 37 日間		投与継続	あり リルテック休業薬, ロブ内服中止	関連なし	併用薬/療法, その他	NSAID (ロブ) 内服及び H.ピロリ菌による

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
アドナ	注射	投与開始 139 日後	～	投与開始 139 日後	有害事象	胃潰瘍
トランサミン	注射	投与開始 139 日後	～	投与開始 139 日後	有害事象	胃潰瘍
ガスター	注射	投与開始 139 日後	～	投与開始 140 日後	有害事象	胃潰瘍
オメプラール	注射	投与開始 140 日後	～	投与開始 145 日後	有害事象	胃潰瘍
タケプロン	経口	投与開始 146 日後	～	調査対象期間以降	有害事象	胃潰瘍
トロンビン	外用	投与開始 140 日後	～	投与開始 140 日後	有害事象	胃潰瘍
クラリス：ドライシロップ	経口	投与開始 167 日後	～	投与開始 173 日後	有害事象	胃潰瘍
バセトシン	経口	投与開始 167 日後	～	投与開始 173 日後	有害事象	胃潰瘍

<経過>

投与開始 139 日後	15 時頃、被験者が自宅にて訪問看護師より胃瘻部から出血し、下血がある。自覚症状として、腹部不快があることを電話にて病棟へ連絡あり。A 医師へ連絡し、16 時 15 分当院へ歩行入院。A 医師診察時、本人より投与開始 137 日後に黒色便を 2 回認め、投与開始 138 日後の夜間に PEG チューブより鮮血の出血を認めたと聴取。入院時、腹部不快や腹痛なし。血液検査の結果、ヘモグロビン 9.8。絶飲食、内服薬中止。アドナ 100 mg + トランサミン 1 g 10 mL + 生食 100 mL 点滴施行、持続点滴開始 ソルデム 3A 500 mL。ガスター 20 mg + 生食 20 mL タ。
投与開始 140 日後	胃カメラ施行。胃潰瘍と診断。胃内部に潰瘍部及び出血痕あるためトロンビン 1 万単位 1 包散布止血施行。ヘモグロビン 9.0 へ低下。絶飲食にて持続点滴フィジオ 35 500 mL + ヴィーン F 500 mL + ソルデム 3A 500 mL + アミカリック 500 mL。ガスター 20 mg を中止し、オメプラール 20 mg + 生食 20 mL 朝夕へ変更。
投与開始 141 日後	第 12 クール開始。 腹部不快や腹痛なし。ヘモグロビン 9.1。絶飲食、点滴内容持続。
投与開始 145 日後	潰瘍フォローにて胃カメラ再検査。潰瘍部の状態治癒傾向。点滴内容持続。
投与開始 146 日後	持続点滴中止し経管栄養開始。オメプラール 20 mg 注射を中止し、タケプロン OD 30 mg 1× 朝 内服へ変更となった。 <胃カメラ施行時使用薬剤> 投与開始 140 日後、145 日後実施 ホリゾン 1/2A 静注、グルカゴン G・ノボ 1V 静注。
治験責任医師コメント： 胃潰瘍発症は、頓服で使用しているロブによる可能性が高く治験薬との因果関係はないと判断した。	

NSAID (Non-steroidal anti-inflammatory drug) : 非ステロイド性抗炎症薬

PEG (Percutaneous endoscopic gastrostomy) : 経皮内視鏡的胃瘻造設術

(73) 症例番号 2604E (PM 群) : 嚥下障害, 歩行障害

症例番号	2604E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 253 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	MSI-00 5	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 238 日後		C 型肝炎抗体陽性	なし
薬剤番号	321 番	身長	158 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	45 kg					
併用薬※3	テレミンソフト (投与開始 13 日後～調査対象期間以降), ウレパール (投与開始 35～162 日後), オリブ油 (投与開始 37 日後), ソルデム 3AG (投与開始 40～42 日後), フィジオ 35 (投与開始 40～44 日後), ラセナゾリン (投与開始 40～42 日後), プスコパン (投与開始 40 日後), ホリゾン (投与開始 40 日後), オムニカイン (投与開始 40 日後), ボルタレンサポ (投与開始 40～47 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 50 日後), バキシル (投与開始 68～82 日後), ナパゲルン (投与開始 115～162 日後), ナパゲルン: ローション (投与開始 128～133 日後), マグミット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ガモファー (調査対象期間開始前～投与開始 27 日後), アタラックス-P (投与開始 40 日後), ペンタジン (投与開始 40 日後), 硫酸アトロピン (投与開始 191 日後～調査対象期間以降), キシロカイン (投与開始 40 日後), ガスコン (投与開始 40 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化 (嚥下障害) 胃腸障害	中等度 重篤 (4)	投与開始 40 日後 (1)40 日目 (2)11 日目 (3)2 日目	未回復	投与開始 253 日後 214 日間	進行性の疾患にて回復は見込まれない	投与継続	あり 胃瘻造設	関連なし	対象疾患	
歩行障害 ALS の悪化 (下肢機能不全) 全身障害および投与局所様態	高度 重篤 (4)	投与開始 194 日後 (1)194 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 253 日後 60 日間	進行性の疾患で、回復は見込まれない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始 251 日前	仮登録前. ALSFRS-R 評価 嚥下 : 4 点 歩行 : 3 点 階段登り : 2 点
投与開始 174 日前	本登録前. ALSFRS-R 評価 歩行 : 3 点 階段登り : 2 点
投与開始 141 日前	第 1 クール後の ALSFRS-R 評価 歩行 : 2 点 階段登り : 0 点. 階段登り 0 点となったが, 歩行が 2 点 (補助歩行) であり, 補助歩行が可能であるため重篤な有害事象とは判断しなかった.
投与開始 113 日前	第 2 クール後の ALSFRS-R 評価 嚥下 : 3 点に低下.
投与開始 87 日前	第 3 クール後の ALSFRS-R 評価 歩行 : 1 点. 歩行は 1 点 (歩行は不可能) と低下したが, 脚を動かす事は可能であるため, 重篤な有害事象とは判断しなかった.
投与開始 29 日後	第 7 クール後の ALSFRS-R 評価 嚥下 : 2 点に低下. 第 8 クール投与のために入院. 投与開始 20 日後の前回退院後に 1 度マグミットが喉にひっかかりそうになったことがあり. 食事は経口摂取を継続されているが, 今回は治験終了後に胃瘻造設予定.
投与開始 40 日後	胃瘻造設術が施行され, ALS の悪化 (嚥下障害) と判断した.
投与開始 42 日後	創部痛軽度あるが, ボルタレンで軽減できている. 本日, 胃瘻より白湯注入. 投与開始 46 日後からは PEG 前の食事を経口摂取予定.
投与開始 194 日後	徐々に下肢機能低下進み, 第 13 クール後の ALSFRS-R 評価 歩行 : 0 点となり ALS の悪化 (下肢機能不全) と判断した.
治験責任医師コメント :	
ALS の悪化 (嚥下障害) ※9 : 原疾患である ALS の悪化によるものであり, 治験薬との因果関係はないと判断する.	
ALS の悪化 (下肢機能不全) ※9 : 下肢機能不全は, 原疾患である ALS の進行によるものであり, 治験薬との因果関係はないと判断する.	

※9 : 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

PEG (Percutaneous endoscopic gastrostomy) : 経皮内視鏡的胃瘻造設術

(74) 症例番号 2609E (PM 群) : 筋骨格障害, 嚥下障害, カテーテル留置部位感染, 肺炎

症例番号	2609E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 250 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	MSI-010	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 234 日後			
薬剤番号	325 番	身長	168 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	60 kg					
併用薬※3	リオレサル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), リボトリール (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ガバペン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), マグミット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), プルゼニド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), レンドルミン D (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), グリセリン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ボルタレンサポ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ポステリザン [強力] (投与開始 57～59 日後), タリビッド (投与開始 57～234 日後), タッチロン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ベナバスタ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), 硫酸アトロピン (投与開始 167～169 日後), ガスモチン (投与開始 167 日後～調査対象期間以降), マイコスポール (投与開始 204～207 日後), PL (投与開始 234～235 日後), フロモックス (投与開始 235 日後), マキシピーム (投与開始 236～237 日後), メロペン (投与開始 237～245 日後), クリダマシム (投与開始 237～245 日後), イソジン (投与開始 112 日後), ドルマイコーチ軟膏 (投与開始 130 日後), ムコダイン (投与開始 235～239 日後), ムコフィリン (投与開始 236 日後～調査対象期間以降), ソルゲム 3AG (投与開始 118～120 日後), フィジオ 35 (投与開始 118～122 日後), ラセナゾリン (投与開始 118～120 日後), アタラックス-P (投与開始 118 日後), ペンタジン (投与開始 118 日後), ホリゾン (投与開始 118 日後), プスコパン (投与開始 118 日後), オムニカイン (投与開始 118 日後), マキシピーム (投与開始 132～141 日後), アンチビオフィルス (投与開始 134～141 日後), タンナルビン (投与開始 134～141 日後)							
リルゾールの使用	なし							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能の廃絶) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 57 日後 (1)57 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 250 日後 194 日間	進行性の疾患のため回復は見込めない	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (3)	投与開始 118 日後 (1)118 日目 (2)7 日目 (3)-3 日目	未回復	投与開始 250 日後 133 日間	進行性の疾患のため回復は見込めない	投与継続	あり 胃瘻	関連なし	対象疾患	
カテーテル留置部位感染 胃瘻刺入部の感染 感染症および寄生虫症	中等度 重篤 (3)	投与開始 132 日後 (1)132 日目 (2)21 日目 (3)12 日目	回復	投与開始 147 日後 16 日間		投与継続	あり	関連なし	その他	術後の抗生剤が十分効いていなかったため

肺炎 急性肺炎 感染症および寄生虫症	中等度 重篤 (3)	投与開始 234 日後 (1)234 日目 (2)10 日目 (3)1 日目	回復	投与開始 256 日後 23 日間		投与継続	あり		関連なし	その他	偶発的な感染と ALS による排痰困難により発現した
--------------------------	------------------	--	----	-----------------------------	--	------	----	--	------	-----	----------------------------

※1：PM 群：検証プラセボ群 継続 MCI-186 群，MP 群：検証 MCI-186 群 継続プラセボ群，MM 群：検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証：検証的試験 (MCI186-16 試験)，継続：継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2：検証的試験仮登録時のデータ

※3：処置時の皮膚の消毒薬，胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4：第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合，第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6：1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合)，2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合)，3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7：発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8：第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合，詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ボルタレンサポ	外用	調査対象期間 開始前	～	調査対象期間以降	対象疾患， 有害事象， その他	ALS の悪化 (下肢痙縮)，急性肺炎
マキシピーム	注射	投与開始 132 日後	～	投与開始 141 日後	有害事象	胃瘻刺入部の感染
PL	経口	投与開始 234 日後	～	投与開始 235 日後	有害事象	急性肺炎
フロモックス	経口	投与開始 235 日後	～	投与開始 235 日後	有害事象	急性肺炎
マキシピーム	注射	投与開始 236 日後	～	投与開始 237 日後	有害事象	急性肺炎
メロペン	注射	投与開始 237 日後	～	投与開始 245 日後	有害事象	急性肺炎
クリダマシン	注射	投与開始 237 日後	～	投与開始 245 日後	有害事象	急性肺炎
ムコダイソ	経口	投与開始 235 日後	～	投与開始 239 日後	有害事象	急性肺炎
ムコフィリン	外用	投与開始 236 日後	～	調査対象期間以降	有害事象	急性肺炎

<経過>

投与開始 254 日前	仮登録前. ALSFRS-R 評価 書字：4 点，摂食動作：4 点，着衣・身の回りの動作：3 点，寝床での動作：4 点，唾液分泌：4 点，嚥下：4 点
投与開始 177 日前	本登録前. ALSFRS-R 評価 書字：4 点，摂食動作：3 点，着衣・身の回りの動作：2 点，寝床での動作：3 点，唾液分泌：4 点，嚥下：4 点
投与開始 143 日前	第 1 クール後. ALSFRS-R 評価 書字：4 点，摂食動作：3 点，着衣・身の回りの動作：2 点，寝床での動作：3 点，唾液分泌：4 点，嚥下：4 点
投与開始 115 日前	第 2 クール後. ALSFRS-R 評価 書字：3 点，摂食動作：2 点，着衣・身の回りの動作：1 点，寝床での動作：2 点，唾液分泌：4 点，嚥下：4 点

投与開始 88 日前	第 3 クール後. ALSFRS-R 評価 書字 : 3 点, 摂食動作 : 1 点, 着衣・身の回りの動作 : 1 点, 寝床での動作 : 1 点, 唾液分泌 : 4 点, 嚥下 : 4 点
投与開始 60 日前	第 4 クール後. ALSFRS-R 評価 書字 : 3 点, 摂食動作 : 1 点, 着衣・身の回りの動作 : 1 点, 寝床での動作 : 1 点, 唾液分泌 : 4 点, 嚥下 : 4 点
投与開始 30 日前	第 5 クール後. ALSFRS-R 評価 書字 : 3 点, 摂食動作 : 1 点, 着衣・身の回りの動作 : 0 点, 寝床での動作 : 1 点, 唾液分泌 : 4 点, 嚥下 : 4 点
投与開始 1 日目	第 6 クール後. ALSFRS-R 評価 書字 : 2 点, 摂食動作 : 0 点, 着衣・身の回りの動作 : 0 点, 寝床での動作 : 0 点, 唾液分泌 : 4 点, 嚥下 : 4 点
投与開始 28 日後	第 7 クール後. ALSFRS-R 評価 書字 : 1 点, 摂食動作 : 0 点, 着衣・身の回りの動作 : 0 点, 寝床での動作 : 0 点, 唾液分泌 : 4 点, 嚥下 : 3 点
投与開始 57 日後	第 8 クール後. ALSFRS-R 評価 書字 : 0 点, 摂食動作 : 0 点, 着衣・身の回りの動作 : 0 点, 寝床での動作 : 0 点, 唾液分泌 : 4 点, 嚥下 : 3 点となり, ALS の悪化 (上肢機能の廃絶) と判断された.
投与開始 83 日後	第 9 クール後. ALSFRS-R 評価 唾液分泌 : 4 点, 嚥下 : 3 点
投与開始 112 日後	第 10 クール後. ALSFRS-R 評価 唾液分泌 : 4 点, 嚥下 : 2 点 第 11 クール投与開始.
投与開始 118 日後	胃瘻造設術実施.
投与開始 132 日後	深夜, 本人より胃瘻刺入部痛の訴え有り. 胃瘻刺入部周辺に発赤を認める. 発熱 (38.1~39.4°C), 白血球数増加 (14340/μL), CRP 上昇 (3.65 mg/dL) を認めたため, 胃瘻刺入部よりの感染症と診断, 抗生物質マキシピーム 2 g 2×による点滴治療を開始.
投与開始 133 日後	下痢症状.
投与開始 134 日後	白血球数 (11010/μL), CRP (13.63 mg/dL) 抗生物質マキシピーム 2 g 2×による点滴治療継続, 体温 (38.2~36.3°C). 整腸剤 アンチビオフィルス, タンナルビン 7 日分処方有り 投与開始 134 日後~.
投与開始 135 日後	体温 (36.1~36.8°C) で解熱傾向. 下痢のため, 経管栄養一時中止. 点

	滴にて。
投与開始 138 日後	胃瘻刺入部周囲の発赤は軽減傾向。白血球数 (5110/ μ L), CRP (1.02 mg/dL) 下痢症状軽減。夕方より経管栄養開始。
投与開始 141 日後	白血球数 (5620/ μ L), CRP (0.36 mg/dL) 抗生物質マキシピーム 2 g 2×による点滴治療終了。
投与開始 147 日後	退院。
投与開始 234 日後	咽頭痛の訴え有り。体温：36.8°C, P 103 回/分, SPO ₂ 97~98%, PL 顆粒 2P 2×処方。
投与開始 235 日後	発熱 (9 時：37.9°C, 11 時：38.6°C, 12 時：38.0°C, 14 時：37.6°C)。11 時 30 分 ボルタレン坐薬 (25) 1T インフルエンザ検査 (-), 胸 X-P 肺炎 (-)。WBC (8250/ μ L), CRP (5.66 mg/dL)。発熱 (18 時：37.5°C, 20 時：37.2°C, 24 時：38.2°C)。
投与開始 236 日後	SPO ₂ : 80%まで低下 (O ₂ : 2 L/min) BT : 39.0°C, ボルタレン坐薬 (25) 1T 挿入。経管栄養中止。ソルデム 3A 1500 mL/day 輸液開始。ネブライザー吸入 2 回/day。抗生剤フロモックス内服からマキシピーム 2 g 2×へ変更。
投与開始 237 日後	投与開始 236 日後の夜, 熱発 39.0°C。SPO ₂ : 95% (O ₂ : 0.5 L/min ネーザル)。抗生剤マキシピーム 2 g 2×よりメロペン 1 g 2×, クリダマシ ン 1200 mg 2×へ変更。WBC (10490/ μ L), CRP (26.42 mg/dL)。
投与開始 238 日後	発熱 (37.4~38.0°C)。息苦しいといった本人の訴え有り。
投与開始 239 日後	喀痰より MRSA 10 ⁴ 検出。(O ₂ : 1~1.5 L/min, SPO ₂ : 87~97%)
投与開始 240 日後	全身状態 (呼吸, 痰量, 熱, 臨床検査 WBC, CRP) 良化しており, メロペン 1 g 2×, クリダマシ ン 1200 mg 2×続行。MRSA 保菌状態であると判断。
投与開始 241 日後	WBC (4870/ μ L), CRP (2.36 mg/dL)。BT : 36.7°C。メロペン 1 g 2×, クリダマシ ン 1200 mg 2×続行。投与開始 243 日後より経管栄養再開。
投与開始 245 日後	発熱なし。WBC (4750/ μ L), CRP (0.66 mg/dL)。夕方まで抗生剤投与中止。
投与開始 250 日後	WBC (4370/ μ L), CRP (0.33 mg/dL)。投与開始 256 日後肺炎治癒し, 退院。
治験責任医師コメント： ALS の悪化 (上肢機能の廃絶) ※ ⁹ : 原疾患である ALS の進行によるものであり, 治験薬との因果関係はないと判断する。	

ALS の悪化（嚥下障害）^{※9}：原疾患である ALS の進行によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する。

胃瘻刺入部の感染^{※9}：胃瘻造設術後に，刺入部より感染を起こしたためと考え，治験薬との因果関係はないと判断する。

急性肺炎^{※9}：偶発的に起きた感染と原疾患からくる排痰の困難さから悪化した状態と考えられ，治験薬との因果関係は否定できると考える。

※9：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については，有害事象名特定のため，本稿作成時に追記した。

SPO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter)：経皮的動脈血酸素飽和度

X-P (X-ray photograph)：X 線写真

P (Pulse)：脈拍数

MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)：メシチリン耐性黄色ブドウ球菌

BT (Body temperature)：体温

(75) 症例番号 2707E (PM 群) : 呼吸困難

症例番号	2707E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 132 日後	合併 症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	MKD0 8	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 119 日後		高血圧	あり
薬剤番号	340 番	身長	171 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	76 kg					
併用薬※3	ディオバン (調査対象期間開始前～投与開始 6 日後), マグミット (投与開始 11～20 日後), ポステリザン [強力] (投与開始 10～87 日後), ソラナックス (投与開始 20 日後～調査対象期間以降), キシロカインポンプスプレー (投与開始 13 日後), キシロカイン (投与開始 13 日後), 塩酸プロカイン (投与開始 13 日後), アトロピン (投与開始 13 日後), アタラックス-P (投与開始 13 日後), セファメジン α (投与開始 13～16 日後), ソルアセット D (投与開始 13～21 日後), ソルデム 3PG (投与開始 13～24 日後), ビーフリード (投与開始 13～25 日後), ソルアセット F (投与開始 20～21 日後), ロキソプロフェン (投与開始 26 日後), リンデロン-VG (投与開始 43 日後～調査対象期間以降), マイザー (投与開始 83～109 日後), トーク (投与開始 90～97 日後), ゼンブロン L (投与開始 83 日後～調査対象期間以降), ラクトリンゲル (投与開始 83 日後), グリセリン (投与開始 25 日後～調査対象期間以降), ユーシオン-S (投与開始 131～132 日後), セフィローム (投与開始 132 日後～調査対象期間以降)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
呼吸困難 ALS の悪化(呼吸困難) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (3)	投与開始 7 日後 (1)7 日目 (2)7 日目 (3)-8 日目	未回復	投与開始 132 日後 126 日間	進行性の疾患で回復は見込めず	投与継続	あり NIPPV, PEG, O ₂ 投与	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8 の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始2年5ヶ月前	上肢筋力低下出現.
投与開始1年8ヶ月前	症状増悪のため, 他院受診.
投与開始1年2ヶ月前	ALS と診断される.
投与開始 274 日前	当院へ紹介受診.
投与開始 249 日前	治験へ仮登録. %FVC : 98.6% ALSFRS-R : 42 点 {唾液分泌 : 4 点 嚥下 : 4 点 摂食動作 : 2 点 呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点 (2) 起座呼吸 4 点 (3) 呼吸不全 4 点}
投与開始 168 日前	治験へ本登録. %FVC : 79.8% ALSFRS-R : 39 点 {唾液分泌 : 4 点 嚥下 : 4 点 摂食動作 : 1 点 呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点 (2) 起座呼吸 4 点 (3) 呼吸不全 4 点} 治験薬投与開始.
投与開始 143 日前	%FVC : 78.8% ALSFRS-R : 38 点 {唾液分泌 : 4 点 嚥下 : 4 点 摂食動作 : 1 点 呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点 (2) 起座呼吸 4 点 (3) 呼吸不全 4 点}
投与開始 113 日前	%FVC : 73.8% ALSFRS-R : 38 点 {唾液分泌 : 4 点 嚥下 : 4 点 摂食動作 : 1 点 呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点 (2) 起座呼吸 4 点 (3) 呼吸不全 4 点}
投与開始 84 日前	%FVC : 62.3% ALSFRS-R : 38 点 {唾液分泌 : 4 点 嚥下 : 4 点 摂食動作 : 1 点 呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点 (2) 起座呼吸 4 点 (3) 呼吸不全 4 点}
投与開始 57 日前	%FVC : 67.6% ALSFRS-R : 38 点 {唾液分泌 : 4 点 嚥下 : 4 点 摂食動作 : 1 点 呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点 (2) 起座呼吸 4 点 (3) 呼吸不全 4 点}
投与開始 28 日前	%FVC : 58.9% ALSFRS-R : 38 点 {唾液分泌 : 4 点 嚥下 : 4 点 摂食動作 : 1 点 呼吸 : (1) 呼吸困難 4 点 (2) 起座呼吸 4 点 (3) 呼吸不全 4 点} 食欲低下あり, 体重が本登録時より 10 kg 減少. エンシュア 250 mL 1 缶/日開始.
投与開始 1 日目	%FVC : 37.1% ALSFRS-R : 28 点 {唾液分泌 : 4 点 嚥下 : 3 点 摂食動作 : 1 点 呼吸 : (1) 呼吸困難 2 点 (2) 起座呼吸 2 点 (3) 呼吸不全 3 点} 血液ガス検査 pH : 7.419 PCO ₂ : 44.5 mmHg PO ₂ : 77.5% SO ₂ : 95.3%. 体動時呼吸困難あり.
投与開始 7 日後	呼吸困難が進行してきており, NIPPV 導入目的で入院. 呼吸困難のため, 摂食時の疲労感強く, 食事の摂取量低下あり. 体重の減少も認められ, 胃瘻造設を検討.
投与開始 13 日後	胃瘻造設.
投与開始 41 日後	退院.

投与開始 125 日後	痰詰まりによる呼吸困難のため、他院救急受診され入院となる。痰の吸引、酸素投与にて症状安静化され、経過観察中。
治験責任医師コメント： 原疾患の症状進行であり、治験薬との因果関係はないと考える。	

PEG (Percutaneous endoscopic gastrostomy) : 経皮内視鏡的胃瘻造設術

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide) : 二酸化炭素分圧

PO₂ (Partial pressure of oxygen) : 酸素分圧

SO₂ (Saturation oxygen) : 酸素飽和度

NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation) : 非侵襲的陽圧換気

(76) 症例番号 2709E (PM 群) : 嚥下障害, 痰貯留

症例番号	2709E	※2 性別	女	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 250 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の 有無
被験者識別コード	MKD1 0	年齢	61 歳	最終投与日	投与開始 231 日後		高血圧 便秘	あり あり
薬剤番号	335 番	身長	156 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	50 kg					
併用薬※3	アムロジン OD (調査対象期間開始前～投与開始 228 日後), タナトリル (投与開始 229 日後～調査対象期間以降), マグミット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), モーラステープ (調査対象期間開始前～投与開始 138 日後), レイナノン (投与開始 139 日後～調査対象期間以降), リンデロン-VG (投与開始 1 日目～調査対象期間以降), レンドルミン D (投与開始 27～227 日後), ソラナックス (投与開始 228 日後～調査対象期間以降), ムコソルバン (投与開始 34～110 日後), ビソルボン (経口) (投与開始 111 日後～調査対象期間以降), 芍薬甘草湯 (投与開始 193 日後～調査対象期間以降), インデラル (投与開始 221 日後～調査対象期間以降), 葛根湯 (投与開始 221 日後～調査対象期間以降), ハオブラ (投与開始 194 日後～調査対象期間以降), サンコバ (投与開始 194 日後～調査対象期間以降), ラクテック (投与開始 228 日後), ソルアセット D (投与開始 228～231 日後), ソルデム 3PG (投与開始 231 日後), アラセナー A (投与開始 234～239 日後), ビソルボン (外用) (投与開始 231～249 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (4)	投与開始 193 日後 (1)193 日目 (2)1 日目 (3)-9 日目	未回復	投与開始 250 日後 58 日間	進行性の疾患で回復は見込めず	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	
痰貯留 排痰困難 呼吸器、胸郭および縦隔障害	中等度 重篤 (3)	投与開始 228 日後 (1)228 日目 (2)8 日目 (3)-3 日目	未回復	投与開始 250 日後 23 日間	ALS によるもので、回復は見込めず	投与継続	あり 吸引、 ネブライザー	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※7: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※8: 第 15 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ピソルボン	外用	投与開始 231 日後	～	投与開始 249 日後	有害事象	排痰困難

<経過>

投与開始2年1ヶ月前	両上肢挙上困難出現.
投与開始2年前	呂律の回りにくさ出現.
投与開始1年7ヶ月前	他院へ精査目的で入院し, ALS と診断される.
投与開始 323 日前	当院へ紹介受診. Dysarthria±, tongue atrophy+, 上肢筋力低下あり. リハビリ開始する.
投与開始 248 日前	治験へ仮登録. ALSFRS-R : 42 点 (1. 言語 : 3 点, 2. 唾液分泌 : 4 点, 3. 嚥下 : 3 点).
投与開始 170 日前	治験へ本登録. ALSFRS-R : 39 点 (1. 言語 : 3 点, 2. 唾液分泌 : 3 点, 3. 嚥下 : 3 点). 治験薬投与開始.
投与開始 87 日前	ALSFRS-R : 35 点 (1. 言語 : 3 点, 2. 唾液分泌 : 2 点, 3. 嚥下 : 3 点). エンシュア 250 mL 1 缶/日開始.
投与開始 43 日前	嚥下障害が進行し, 体重の減少も認められ, 胃瘻造設目的で入院となる.
投与開始 39 日前	胃瘻造設.
投与開始 32 日前	ALSFRS-R : 33 点 (1. 言語 : 3 点, 2. 唾液分泌 : 3 点, 3. 嚥下 : 1 点).
投与開始 193 日後	ALSFRS-R : 26 点 (1. 言語 : 2 点, 2. 唾液分泌 : 3 点, 3. 嚥下 : 0 点).
(投与開始 193 日後)	(検証的試験で SAE「ALS の悪化 (嚥下障害)」が発現したが, 継続試験でイベント「経管栄養補給」が発現したため, 新たな SAE として再度「ALS の悪化 (嚥下障害)」を取り上げた.)
投与開始 221 日後	ALSFRS-R : 26 点 (1. 言語 : 2 点, 2. 唾液分泌 : 3 点, 3. 嚥下 : 0 点).
投与開始 228 日後	治験薬投与のため当院受診. 今朝から排痰困難あり, 調子が悪かった. 受診時, 吸引施行するが, 排痰困難持続し改善見られず. 夜間状態悪化する危険もあるため入院となる. ラクテック 500 mL 静注. 経過観察中.
投与開始 250 日後	ALS によるもので, 回復は見込めず. 転帰「未回復」のまま調査終了.
治験責任医師コメント :	
ALS の悪化 (嚥下障害) ※9 : 原疾患の症状進行であり, 治験薬との因果関係はないと考える. 排痰困難※9 : 原疾患の進行に伴い発現した症状であり, 治験薬との因果関係はないと考える.	

※9 : 複数の重篤な有害事象が発現した被験者については, 有害事象名特定のため, 本稿作成時に追記した.

SAE (Serious adverse event) : 重篤な有害事象

(77) 症例番号 2803E (PM 群) : 構音障害

症例番号	2803E	※2 性別	男	観察期間※4	投与開始 1 日目～ 51 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	KEH03	年齢	71 歳	最終投与日	投与開始 40 日後		高血圧 頸腕症候群 不眠症 筋骨格痛 頭位性回転性めまい	あり あり あり あり なし
薬剤番号	343 番	身長	158 cm	投与率	100%			
投与群※1	PM 群	体重	64 kg					
併用薬※3	プロプレス (調査対象期間開始前～投与開始 31 日後), タナトリル (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), バイアスピリン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), レンデム (調査対象期間開始前～投与開始 4 日後), ロキソニン (調査対象期間開始前～投与開始 31 日後), モーラステープ (調査対象期間開始前～投与開始 36 日後), テルネリン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), センノサイド (調査対象期間開始前～投与開始 36 日後), マイスリー (調査対象期間開始前～投与開始 28 日後), ケンエー G 浣腸 (調査対象期間開始前～投与開始 28 日後), マーズレン S (調査対象期間開始前～投与開始 31 日後), マグミット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), リボトリール (調査対象期間開始前～投与開始 25 日後), ザンタック (調査対象期間開始前～投与開始 26 日後), 塩化ナトリウム (投与開始 1 日目～調査対象期間以降), ロヒプノール (投与開始 1 日目～3 日後), ルジオミール (投与開始 4～22 日後), フスタゾール糖衣 (投与開始 8～31 日後), ベンザリン (投与開始 6～30 日後), ゲンタシン (投与開始 11～36 日後), ペリゼリン (投与開始 4～5 日後), アレジオン (投与開始 25～32 日後), スベリア (投与開始 26 日後～調査対象期間以降), セルシン (投与開始 26～31 日後), タケブロン (投与開始 27 日後～調査対象期間以降), ドラール (投与開始 23～30 日後), リスパダール (投与開始 31～39 日後), リントン (投与開始 23～34 日後), インテパン (投与開始 2 日後～調査対象期間以降), リンデロン-V (投与開始 25～36 日後), グリセリン (投与開始 31 日後～調査対象期間以降), ハチアズレ (投与開始 31 日後～調査対象期間以降), リンデロン-VG (投与開始 37 日後～調査対象期間以降), コントミン (投与開始 37 日後～調査対象期間以降), ソルデム 3A (投与開始 29 日後～調査対象期間以降), ロヒプノール (投与開始 31～34 日後), アタラックス P (投与開始 31 日後), メロベン (投与開始 35 日後～調査対象期間以降), ドルミカム (投与開始 36 日後～調査対象期間以降), ビーフリード (投与開始 41～45 日後), ビタメジン (投与開始 41 日後～調査対象期間以降), サイレース (投与開始 1 日目～3 日後), メプチン吸入液 (投与開始 31 日後), ビソルボン (投与開始 31 日後), キシロカイン (投与開始 31 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療	治療薬以外の処置※8	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準※5	発現時期※6		持続期間※7						
構音障害 ALS の悪化(構音障害) 神経系障害	高度 重篤 (4)	投与開始 29 日後 (1)29 日目 (2)1 日目 (3)-11 日目	未回復	投与開始 58 日後 30 日間	死亡のため	投与継続	なし	関連なし	対象疾患	

※1: PM 群: 検証プラセボ群 継続 MCI-186 群, MP 群: 検証 MCI-186 群 継続プラセボ群, MM 群: 検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群 {検証: 検証的試験 (MCI186-16 試験), 継続: 継続試験 (MCI186-17 試験)}

※2: 検証的試験仮登録時のデータ

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃薬へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 第 7 クール投与開始日～第 15 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 15 クールの最終投与日又は中止日)

※5: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※6: 1.継続試験初回投与開始日からの経過日数 (初回投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの

経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合）、3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）

※7：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）

※8：第15クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合、詳細は空欄

<上表※8の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始1年6ヶ月前	しゃべりと足の調子が悪いのに気がついた。投与開始1年5ヶ月前頃より呂律困難が出現し、投与開始1年3ヶ月前から下肢の脱力を自覚。他医受診し検査にてALSと診断された。
投与開始250日前	MCI-186 治験参加の同意取得。初発症状：球症状、重症度：2度 仮登録前。ALSFRS-R 書字：3点、摂食動作（胃瘻なし）：4点、着衣・身の回りの動作：3点
投与開始166日前	本登録前。 ALSFRS-R 書字：3点、摂食動作（胃瘻なし）：3点、着衣・身の回りの動作：2点
投与開始165日前	MCI-186 検証的試験初回投与開始。
投与開始1日目	第6クール後。 ALSFRS-R 言語：2点、唾液分泌：3点、嚥下：0点
投与開始29日後	第7クール後。 ALSFRS-R 言語：0点、唾液分泌：3点、嚥下：0点。ALSFRS-R「言語」の評価が0点（実用的会話の喪失）となり、重篤と判断した。
治験責任医師コメント： ALSの進行によるものであり治験薬との因果関係はないと考える。	

2.7.6.4 探索的試験（重症度分類3度）（MCI186-18試験）

[添付資料：5.3.5.1-4] 評価資料

2.7.6.4.1 試験方法

表 2.7.6.4-1 試験方法（1/4）

項目	内容
試験課題名	筋萎縮性側索硬化症（重症度分類：3度）を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による探索的試験
試験番号	MCI186-18
目的	ALS 重症度分類における重症度3度の患者を対象に MCI-186 60 mg 又は MCI-186 プラセボを二重盲検並行群間比較法により1日1回投与し、投与開始後24週間の ALSFRS-R 等の変化を比較し、有効性を探索的に検討する。また、MCI-186 の重症度が3度の ALS 患者に対する安全性を検討する。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	多施設共同・プラセボ対照二重盲検並行群間比較法
被験者数	<p>【計画時】 M 群：10 名，P 群：10 名，合計：20 名</p> <p>【本登録時】 合計：25 名</p> <p>【解析時】</p> <p>有効性解析対象集団</p> <p>FAS M 群：13 名，P 群：12 名，合計：25 名</p> <p>PPS M 群：12 名，P 群：12 名，合計：24 名</p> <p>安全性解析対象集団</p> <p>M 群：13 名，P 群：12 名，合計：25 名</p> <p>〔被験者数の設定根拠〕</p> <p>ALS 重症度分類における重症度3度の患者を対象とした探索的な検討として、必要な被験者数は1群10名と判断し、設定した。</p>
対象	<p><u>対象疾患</u></p> <p>ALS（診断は El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準に準拠）</p> <p><u>選択基準</u></p> <p>【仮登録時】</p> <p>(1) El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準のうち、「definite (ALS 確実)」、 「probable (ALS 可能性高し)」、「probable-laboratory-supported (ALS 可能性高し検査陽性)」のいずれかに適合した患者</p> <p>(2) ALS 重症度分類における重症度が3度の患者</p> <p>(3) 努力性肺活量 (%FVC) が 60%以上の患者</p> <p>(4) 文書同意取得時に ALS を発症して3年以内の患者</p> <p>(5) 文書同意取得時の年齢が満20歳以上75歳以下の患者</p> <p>(6) 本治験への参加について、文書同意の得られた患者（本人又は代筆者の署名）</p>

表 2.7.6.4-1 試験方法 (2/4)

項目	内容
対象 (続き)	<p>【本登録時】</p> <p>仮登録時の選択基準に加え、以下を満たした患者</p> <p>(7) 前観察期 12 週間の ALSFRS-R スコアの変化量が-1~-4 点の患者</p> <p>除外基準</p> <p>【仮登録時】</p> <p>(1) 呼吸機能が低下し、登録時に呼吸困難を訴えていた患者 (ALSFRS-R の「10. 呼吸 (1) 呼吸困難, (2) 起座呼吸, (3) 呼吸不全」の 3 項目のいずれかが 3 点以下)</p> <p>(2) パーキンソン病, 統合失調症, 認知症等薬効評価に大きな影響を及ぼすと考えられる合併症を有した患者</p> <p>(3) 入院加療を必要とする程度の重度な肝疾患, 心疾患, 腎疾患等の合併及び抗生物質の投与を必要とする感染症を合併し, 全身状態に問題があり治験責任医師又は治験分担医師が治験参加の対象として不適格と判断した患者</p> <p>(4) 悪性腫瘍を合併し治療を行っていた患者</p> <p>(5) エダラボンに対する過敏症の既往歴を持っていた患者</p> <p>(6) 妊娠中, 授乳中, 妊娠の可能性のあった患者及び妊娠を予定していた患者, 又は避妊に協力できない患者</p> <p>(7) 同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加していた患者, 又は仮登録時, 他の治験に参加していた患者</p> <p>(8) その他, 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者</p> <p>【本登録時】</p> <p>仮登録時の除外基準に加え以下に抵触した患者</p> <p>(9) 本登録日の 28 日前から本登録前日までの Ccr 値が 50 mL/min 以下の腎機能障害の患者 (Ccr 値は血清クレアチニン値より計算して求めた値とした.)</p>
被験薬 (ロット番号), 対照薬 (ロット番号)	<p>被験薬: MCI-186 注 30 mg (ロット番号: ████████)</p> <p>対照薬: MCI-186 注 プラセボ (ロット番号: ████████)</p>
治験薬の割付 (動的割付)	<p>M 群と P 群の被験者比率を 1:1 とし, 薬効評価に影響すると考えられる以下の 1 因子で最小化法を用いて動的割付を行った.</p> <p>因子: 「前観察期開始時の ALSFRS-R スコアと前観察期終了時 (12 週間後) の ALSFRS-R スコアの変化量 (差)」 2 水準 (-1, -2/-3, -4)</p>
用法・用量, 投与期間	<p>MCI-186 60 mg 又は MCI-186 プラセボ (1 回 2 アンプル) を 1 日 1 回適当量の生理食塩液で用時希釈して, 60 分かけて点滴静脈内投与した.</p>
治療期間	<p>前観察期: 第 1 クール開始前に 12 週間の観察期間を置いた.</p> <p>第 1 クール: 投与は連続 14 日間. 投与終了後に 2 週間の休薬期間を置いた.</p> <p>第 2~6 クール: 投与は 2 週間のうち計 10 日間. 各クール投与終了後に 2 週間の休薬期間を置いた.</p>
評価項目	<p>(1) 有効性の評価項目: ALSFRS-R スコア, 死亡又は一定の病勢進展ま</p>

表 2.7.6.4-1 試験方法 (3/4)

項目	内容
評価項目 (続き)	<p>での期間 (死亡, 独立歩行不能, 上肢機能の廃絶, 気管切開, レスプレータ装着, 経管栄養補給), ドメインごとの ALSFRS-R スコア, %FVC, Modified Norris Scale スコア, ALS 評価質問表 (ALSAQ40) スコア, 握力, ピンチ力, ALS 重症度分類, 血液ガス</p> <p>(2) 安全性の評価項目: 有害事象, 副作用, 臨床検査 (血液ガスを含む) 及び感覚検査</p>
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.4-2 に示した.
統計手法	<p>(1) 有効性の評価項目</p> <p>主たる解析対象集団を FAS とした. PPS でも同様の解析を実施し, 結果の安定性を確認した. 有意水準は 5% (両側) としたが, 得られた p 値は結果解釈の参考とした. 信頼区間は両側, 信頼係数を 95% とした.</p> <p>LOCF を用いた解析は, 第 3 クール完了被験者 (投与開始 81 日後到達被験者) を対象とした.</p> <p>ALSFRS-R スコアについて以下の解析を行った.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 群ごと, 時期ごとの要約統計量及び「第 1 クール投与開始前」との差の要約統計量を算出し, 以下の解析を実施して, M 群と P 群の群間差の 95%信頼区間を算出し, 1), 2)の解析結果を中心に考察した. 1) 「第 1 クール投与開始前」と「第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時」の差について, 「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」(動的割付に用いた因子) を共変量とした解析を実施し, 群間比較を行った. 「第 6 クール投与終了 2 週間後」が欠測である被験者は, LOCF により補完した. 2) 各時期のスコアについて投与群, 時期, 投与群と時期の交互作用効果を要因とし, 「第 1 クール投与開始前」, 動的割付に用いた因子を共変量とした反復測定分散分析を実施し, 群間比較を行った. 共分散行列の構造は複合対称とした. 投与群と時期の交互作用効果が存在した場合は, そのプロファイルの違いについて検討した. ・ 被験者ごとに「第 1 クール投与開始前」と各時期の差について平均値を算出して要約指標とし, 動的割付に用いた因子を共変量とした解析を実施し, 群間比較を行った. ・ 被験者ごとに単回帰分析を実施し, 経時変化の傾きを算出して要約指標とし, 動的割付に用いた因子を共変量とした解析を実施し, 群間比較を行った. ・ 各投与群の切片, 傾きを固定効果, 各被験者の切片, 傾きを変量効果とした混合効果モデルによる解析を実施した. 共分散行列の構造は無構造とした. ・ 第 1 クール投与開始前から 3 点以上減少した場合, 4 点以上減少した場合, 5 点以上減少した場合をそれぞれイベント, それ以外を打ち切りと定義し, 前観察期 ALSFRS-R スコア変化量を層とした. <p>Kaplan-Meier 曲線を群ごとに示すと共に, 層別 Log-Rank 検定, 層別一般化 Wilcoxon 検定を実施した (生存時間解析). このとき, 打ち切り日は観察終了日とした.</p> <p>死亡又は一定の病勢進展までの期間を検討するため, 死亡, 独立歩</p>

表 2.7.6.4-1 試験方法 (4/4)

項目	内容
統計手法 (続き)	<p>行不能, 上肢機能の廃絶, 気管切開, レスピレータ装着, 経管栄養補給の状態になった場合をイベント, それ以外の中止を打ち切りと定義し, 生存時間解析を実施した. 複数のイベントが発現した被験者については, 最初のイベントが発現した日をイベント発現日とした. このとき, 打ち切り日は観察終了日とした.</p> <p>ドメインごとの ALSFRS-R スコア, %FVC, Modified Norris Scale スコア, ALSAQ40 スコア, 握力, ピンチ力について, ALSFRS-R スコアの解析で示した 1), 2)の解析を実施した.</p> <p>ALS 重症度分類については, 群ごとに「第 1 クール投与開始前」から「第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時」への推移のシフトテーブルを示した.</p> <p>(2) 安全性の評価項目</p> <p>解析対象集団を安全性解析対象集団とした.</p> <p>群ごとに有害事象発現率, 副作用発現率, 重篤な有害事象発現率, 重篤な副作用発現率を算出し, Fisher の直接確率法を用いて群間比較を行った. 併せて, 群間差の 95%信頼区間推定を実施した.</p> <p>血液検査, 血液ガス, 感覚検査 (振動覚) の各項目について, 群ごと, 時期ごとの要約統計量及び「第 1 クール投与開始前」との差の要約統計量を示した. 血液検査, 尿検査, 血液ガスは時期ごとに異常値発現率を, 感覚検査 (しびれ感, ふらつき) は異常発現率を示した. また, 臨床検査, 感覚検査の各項目について, 群ごとに異常変動発現率を算出した. 尿検査, 感覚検査 (しびれ感, ふらつき) については, 群ごと, 時期ごとに「第 1 クール投与開始前」を基準とした推移のシフトテーブルを示した. また, 血液ガスについては, ALSFRS-R スコアの解析で示した 1)の解析を, 「第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時」を対象として実施し, 有効性の観点からも考察した.</p> <p>安全性評価での有意水準は 5% (両側) としたが, 得られた p 値は結果解釈の参考とした. 信頼区間は両側, 信頼係数を 95%とした.</p>
試験実施施設	5 施設
試験実施期間	2006 年 12 月 21 日～2008 年 7 月 29 日

表 2.7.6.4-2 検査, 観察スケジュール

	適格性 確認	仮 登 録	前 観 察 期	本 登 録	治 験 薬 投 与 期 間											
					第1クール		第2クール		第3クール		第4クール		第5ク			
					投与 14日間 (/14日間)	休薬 14日間	投与 10日間 (/14日間)	休薬 14日間	投与 10日間 (/14日間)	休薬 14日間	投与 10日間 (/14日間)	休薬 14日間	投与 10日間 (/14日間)	休薬 14日間		
同意取得	◎															
被 験 者 背 景	被験者背景	●		●												
	体重	●		●			↔		↔		↔		↔			
	合併症, 現病歴	●		●												
	併用薬・併用療法	●	←													
登 録		△		△												
有 効 性	ALSFRS-R	● ←	12週間	● →		●		●		●		●		●		
	%FVC	●		●		●		●		●		●		●		
	Modified Norris Scale			●												
	ALSAQ40			●												
	握力, ピンチ力			●		●		●		●		●		●		
	ALS重症度分類	●		●												
	死亡又は 一定の病勢進展*															
安 全 性	臨床検査	●		● ¹	● ²	● ³ ● ⁴	● ⁵ ●	● ⁵ ●	● ⁵ ●	● ⁵ ●	● ⁵ ●	● ⁵ ●	● ⁵ ●	● ⁵ ●	● ⁵ ●	
	感覚検査				● ²	●	●	●		●		●		●		
	血液ガス				● ²		●					●				
	有害事象*				←											

臨床検査（中央測定） ●¹: 本登録日の 28 日前から本登録前日までの間に実施, ●²: 第 1 クール投与前, ●³: 第 1 クールの投与 3 日目, ●⁴: 第 1 クールの投与 7 日目, ●⁵: 第 2~6 クールの投与 5 日目.

*: 死亡又は一定の病勢進展と有害事象は第 1 クール投与開始後から第 6 クール投与終了 2 週間後まで又は中止の場合は最終の投与終了 2 週間後までの有害事象の発現の有無を調査した. 調査は投与終了 4 週間後までに問診等により実施した.

[5.3.5.1-4 表 9.5.1.1-1 より引用]

2.7.6.4.2 要約

(1) 被験者の内訳

同意取得後に本治験へ仮登録された被験者数は27名で、そのうち25名が本登録によって治験に組み入れられた。2名が本登録に至らなかった理由は、選択基準・除外基準によるものであった。本登録された被験者25名（M群13名、P群12名）すべてに治験薬が投与された。

治験薬が投与された被験者（割付けられたすべての被験者）の内訳を図 2.7.6.4-1 に示した。

治験薬を投与された被験者は25名、FASは25名、PPSは24名、安全性解析対象集団は25名であった。

各解析対象集団における被験者の投与中止の割合を表 2.7.6.4-3 に、被験者の中止理由の内訳を表 2.7.6.4-4 に示した。

本剤投与後に中止された被験者数は全解析集団ともM群4名、P群0名であり、いずれの解析対象集団においても、投与中止の有無に偏りが認められた（FAS：Fisher： $p=0.0957$ ，PPS：Fisher： $p=0.0932$ ，安全性解析対象集団：Fisher： $p=0.0957$ ）。中止理由の内訳は「被験者から治験の継続を中止する申し出があった」がM群2名、「有害事象を認め、治験の継続が困難と判断された」がM群1名、「被験者の都合で、治験の継続が不可能となることが判明した」がM群1名であった。



図 2.7.6.4-1 被験者の内訳（割付けられたすべての被験者）

P群：プラセボ群，M群：MCI-186群。

[5.3.5.1-4 図 11.1-1 より引用]

表 2.7.6.4-3 被験者の投与中止の割合 (FAS, PPS, 安全性解析対象集団)

投与群		P群		M群		検定
解析対象集団		症例数	(%)	症例数	(%)	
FAS	無	12	(100.0)	9	(69.2)	p=0.0957 (Fisher)
	有	0	(0.0)	4	(30.8)	
PPS	無	12	(100.0)	8	(66.7)	p=0.0932 (Fisher)
	有	0	(0.0)	4	(33.3)	
安全性解析 対象集団	無	12	(100.0)	9	(69.2)	p=0.0957 (Fisher)
	有	0	(0.0)	4	(30.8)	

P群：プラセボ群，M群：MCI-186群。

[5351-4 表10.1-1より引用]

表 2.7.6.4-4 被験者の中止理由の内訳 (FAS)

投与群	P群		M群	
症例数	12		13	
中止理由	症例数	(%)	症例数	(%)
1:被験者から治験の継続を中止する申し出があった	0	(0.0)	2	(15.4)
2:有害事象を認め、治験の継続が困難と判断された	0	(0.0)	1	(7.7)
3:原疾患の悪化により気管切開となった	0	(0.0)	0	(0.0)
4:妊娠していることが判明した	0	(0.0)	0	(0.0)
5:治験実施計画書から逸脱せざるを得ず、治験の継続が困難と判断された	0	(0.0)	0	(0.0)
6:クリアチンクリアランス値が50mL/min以下となった	0	(0.0)	0	(0.0)
7:治験開始後に治験対象として不適格であることが判明した	0	(0.0)	0	(0.0)
8:被験者の都合で、治験の継続が不可能となることが判明した	0	(0.0)	1	(7.7)
9:上記以外の理由で治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続が困難と判断した	0	(0.0)	0	(0.0)

P群：プラセボ群，M群：MCI-186群。

[5351-4 表10.1-2より引用]

(2) 被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性について群間での均一性を検討するため、主たる解析対

象集団を FAS として解析した。また、副次的に PPS でも同様の解析を行い、結果の安定性を確認した。

FAS における被験者背景を表 2.7.6.4-5 に示した。

El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準に偏りが認められた (χ^2 検定 : $p=0.1302$) が、被験者数が少ないカテゴリーがあることから、これを共変量として加えた調整解析は実施しなかった。また、人口統計学的及び他の基準値の特性に該当しない項目であるが、併用療法に偏りが認められた (Fisher : $p=0.0957$)。

表 2.7.6.4-5 被験者背景 (FAS, 安全性解析対象集団) (1/2)

投与群		P群		M群		検定
症例数		12		13		
項目		症例数	(%)	症例数	(%)	
性別	男性	6	(50.0)	7	(53.8)	p=1.0000 (Fisher)
	女性	6	(50.0)	6	(46.2)	
年齢 (歳)	症例数	12		13		p=0.4462 (2標本t検定)
	平均値	59.8		57.5		
	標準偏差	7.6		7.1		
	最小値	44		47		
	中央値	60.0		57.0		
	最大値	71		70		
	<20歳	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.4686 (2標本Wilcoxon検定)
	20歳 ≤ <30歳	0	(0.0)	0	(0.0)	
	30歳 ≤ <40歳	0	(0.0)	0	(0.0)	
	40歳 ≤ <50歳	1	(8.3)	2	(15.4)	
50歳 ≤ <60歳	5	(41.7)	6	(46.2)		
60歳 ≤ <70歳	4	(33.3)	4	(30.8)		
70歳 ≤	2	(16.7)	1	(7.7)		
<65歳	10	(83.3)	11	(84.6)	p=1.0000 (Fisher)	
65歳 ≤	2	(16.7)	2	(15.4)		
身長 (cm)	症例数	12		13		p=0.3686 (2標本t検定)
	平均値	160.9		164.4		
	標準偏差	10.5		8.4		
	最小値	146		153		
	中央値	162.0		163.0		
	最大値	174		177		
体重 (kg)	症例数	12		13		p=0.6816 (2標本t検定)
	平均値	55.0		53.4		
	標準偏差	8.2		10.9		
	最小値	40		39		
	中央値	54.5		52.0		
	最大値	68		76		
罹病期間 (年)	症例数	12		13		p=0.2115 (2標本t検定)
	平均値	2.05		1.75		
	標準偏差	0.59		0.59		
	最小値	0.8		1.0		
	中央値	2.25		1.40		
	最大値	2.8		2.7		
	<1年	1	(8.3)	0	(0.0)	p=0.3081 (2標本Wilcoxon検定)
	1年 ≤ <2年	4	(33.3)	9	(69.2)	
	2年 ≤	7	(58.3)	4	(30.8)	
初発症状	球症状	0	(0.0)	3	(23.1)	p=0.2200 (Fisher)
	四肢症状	12	(100.0)	10	(76.9)	
ALS診断名	孤発性	11	(91.7)	13	(100.0)	p=0.4800 (Fisher)
	家族性	1	(8.3)	0	(0.0)	

表 2.7.6.4-5 被験者背景 (FAS, 安全性解析対象集団) (2/2)

投与群		P群		M群		検定	
症例数		12		13			
項目		症例数	(%)	症例数	(%)		
EL Escorial改訂 Airlie House診断基準		ALS確定	2	(16.7)	7	(53.8)	p=0.1302 (χ^2 検定)
		ALS可能性高し	8	(66.7)	4	(30.8)	
		ALS可能性高し検査陽性	2	(16.7)	2	(15.4)	
		ALS可能性あり	0	(0.0)	0	(0.0)	
		ALS疑い	0	(0.0)	0	(0.0)	
ALS重症度分類		1度					
		2度					
		3度	12	(100.0)	13	(100.0)	
ALS 診断根拠	上位運動 ニューロン障害	無	0	(0.0)	0	(0.0)	-
		有	12	(100.0)	13	(100.0)	
	下位運動 ニューロン障害	無	0	(0.0)	0	(0.0)	-
		有	12	(100.0)	13	(100.0)	
	針筋電図検査 急性除神経所見	無	0	(0.0)	1	(8.3)	p=1.0000 (Fisher) (検査未実施除く)
		有	12	(100.0)	11	(91.7)	
検査未実施		0		1			
リルゾール併用		無	1	(8.3)	3	(23.1)	p=0.5930 (Fisher)
		有	11	(91.7)	10	(76.9)	
合併症		無	0	(0.0)	1	(7.7)	p=1.0000 (Fisher)
		有	12	(100.0)	12	(92.3)	
前観察期 ALSFRS-R スコア	仮登録前	例数	12		13		p=0.2452 (2標本t検定)
		平均値	36.8		34.5		
		標準偏差	3.6		5.4		
		最小値	29		25		
		中央値	37.0		36.0		
		最大値	43		42		
	第1クール 投与開始前	例数	12		13		p=0.2599 (2標本t検定)
		平均値	34.6		32.5		
		標準偏差	3.3		5.5		
		最小値	28		23		
		中央値	35.0		32.0		
		最大値	41		40		
	仮登録前から 第1クール 投与開始前までの 変化量*)	-4	2	(16.7)	2	(15.4)	p=0.8421 (2標本Wilcoxon検定)
		-3	2	(16.7)	2	(15.4)	
		-2	4	(33.3)	4	(30.8)	
		-1	4	(33.3)	5	(38.5)	p=1.0000 (Fisher)
		-4, -3	4	(33.3)	4	(30.8)	
		-2, -1	8	(66.7)	9	(69.2)	
併用療法		無	3	(25.0)	0	(0.0)	p=0.0957 (Fisher)
		有	9	(75.0)	13	(100.0)	
併用薬 リルゾール除く		無	0	(0.0)	0	(0.0)	-
		有	12	(100.0)	13	(100.0)	

*)動的割付に用いた因子。

P群：プラセボ群，M群：MCI-186群。

[5351-4 表 11.2-1 より引用]

(3) 有効性

本剤の有効性を検討するため、主たる解析対象集団を FAS として解析を実施した。ただし、副次的に PPS を解析対象集団として同様の解析を行い、結果の安定性を確認した。

1) ALSFRS-R

(a) 要約統計量 (FAS)

FAS における ALSFRS-R スコアについて、群ごと、時期ごとの要約統計量、及び「第 1 クール投与開始前」との差の要約統計量を表 2.7.6.4-6 に示した。

「第 1 クール投与開始前」と「第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時 (LOCF)」の差 (平均値±S.D.) は M 群 : -5.8±8.0, P 群 : -5.4±3.4 であった。

表 2.7.6.4-6 ALSFRS-R の要約統計量 (FAS)

時期	投与群	要約統計量						第1クール投与開始前との差の要約統計量							2標本t検定
		症例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値	paired t-検定	
仮登録前	P群	12	36.8	3.6	29	37.0	43	12	2.2	1.1	1	2.0	4	p=0.0000	p=0.8424
	M群	13	34.5	5.4	25	36.0	42	13	2.1	1.1	1	2.0	4	p=0.0000	
第1クール投与開始前	P群	12	34.6	3.3	28	35.0	41								
	M群	13	32.5	5.5	23	32.0	40								
第1クール投与終了2週間後	P群	12	33.9	3.5	28	35.0	41	12	-0.7	1.0	-3	0.0	0	p=0.0388	p=0.2527
	M群	13	32.2	5.4	23	32.0	40	13	-0.3	0.5	-1	0.0	0	p=0.0395	
第2クール投与終了2週間後	P群	12	33.0	3.8	26	32.5	41	12	-1.6	1.6	-4	-1.0	0	p=0.0061	p=0.9453
	M群	13	30.9	5.7	23	30.0	40	13	-1.5	1.6	-4	-1.0	0	p=0.0049	
第3クール投与終了2週間後	P群	12	31.9	3.8	26	32.0	41	12	-2.7	2.2	-7	-2.0	0	p=0.0014	p=0.9044
	M群	13	29.9	6.5	22	29.0	40	13	-2.5	3.0	-10	-2.0	0	p=0.0099	
第4クール投与終了2週間後	P群	12	31.5	4.0	26	31.5	41	12	-3.1	2.4	-8	-2.0	0	p=0.0010	p=0.6161
	M群	13	28.5	8.2	12	29.0	40	13	-3.9	5.2	-20	-4.0	0	p=0.0192	
第5クール投与終了2週間後	P群	12	30.6	4.2	25	30.5	41	12	-4.0	2.6	-9	-3.0	0	p=0.0002	p=0.5558
	M群	11	28.0	8.7	10	28.0	40	11	-5.2	6.3	-22	-4.0	0	p=0.0211	
第6クール投与終了2週間後	P群	12	29.2	4.9	22	29.5	41	12	-5.4	3.4	-11	-5.5	0	p=0.0002	p=0.2713
	M群	9	28.8	6.6	21	27.0	40	9	-3.8	3.2	-9	-5.0	0	p=0.0070	
第6クール投与終了2週間後又は中止時*)	P群	12	29.2	4.9	22	29.5	41	12	-5.4	3.4	-11	-5.5	0	p=0.0002	p=0.8649
	M群	13	26.6	9.9	1	27.0	40	13	-5.8	8.0	-31	-5.0	0	p=0.0219	

* 第 3 クール完了被験者 (投与開始 81 日後到達被験者) を対象した LOCF.

P 群 : プラセボ群, M 群 : MCI-186 群.

[5351-4 表 11.4.1.1-1 より引用]

(b) ALSFRS-R の第 1 クール投与開始前と第 6 クール投与終了 2 週間後 (LOCF) の差 (FAS)

FAS における「第 1 クール投与開始前」と「第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時 (LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った結果を表 2.7.6.4-7 に示した。

各投与群の LSMean±S.E. は M 群 : -6.52±1.78, P 群 : -6.00±1.83 であり、投与群間差の LSMean±S.E. とその 95% 信頼区間は -0.52±2.46 (-5.62~4.58) であった。

表 2.7.6.4-7 ALSFRS-R の第 1 クール投与開始前と第 6 クール投与終了 2 週後 (LOCF) の差 (FAS)

投与群	調整済み平均値	調整済み平均値の投与群間差		
	LSMean±S.E.	LSMean±S.E. (95%信頼区間)	t値	p値
P群	-6.00 ±1.83	-0.52 ±2.46 (-5.62 , 4.58)	t=-0.21	p=0.8347
M群	-6.52 ±1.78			

P 群：プラセボ群，M 群：MCI-186 群。

被験者数：P 群 12 名，M 群 13 名。

第 3 クール完了被験者（投与開始 81 日後到達被験者）を LOCF の対象とした。

[5351-4 表 11.4.1.1-2 より引用（一部改変）]

(c) ALSFRS-R についての反復測定分散分析 (FAS)

FAS における各時期のスコアについて，投与群，時期，投与群と時期（投与群×時期）の交互作用効果を要因とし，「第 1 クール投与開始前」，「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした反復測定分散分析を実施し，群間比較を行った結果 (FAS) を表 2.7.6.4-8 に示した。

共分散行列の構造は複合対称 (Compound Symmetry) とした。投与群×時期の交互作用は認められず ($p=0.4850$)，各投与群の LSMean±S.E. は M 群：30.32±0.78，P 群：30.39±0.78 であり，投与群間差の LSMean±S.E. とその 95%信頼区間は -0.08±1.08 (-2.32～2.17) であった。

表 2.7.6.4-8 ALSFRS-R についての反復測定分散分析 (FAS)

投与群	調整済み平均値	調整済み平均値の投与群間差		
	LSMean±S.E.	LSMean±S.E. (95%信頼区間)	t値	p値
P群	30.39 ±0.78	-0.08 ±1.08 (-2.32 , 2.17)	t=-0.07	p=0.9449
M群	30.32 ±0.78			

P 群：プラセボ群，M 群：MCI-186 群。

[5351-4 表 11.4.1.1-3 より引用（一部改変）]

FAS における第 6 クール投与終了 2 週後の各投与群の LSMean±S.E. は，M 群：28.87±1.00，P 群：27.88±0.94 であり，投与群間差の LSMean±S.E. とその 95%信頼区間は，0.99±1.36 (-1.74～3.73) であった。

2) 死亡又は一定の病勢進展までの期間

FAS における「死亡，独立歩行不能，上肢機能の廃絶，気管切開，レスピレータ装着，経管栄養補給」について，群ごとの発現件数 (FAS) を表 2.7.6.4-9 に示した。

発現件数はM群7件、P群4件で、その中で「死亡」、「独立歩行不能」、「経管栄養補給」がM群に多かった。死亡はM群1件、P群0件であった。また、最も多かったイベントは「独立歩行不能」で、M群4件、P群2件であった。

表 2.7.6.4-9 死亡又は一定の病勢進展についてのイベント数 (FAS)

イベント名	P群	M群	合計
死亡	0	1	1
独立歩行不能	2	4	6
上肢機能の廃絶	2	1	3
気管切開	0	0	0
レスピレータ装着	0	0	0
経管栄養補給	0	1	1

P群：プラセボ群，M群：MCI-186群。

被験者数：P群 12名，M群 13名。

[5351-4 表 11.4.12-1 より引用]

3) %FVC

FASにおける「第1クール投与開始前」と「第6クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った結果、各投与群のLSMean±S.E.はM群(12名):-18.75±4.58%、P群(12名):-15.69±4.58%であり、投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は-3.06±6.28% (-16.12～10.00%)であった。

4) Modified Norris Scale スコア

Modified Norris Scale スコアは、Limb Norris Scale, Norris Bulbar Scale 及び Modified Norris Scale (合計) で検討した。それぞれについて、「第1クール投与開始前」と「第6クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った。

(a) Limb Norris Scale

FASにおける各投与群のLSMean±S.E.はM群(12名):-10.13±2.41、P群(12名):-13.63±2.41であり、投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は3.50±3.31 (-3.38～10.38)であった。

(b) Norris Bulbar Scale

FASにおける各投与群のLSMean±S.E.はM群(12名):-8.05±2.28、P群(12名):-4.14±2.28であり、投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は-3.92±3.13 (-10.42～2.59)であった。

(c) Modified Norris Scale (合計)

FASにおける各投与群のLSMean±S.E.はM群(12名): -18.18 ± 3.80 , P群(12名): -17.76 ± 3.80 であり, 投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は -0.42 ± 5.22 ($-11.27\sim 10.44$)であった.

5) ALSAQ40 スコア

FASにおける「第1クール投与開始前」と「第6クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」の差について, 「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し, 群間比較を行った結果, 各投与群のLSMean±S.E.はM群(11名): 20.91 ± 5.71 , P群(12名): 26.33 ± 5.34 であり, 投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は -5.42 ± 7.49 ($-21.05\sim 10.20$)であった.

6) 握力

FASにおける「第1クール投与開始前」と「第6クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」の差について, 「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し, 群間比較を行った結果, 各投与群のLSMean±S.E.はM群(13名): -3.06 ± 1.28 kg, P群(12名): -3.72 ± 1.31 kgであり, 投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は 0.66 ± 1.77 kg ($-3.00\sim 4.33$ kg)であった.

7) ピンチ力

FASにおける「第1クール投与開始前」と「第6クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」の差について, 「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し, 群間比較を行った結果, 各投与群のLSMean±S.E.はM群(13名): -0.50 ± 0.24 kg, P群(12名): -0.27 ± 0.25 kgであり, 投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は -0.23 ± 0.33 kg ($-0.91\sim 0.45$ kg)であった.

8) ALS 重症度分類

FASにおけるALS重症度分類について, 群ごとに「第1クール投与開始前」から「第6クール投与終了2週間後又は中止時」への推移のシフトテーブル(FAS)を表 2.7.6.4-10 に示した.

「第6クール投与終了2週間後又は中止時」で重症度3度のままであった被験者はM群: 6/13名(1名欠測), P群: 9/12名であった.

表 2.7.6.4-10 ALS 重症度分類の推移 (FAS)

投与群	第1クール 投与開始前	第6クール投与終了2週間又は中止時						
		1	2	3	4	5	欠測	合計
P群	3	0	0	9	3	0	0	12
M群	3	0	0	6	5	1	1	13

P群：プラセボ群，M群：MCI-186群。
[5351-4 表 11.4.13.7-1 より引用]

(4) 安全性

1) 有害事象及び副作用

ICH MedDRA/J の SOC 別 PT 別の有害事象を表 2.7.6.4-11 に示した。

M群における有害事象発現件数はSOCが「胃腸障害」8件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」8件、「皮膚および皮下組織障害」7件、「全身障害および投与局所様態」6件の順に多かった。また、M群、P群のうち、いずれかの投与群で3件以上見られた有害事象は、M群では件数の多い順に、歩行障害がM群30.8% (4/13名) 4件、P群8.3% (1/12名) 1件、そう痒症がM群15.4% (2/13名) 4件、P群8.3% (1/12名) 1件、下痢がM群23.1% (3/13名) 3件、P群8.3% (1/12名) 1件、上気道の炎症がM群23.1% (3/13名) 3件、P群8.3% (1/12名) 1件、頭痛がM群23.1% (3/13名) 3件、P群16.7% (2/12名) 4件、口内炎がP群25.0% (3/12名) 3件、排便障害がP群25.0% (3/12名) 3件であった。

本試験では臨床検査値異常変動のうち、臨床的意義を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断したものについては有害事象として取り上げた。

表 2.7.6.4-11 器官別大分類別基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（1/2）

投与群	P群		M群	
症例数	n=12		n=13	
MedDRA ver.11.1	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
計	12 (100)	49	12 (92.3)	44
胃腸障害	8 (66.7)	11	5 (38.5)	8
胃不快感	1 (8.3)	1		
下痢	1 (8.3)	1	3 (23.1)	3
口内炎	3 (25.0)	3		
歯痛	1 (8.3)	1		
歯肉炎			1 (7.7)	1
排便障害	3 (25.0)	3		
便秘			2 (15.4)	2
嘔吐	1 (8.3)	1		
嚥下障害			2 (15.4)	2
肛門周囲痛	1 (8.3)	1		
感染症および寄生虫症	4 (33.3)	5	3 (23.1)	5
ダニ皮膚炎			1 (7.7)	1
咽頭炎	1 (8.3)	1		
口腔ヘルペス			1 (7.7)	1
足部白癬			1 (7.7)	1
鼻咽頭炎	2 (16.7)	2	2 (15.4)	2
副鼻腔炎	1 (8.3)	1		
膀胱炎	1 (8.3)	1		
眼障害	1 (8.3)	1		
眼の異常感	1 (8.3)	1		
筋骨格系および結合組織障害	5 (41.7)	7	2 (15.4)	2
筋骨格障害	2 (16.7)	2	1 (7.7)	1
筋骨格痛	1 (8.3)	1		
筋肉痛	2 (16.7)	2		
筋力低下			1 (7.7)	1
四肢痛	1 (8.3)	1		
背部痛	1 (8.3)	1		
血管障害	1 (8.3)	1		
骨盤静脈血栓症	1 (8.3)	1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33.3)	4	6 (46.2)	8
咳嗽	1 (8.3)	1		
呼吸困難			1 (7.7)	1
呼吸障害			1 (7.7)	1
呼吸不全			1 (7.7)	1
誤嚥			1 (7.7)	1
口腔咽頭痛	1 (8.3)	1		
湿性咳嗽	1 (8.3)	1		
上気道の炎症	1 (8.3)	1	3 (23.1)	3
痰貯留			1 (7.7)	1
耳および迷路障害			1 (7.7)	1
頭位性回転性めまい			1 (7.7)	1

表 2.7.6.4-11 器官別大分類別基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（2/2）

投与群	P群		M群	
症例数	n=12		n=13	
MedDRA ver.11.1	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
計	12 (100)	49	12 (92.3)	44
傷害、中毒および処置合併症	3 (25.0)	4	1 (7.7)	1
関節捻挫	2 (16.7)	2		
挫傷	1 (8.3)	1	1 (7.7)	1
足関節部骨折	1 (8.3)	1		
神経系障害	3 (25.0)	6	3 (23.1)	3
ヘルペス後神経痛	1 (8.3)	1		
緊張性頭痛	1 (8.3)	1		
頭痛	2 (16.7)	4	3 (23.1)	3
精神障害	2 (16.7)	2	1 (7.7)	2
うつ病			1 (7.7)	1
不安障害	1 (8.3)	1		
不眠症	1 (8.3)	1	1 (7.7)	1
全身障害および投与局所様態	3 (25.0)	3	6 (46.2)	6
口渇	1 (8.3)	1		
治癒不良			1 (7.7)	1
歩行障害	1 (8.3)	1	4 (30.8)	4
歩行不能	1 (8.3)	1		
冷感			1 (7.7)	1
皮膚および皮下組織障害	3 (25.0)	4	4 (30.8)	7
そう痒症	1 (8.3)	1	2 (15.4)	4
紅斑			1 (7.7)	1
脂漏性皮膚炎	1 (8.3)	1		
接触性皮膚炎	1 (8.3)	1		
発疹			2 (15.4)	2
皮下出血	1 (8.3)	1		
臨床検査	1 (8.3)	1	1 (7.7)	1
尿中ブドウ糖陽性			1 (7.7)	1
尿中血陽性	1 (8.3)	1		

P群：プラセボ群，M群：MCI-186群。
 [5351-4 表 12.2.2-1 より引用]

SOC 別 PT 別の副作用を表 2.7.6.4-12 に示した。

副作用はM群で筋力低下，冷感，発疹がそれぞれ1件，P群で皮下出血が1件であった。

表 2.7.6.4-12 器官別大分類別基本語別副作用（安全性解析対象集団）

投与群	P群			M群		
症例数	n=12			n=13		
MedDRA ver.11.1	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
計	1	(8.3)	1	3	(23.1)	3
筋骨格系および結合組織障害				1	(7.7)	1
筋力低下				1	(7.7)	1
全身障害および投与局所様態				1	(7.7)	1
冷感				1	(7.7)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(8.3)	1	1	(7.7)	1
発疹				1	(7.7)	1
皮下出血	1	(8.3)	1			

P群：プラセボ群，M群：MCI-186群。
 [5351-4 表 12.22-2より引用]

2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象を含めたSOC別PT別の重篤な有害事象を表 2.7.6.4-13 に示した。

死亡に至った有害事象は，M群で呼吸不全1名〔症例報告書記載名：「ALSの悪化（呼吸不全）」〕が認められた。治験責任医師又は治験分担医師は，対象疾患の悪化によるもので治験薬との因果関係は「関連なし」と判定した。

重篤な有害事象はM群23.1%（3/13名）6件，P群16.7%（2/12名）2件が認められた。そのうち，嚥下障害はM群15.4%（2/13名）2件に認められ，他の事象は1件ずつであった。

原疾患由来の重篤な有害事象は症例報告書記載名に「ALSの悪化」を含むものとし，該当する事象はM群66.7%（2/3名）5件，P群50.0%（1/2名）1件であった。それ以外の事象は，M群では呼吸困難1件，P群では骨盤静脈血栓症1件が認められた。

重篤な副作用はM群，P群とも認められなかった。

死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）を 2.7.6.4.4 に叙述した。

表 2.7.6.4-13 器官別大分類別基本語別重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	P群		M群			
症例数	n=12		n=13			
MedDRA ver.11.1	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
計	2	(16.7)	2	3	(23.1)	6
胃腸障害				2	(15.4)	2
嘔下障害				2	(15.4)	2
筋骨格系および結合組織障害	1	(8.3)	1	1	(7.7)	1
筋骨格障害	1	(8.3)	1	1	(7.7)	1
血管障害	1	(8.3)	1			
骨盤静脈血栓症	1	(8.3)	1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害				2	(15.4)	2
呼吸困難				1	(7.7)	1
呼吸不全				1	(7.7)	1
全身障害および投与局所様態				1	(7.7)	1
歩行障害				1	(7.7)	1

P群：プラセボ群，M群：MCI-186群。

[5351-4 表 12.3.1.2-1 より引用]

3) その他の重要な有害事象

本試験での重要な有害事象は、処置（治験薬投与中止・休薬を含む）を必要とした有害事象と、本剤が製造販売承認取得後の安全性情報より肝臓及び腎臓への影響に注意喚起していることから、肝機能障害及び腎機能障害に関係する有害事象とした。

(a) 処置を必要とした有害事象

処置がなされた有害事象はM群 31/44件（70.5%）、P群 34/49件（69.4%）であった。

(b) 中止に至った有害事象及び治験薬を休薬した有害事象

治験薬の投与が中止に至ったSOC別PT別の有害事象を表 2.7.6.4-14 に示した。

治験薬を休薬した有害事象はなかった。

なお、中止基準として「クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下となった場合」を設定していたが、該当する中止はなかった。

表 2.7.6.4-14 器官別大分類別基本語別中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	P群		M群			
症例数	n=12		n=13			
MedDRA ver.11.1	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
計	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害				1	(7.7)	1
呼吸不全				1	(7.7)	1

P群：プラセボ群，M群：MCI-186群。

[5351-4 表 12.3.1.3-1 より引用]

(c) 肝機能障害及び腎機能障害に関連する有害事象

肝機能障害及び腎機能障害に関連する有害事象については、SOC が「肝胆道系障害」、「腎および尿路障害」及び「臨床検査」に分類される SOC 別 PT 別の有害事象を該当事象として表 2.7.6.4-15 に示した。なお、SOC が「臨床検査」に分類される有害事象については、報告された有害事象から事後的に医学専門家が肝機能障害又は腎機能障害に該当すると判断した事象を抽出した。

SOC が「肝胆道系障害」及び「腎および尿路障害」に分類される有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-15 器官別大分類別基本語別肝機能障害、腎機能障害及び臨床検査に関する有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	P群		M群	
症例数	n=12		n=13	
MedDRA ver.11.1	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数
臨床検査 [※]	1 (8.3)	1	1 (7.7)	1
尿中ブドウ糖陽性			1 (7.7)	1
尿中血陽性	1 (8.3)	1		

P 群：プラセボ群，M 群：MCI-186 群。

※：報告された有害事象から事後的に医学専門家が肝機能障害又は腎機能障害に該当すると判断した有害事象のみを抽出した。なお、臨床検査の合計は、SOC：「臨床検査」の全有害事象の総数とした。

[5351-4 表 12.3.13-2 より引用（一部改変）]

4) 臨床検査

M 群，P 群のうち、いずれかの投与群で異常変動が 2 名以上の被験者で認められた臨床検査項目は、白血球数が M 群 23.1% (3/13 名)，P 群 8.3% (1/12 名) であった。

5) バイタルサイン及び身体所見

感覚検査について、異常発現率は、しびれ感では M 群で第 1 クール投与開始前 0.0% (0/13 名) に対し、第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時 18.2% (2/11 名)，P 群で第 1 クール投与開始前 33.3% (4/12 名) に対し、第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時 25.0% (3/12 名) であった。ふらつきでは M 群で第 1 クール投与開始前 20.0% (2/10 名) に対し、第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時 22.2% (2/9 名)，P 群で第 1 クール投与開始前 44.4% (4/9 名) に対し、第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時 12.5% (1/8 名) を示した。

異常変動発現率は、ふらつきでは M 群 10.0% (1/10 名)，P 群 0.0% (0/9 名) を示した。しびれ感、振動覚で異常変動を認めた被験者はいなかった。

(MedDRA/J ver.11.1)

2.7.6.4.3 結論

(1) 有効性

ALSFRS-R スコアの「第 1 クール投与開始前」と「第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時 (LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った結果 (FAS), LSMean±S.E.は M 群 : -6.52±1.78, P 群 : -6.00±1.83, 投与群間差の LSMean±S.E.とその 95%信頼区間は-0.52±2.46 (-5.62~4.58) であった。

また、各時期のスコアについて投与群、時期、投与群×時期の交互作用効果を要因とし、動的割付因子を共変量とした反復測定分散分析を実施し、群間比較を行った結果, LSMean±S.E.は M 群 : 30.32±0.78, P 群 : 30.39±0.78, 投与群間差の LSMean±S.E.とその 95%信頼区間は -0.08±1.08 (-2.32~2.17) であった。

ALSFRS-R スコアの他の解析結果及び他の有効性の評価項目についても、M 群と P 群に差は認められなかった。

(2) 安全性

本剤の安全性において特に問題となるものはないと考えた。

(3) 全般的結論

本試験では、ALS 重症度分類における重症度 3 度の患者を対象にしたが、P 群との比較において、本剤の有効性は確認できなかった。安全性の面からは特に問題となるものはないと考えた。

2.7.6.4.4 死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

(MedDRA/J ver.11.1)

(1) 症例番号 0404 (M群) : 呼吸困難

症例番号	0404	性別	女	観察期間 ^{※2}	投与開始1日目～117日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	NGS05	年齢	6歳	最終投与日	投与開始117日後		骨粗鬆症 胃炎	あり あり
薬剤番号	37番	身長	155 cm	投与率	100%			
投与群 ^{※1}	M群	体重	45 kg					
併用薬 ^{※3}	ムコスタ (投与開始85日前～調査対象期間以降), スチックゼノールA (投与開始13～55日後), エトドラク (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), アレンドロン酸ナトリウム水和物 (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ボルタレン (投与開始8～12日後), ロキソニン (投与開始57～86日後), ペナパスタ (投与開始59～83日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置 ^{※7}	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準 ^{※4}	発現時期 ^{※5}	転帰	持続期間 ^{※6}						
呼吸困難 呼吸困難感 呼吸器、胸郭および縦隔障害	中等度 重篤(3)	投与開始31日後 (1)31日目 (2)4日目 (3)-6日目	未回復	投与開始117日後 87日間	ALSに伴うもので回復は見込めない	投与継続	あり 呼吸訓練, バイパップ	関連なし	対象疾患, その他	原疾患に加えて, 病気や今後への不安による.

※1: M群: MCI-186群, P群: プラセボ群

※2: 第1クール投与開始日～第6クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第6クールの最終投与日又は中止日)

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1～5に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※5: 1.第1クール投与開始日からの経過日数 (第1クール投与開始日を1日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を1日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を1日目とした場合)

※6: 発現日からの持続期間 (発現日を1日目とした場合)

※7: 第6クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※7の処置に該当する併用薬^{※3}>

併用薬なし

<経過>

投与開始 85 日前	仮登録前 ALSFRS-R スコア (10. 呼吸 (1) 呼吸困難 4 点 (2) 起座呼吸 4 点 (3) 呼吸不全 4 点). %FVC ; 88.4%.
投与開始 1 日前	本登録前 ALSFRS-R スコア (10. 呼吸 (1) 呼吸困難 4 点 (2) 起座呼吸 4 点 (3) 呼吸不全 4 点). %FVC ; 76.3%.
投与開始 1 日目	本登録となり治験薬第 1 クール投与開始. SaO ₂ (基準範囲 95.0~99.0%); 94.2%, PaCO ₂ (基準範囲 32.0~45.0 mmHg); 51.1 mmHg, PaO ₂ (基準範囲 83.0~108.0 mmHg); 83.1 mmHg.
投与開始 28 日後	第 1 クール投与終了 2 週間後. ALSFRS-R スコア (10. 呼吸 (1) 呼吸困難 3 点 (2) 起座呼吸 4 点 (3) 呼吸不全 4 点). 第 2 クール投与開始. %FVC ; 73.9%.
投与開始 34 日後	SaO ₂ ; 96.3%, PaCO ₂ ; 52.2 mmHg, PaO ₂ ; 91.4 mmHg.
投与開始 37 日後	第 2 クール投与終了し帰宅. SaO ₂ ; 95.2%, PaCO ₂ ; 52.2 mmHg, PaO ₂ ; 84.9 mmHg.
投与開始 38 日後	投与開始 37 日後 22 時 35 分頃より横になっていたところ, 呼吸困難感あり. 舌が中に吸い込まれる感じがあり. 息苦しさが 20~30 分位続いたため来院され, 投与開始 38 日後 1 時 41 分入院となった. SaO ₂ ;96.4%, PaCO ₂ ; 48.5 mmHg, PaO ₂ ; 92.9 mmHg.
投与開始 41 日後	BiPAP 装着訓練を開始.
治験責任医師コメント: 原疾患に加えて, 病後や今後への不安から発現したと考えられる. 治験薬との因果関係はないと判断する.	

%FVC (% forced vital capacity) : 努力性肺活量

SaO₂ (Arterial oxygen saturation) : 動脈血酸素飽和度

PaCO₂ (Arterial carbon dioxide tension) : 動脈血二酸化炭素分圧

PaO₂ (Arterial oxygen tension) : 動脈血酸素分圧

BiPAP (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

(2) 症例番号 0502 (M 群) : 嚥下障害, 呼吸不全, 歩行障害, 筋骨格障害

症例番号	0502	性別	男	観察期間 ^{※2}	投与開始 1 日目～ 161 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	HSA02	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 153 日後		胃潰瘍	あり
薬剤番号	53 番	身長	172 cm				投与率	100%
投与群 ^{※1}	M 群	体重	57 kg				便秘	あり
							背部痛	あり
						不眠症	あり	
						緑内障	あり	
						アレルギー性鼻炎	あり	
併用薬 ^{※3}	リンデロン (投与開始 81～90 日後), アモバン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ガスモチン (調査対象期間開始前～投与開始 101 日後), ガスモチン (投与開始 102 日後～調査対象期間以降), ガスターD (調査対象期間開始前～投与開始 58 日後), ガモファーD (投与開始 59～101 日後), ガモファー (投与開始 102 日後～調査対象期間以降), ミケラン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), フルナーゼ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ハチアズレ (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), 酸化マグネシウム (調査対象期間開始前～投与開始 34 日後), マグミット (投与開始 34～95 日後), アローゼン (投与開始 108～109 日後), センノサイド (投与開始 110 日後～調査対象期間以降), メリスロン (投与開始 54～74 日後), ナウゼリン (経口) (投与開始 54～55 日後), ナウゼリン (外用) (投与開始 54～55 日後), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 2 日前), アラセナーA (投与開始 80～84 日後), アレジオン (投与開始 77 日後～調査対象期間以降), クラリチンレディタブ (投与開始 59～72 日後), アーテン (投与開始 91 日後～調査対象期間以降), デパス (投与開始 91 日後～調査対象期間以降), ヴィーン D (投与開始 92～94 日後), ユナシン S (投与開始 92～94 日後), アドフィード (調査対象期間開始前～投与開始 32 日後), モーラステープ (投与開始 33 日後～調査対象期間以降), MS 温シップ (投与開始 95～98 日後), モイオパミン 300 (投与開始 98 日後), キシロカイン (注射) (投与開始 76 日後), セルシン (投与開始 76 日後), セファピコール (投与開始 76～77 日後), ソルデム 3A (投与開始 76～77 日後), 硫酸アトロピン (投与開始 76 日後), アタラックスP (投与開始 76 日後), ボルタレンサボ (投与開始 76～77 日後), バナン (投与開始 77～81 日後), バナン: ドライシロップ (投与開始 112～116 日後), ソルデム 3A (投与開始 111～112 日後), ロセフィン (投与開始 56～157 日後), アンメルツヨココ (調査対象期間開始前～投与開始 74 日前), ムコフィリン (投与開始 56～157 日後), キシロカイン (外用) (投与開始 109 日後), ビーフリード (投与開始 111～112 日後), キシロカイン (外用) (投与開始 152 日後), ボルタレンサボ (投与開始 92 日後), グリセリン (投与開始 143～144 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療	治療薬以外の処置 ^{※7}	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名	重篤性判断基準 ^{※4}	発現時期 ^{※5}		持続期間 ^{※6}						
SOC										
嚥下障害	高度	投与開始 76 日後	未回復	投与開始 164 日後	呼吸停止により死亡したため	投与継続	あり	胃瘻造設	関連なし	対象疾患
ALS の悪化(嚥下障害)	重篤 (5)	(1)76 日目 (2)18 日目 (3)9 日目		89 日間						
胃腸障害										

呼吸不全 ALS の悪化(呼吸不全) 呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度 重篤 (1)	投与開始 112 日後 (1)112 日目 (2)26 日目 (3)17 日目	死亡	投与開始 164 日後 53 日間		投与中止	あり	心マツサージ、ソルデム3A、ユナシンS、フラビタン眼軟膏、クーリング、併用薬中止、ダイアップ坐薬、コンドロン点眼薬、ボルトレンサボ、リボトリール細粒、カタボンHi、保温酸素吸入、終日のBiPAP装着	関連なし	対象疾患	
歩行障害 ALS の悪化(独立歩行不能) 全身障害および投与局所様態	高度 重篤 (4)	投与開始 112 日後 (1)112 日目 (2)26 日目 (3)17 日目	未回復	投与開始 164 日後 53 日間	呼吸停止により死亡したため	投与継続	なし		関連なし	対象疾患	
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能廃絶) 筋骨格系および結合組織障害	高度 重篤 (4)	投与開始 112 日後 (1)112 日目 (2)26 日目 (3)17 日目	未回復	投与開始 164 日後 53 日間	呼吸停止により死亡したため	投与継続	なし		関連なし	対象疾患	

※1：M群：MCI-186群，P群：プラセボ群

※2：第1クール投与開始日～第6クール投与終了2週間/中止時のALSFRS-R評価日（欠測又は許容範囲外の場合，第6クールの最終投与日又は中止日）

※3：処置時の皮膚の消毒薬，胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※5：1.第1クール投与開始日からの経過日数（第1クール投与開始日を1日目とした場合），2.発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合），3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）

※6：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）

※7：第6クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合，詳細は空欄

<上表※7の処置に該当する併用薬※3>

併用薬なし

<経過>

投与開始月	のどにたまる（飲食物）症状がある。気管内への食物の流入はない。																																																						
投与開始 32 日後	血ガス上，PCO ₂ 上昇あり，夜間のみ NIPPV 装着。																																																						
投与開始 59～68 日後	第 3 クール投与。																																																						
投与開始 2 ヶ月後	食べていて飲み込みにくい。食べていて息が上がる。むせはない。食事内容：7分粥→一口大→あら刻み→刻み・補助栄養飲料。常時，咽頭部の違和感の訴えがある。唾液の喀出の増加が見られた。																																																						
投与開始 75 日後	血ガス上変化はないが，労作時呼吸困難感はある。																																																						
投与開始 76 日後	咽頭部の違和感，唾液の喀出困難あり，ALS の悪化による嚥下障害にて胃瘻造設する。胃瘻造設後，経口摂取は 1 日 1 回楽しみ程度とした。																																																						
投与開始 3 ヶ月後	上下肢機能筋力低下，起立や着衣・身の回りの動作は，全介助となった。投与開始 112 日後 ALSFRS-R 書字：0，摂食障害：0，着衣：0，歩行：1																																																						
投与開始 160 日後	痰の増加・呼吸困難感訴えあり，チアノーゼ出現。SPO ₂ 40 台低下し，呼吸停止する。心臓マッサージ・用手換気・吸引等にて呼吸状態改善する。意識障害は継続する。上肢機能，歩行状態等も既に投与開始 112 日後時点で重篤な状態であると判断した。																																																						
投与開始 164 日後	再度，呼吸停止し死亡する。																																																						
	血ガス																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査項目</th> <th rowspan="2">単位</th> <th colspan="2">基準範囲</th> <th colspan="4">検査値</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>投与開始 124 日後</th> <th>投与開始 147 日後</th> <th>投与開始 153 日後</th> <th>投与開始 161 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH</td> <td></td> <td>7.35</td> <td>7.45</td> <td>7.431</td> <td>7.437</td> <td>7.436</td> <td>7.404</td> </tr> <tr> <td>PCO₂</td> <td>mmHg</td> <td>35.0</td> <td>45.0</td> <td>47.0</td> <td>46.1</td> <td>47.7</td> <td>49.4</td> </tr> <tr> <td>PO₂</td> <td>mmHg</td> <td>80</td> <td>90</td> <td>99.9</td> <td>108.0</td> <td>98.8</td> <td>120.0</td> </tr> <tr> <td>HCO₃</td> <td>mmol/L</td> <td>22.0</td> <td>26.0</td> <td>30.7</td> <td>30.6</td> <td>31.6</td> <td>30.3</td> </tr> <tr> <td>BE</td> <td>mmol/L</td> <td></td> <td></td> <td>6.1</td> <td>6.0</td> <td>6.8</td> <td>5.1</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準範囲		検査値				下限	上限	投与開始 124 日後	投与開始 147 日後	投与開始 153 日後	投与開始 161 日後	pH		7.35	7.45	7.431	7.437	7.436	7.404	PCO ₂	mmHg	35.0	45.0	47.0	46.1	47.7	49.4	PO ₂	mmHg	80	90	99.9	108.0	98.8	120.0	HCO ₃	mmol/L	22.0	26.0	30.7	30.6	31.6	30.3	BE	mmol/L			6.1	6.0	6.8	5.1
検査項目	単位			基準範囲		検査値																																																	
		下限	上限	投与開始 124 日後	投与開始 147 日後	投与開始 153 日後	投与開始 161 日後																																																
pH		7.35	7.45	7.431	7.437	7.436	7.404																																																
PCO ₂	mmHg	35.0	45.0	47.0	46.1	47.7	49.4																																																
PO ₂	mmHg	80	90	99.9	108.0	98.8	120.0																																																
HCO ₃	mmol/L	22.0	26.0	30.7	30.6	31.6	30.3																																																
BE	mmol/L			6.1	6.0	6.8	5.1																																																
<p>治験責任医師コメント：</p> <p>ALS の悪化（嚥下障害）※8：治験薬 3 クール目の投与前から，嚥下機能低下とした筋萎縮性側索硬化症の症状の悪化が見られており，治験薬投与期間中もその進行の程度と進度に変化は見られてなかったため，治験薬との関連がない。原疾患の進行による有害事象と判断した。</p>																																																							

ALS の悪化（呼吸不全）※⁸：治験薬投与終了後に生じた事象であり，原疾患の進行による呼吸不全により生じたと判断した。

ALS の悪化（独立歩行不能，上肢機能廃絶）※⁸：ALS の他の症状の進行と一致した悪化であり，原疾患の進行によると判断した。

※⁸：複数の重篤な有害事象が発現した被験者については，有害事象名特定のため，本稿作成時に追記した。

BiPAP（Bilevel positive airway pressure）：人工呼吸器（非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法）

PCO₂（Partial pressure of carbon dioxide）：二酸化炭素分圧

NIPPV（Non-invasive positive pressure ventilation）：非侵襲的陽圧換気

SPO₂（Oxygen saturation by pulse oximeter）：経皮的動脈血酸素飽和度

PO₂（Partial pressure of oxygen）：酸素分圧

HCO₃⁻（Bicarbonate ion）：重炭酸イオン

BE（Base excess）：過剰塩基

(3) 症例番号 0503 (M群) : 嚥下障害

症例番号	0503	性別	女	観察期間 ^{※2}	投与開始 1 日目～ 166 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	HSA03	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 150 日後		便秘	あり
薬剤番号	51 番	身長	154 cm					
投与群 ^{※1}	M 群	体重	48 kg	投与率	100%			
併用薬 ^{※3}	マグミット (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), プルゼニド (調査対象期間開始前～投与開始 81 日後), SP (投与開始 34～25 日前), インフルエンザ HA ワクチン (投与開始 30 日前), モイオパミン 300 (投与開始 43 日後), ビーフリード (投与開始 52～53 日後), ヴィーン D (投与開始 52 日後), アスパラ K (投与開始 52 日後), ソルデム 3A (投与開始 51～72 日後), ユナシン S (投与開始 51～52 日後), ムコフィリン (投与開始 51～56 日後), PL (投与開始 87～92 日後), クラビット (投与開始 87～92 日後), ソルデム 3A (投与開始 95 日後), ビーフリード (投与開始 95～97 日後), ヴィーン D (投与開始 95～97 日後), 10%塩化ナトリウム (投与開始 96 日後), セファピコール (投与開始 95 日後), セルシン (投与開始 95 日後), ボルタレンサボ (投与開始 95～96 日後), ロキフラン (投与開始 97 日後), セルテプノン (投与開始 97 日後), ラックビー (投与開始 107～126 日後), タンナルビン (投与開始 123～126 日後), キシロカイン (投与開始 95 日後), モイオパミン 300 (投与開始 106 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置 ^{※7}	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準 ^{※4}	発現時期 ^{※5}		持続期間 ^{※6}						
嚥下障害 ALS の悪化(嚥下障害) 胃腸障害	高度 重篤 (4)	投与開始 51 日後 (1)51 日目 (2)23 日目 (3)14 日目	未回復	投与開始 166 日後 116 日間	ALS に起因する事象であり回復は見込まれないため	投与継続	あり 経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG)	関連なし	対象疾患	

※1: M 群: MCI-186 群, P 群: プラセボ群

※2: 第 1 クール投与開始日～第 6 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 6 クールの最終投与日又は中止日)

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※5: 1.第 1 クール投与開始日からの経過日数 (第 1 クール投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※6: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※7: 第 6 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※7の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ビーフリード	注射	投与開始 52 日後	～	投与開始 53 日後	有害事象	嚥下障害に伴う絶食補液
ヴィーン D	注射	投与開始 52 日後	～	投与開始 52 日後	有害事象	嚥下障害に伴う絶食補液
アスパラ K	注射	投与開始 52 日後	～	投与開始 52 日後	有害事象	嚥下障害に伴う絶食補液
ソルデム 3A	注射	投与開始 51 日後	～	投与開始 72 日後	有害事象	嚥下障害に伴う絶食補液
ムコフィリン	外用	投与開始 51 日後	～	投与開始 56 日後	有害事象	嚥下障害による去痰

<経過>

投与開始 51 日後	昼食時むせ込み有り，一時的に SpO ₂ の低下があった．予防的に食事を 2 日間中止し，補液・抗生剤静脈注射する．炎症所見なく，食事再開．
投与開始 57～66 日後	第 3 クール投与．
投与開始 2 ヶ月後	食事時むせ込み有り，一時的に SpO ₂ の低下があった．予防的に食事中止し，補液静脈注射する．炎症所見なく，食事再開．その後は一時的な SpO ₂ の低下は無いが，むせ込みはあった．その都度，排痰・吸引施行．食事形態の変更等で対応していた．
投与開始 85～94 日後	第 4 クール投与．
投与開始 95 日後	食事時のむせ込みの増加による誤嚥のリスク，嚥下障害と判断し胃瘻造設した．
治験責任医師コメント： 治験薬第 3 クール目の投与前から，嚥下機能低下とした筋萎縮性側索硬化症の症状の悪化が見られており，治験薬投与期間中もその進行の程度と進度に変化が見られていなかったため，治験薬との関連はない．原疾患の進行による有害事象と判断した．	

PEG (Percutaneous endoscopic gastrostomy) : 経皮内視鏡的胃瘻造設術

SpO₂ (Oxygen saturation by pulse oximeter) : 経皮的動脈血酸素飽和度

(4) 症例番号 0202 (P 群) : 筋骨格障害

症例番号	0202	性別	男	観察期間 ^{※2}	投与開始 1 日目～ 170 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	SZU02	年齢	4 歳	最終投与日	投与開始 151 日後		2 型糖尿病 不眠症 糖尿病性腎症 糖尿病性ニューロパチー	あり あり なし あり
薬剤番号	13 番	身長	171 cm					
投与群 ^{※1}	P 群	体重	68 kg	投与率	100%			
併用薬 ^{※3}	メコバラミン (調査対象期間開始前～投与開始 72 日後), アモバン (調査対象期間開始前～投与開始 27 日後), マイスリー (投与開始 28 日後～調査対象期間以降), ノボラピッド (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), モーラステープ (投与開始 37～42 日後), イソジンガール (投与開始 146～160 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT)	重症度	発現日	転帰	転帰日	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置 ^{※7}	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
症例報告書記載名 SOC	重篤性判断基準 ^{※4}	発現時期 ^{※5}	転帰	転帰日 持続期間 ^{※6}	追跡未実施理由	治療薬の処置	治療薬以外の処置 ^{※7}	治療薬との因果関係	因果関係判定理由	判定理由の詳細
筋骨格障害 ALS の悪化(上肢機能不全) 筋骨格系および結合組織障害	中等度 重篤(4)	投与開始 170 日後 (1)170 日目 (2)30 日目 (3)20 日目	未回復	投与開始 186 日後 17 日間	進行性であり、回復の見込みがない	投与継続 なし	なし	関連なし	対象疾患	

※1: M 群: MCI-186 群, P 群: プラセボ群

※2: 第 1 クール投与開始日～第 6 クール投与終了 2 週間/中止時の ALSFRS-R 評価日 (欠測又は許容範囲外の場合, 第 6 クールの最終投与日又は中止日)

※3: 処置時の皮膚の消毒薬, 胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4: 1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※5: 1.第 1 クール投与開始日からの経過日数 (第 1 クール投与開始日を 1 日目とした場合), 2.発現クール投与開始日からの経過日数 (発現クール投与開始日を 1 日目とした場合), 3.発現クール投与終了日からの経過日数 (発現クール投与終了日を 1 日目とした場合)

※6: 発現日からの持続期間 (発現日を 1 日目とした場合)

※7: 第 6 クール投与終了 2 週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合, 詳細は空欄

<上表※7 の処置に該当する併用薬^{※3}>

併用薬なし

<経過>

投与開始 92 日前	筋萎縮性側索硬化症（重症度分類：3 度）を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較試験による探索的試験への参加同意を取得し、仮登録となる。 ALSFRS-R スコア（4. 書字 3 点, 5. 摂食動作 2 点, 6. 着衣・身の回りの動作 1 点）
投与開始 1 日前	本登録となる。ALSFRS-R スコア（4. 書字 2 点, 5. 摂食動作 1 点, 6. 着衣・身の回りの動作 1 点）
投与開始 1 日目	治験薬第 1 クール投与開始。
投与開始 28 日後	第 1 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R スコア（4. 書字 0 点, 5. 摂食動作 1 点, 6. 着衣・身の回りの動作 1 点）
投与開始 84 日後	第 3 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R スコア（4. 書字 0 点, 5. 摂食動作 1 点, 6. 着衣・身の回りの動作 0 点）
投与開始 151 日後	治験薬投与終了。
投与開始 170 日後	第 6 クール投与終了 2 週間後。 ALSFRS-R スコア（4. 書字 0 点, 5. 摂食動作 0 点, 6. 着衣・身の回りの動作 0 点）となり、上肢機能不全と判断した。
治験責任医師コメント： 原疾患である ALS の進行であり、治験薬との因果関係はないと判断する。	

(5) 症例番号 0301 (P 群) : 骨盤静脈血栓症

症例番号	0301	性別	男	観察期間 ^{※2}	投与開始 1 日目～ 170 日後	合併症	疾患名 (PT) [MedDRA/J ver.11.1]	治療の有無
被験者識別コード	HNA01	年齢	51 歳	最終投与日	投与開始 151 日後		便秘	あり
薬剤番号	26 番	身長	172 cm	投与率	100%		ヘルペス後神経痛	あり
投与群 ^{※1}	P 群	体重	70 kg				不眠症	あり
併用薬 ^{※3}	センノサイド (調査対象期間開始前～投与開始 86 日後), ラキソベロン (調査対象期間開始前～投与開始 115 日後), テグレート (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), ノイロトロピン (調査対象期間開始前～投与開始 33 日前), ロキシソニン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), マイスリー (調査対象期間開始前～投与開始 47 日前), ロヒプノール (投与開始 46 日前～3 日後), プロチゾラム (投与開始 5 日後～調査対象期間以降), ガスターD (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), トリプタノール (調査対象期間開始前～投与開始 47 日前), アンテベート: 軟膏 (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), レスタミン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), 白色ワセリン (調査対象期間開始前～投与開始 67 日前), リンデロン-DP (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), PL (投与開始 39～34 日前), インタール点鼻液 (投与開始 53～33 日前), ルッケル点鼻薬 (投与開始 32 日前～調査対象期間以降), ポステリザン (調査対象期間開始前～調査対象期間以降), レシカルボン (投与開始 38～78 日後), リーゼ (投与開始 49 日後～調査対象期間以降), グリカンチョー (投与開始 76～104 日後), パントシン (投与開始 86～106 日後), センノサイド (投与開始 106～115 日後), ジルテック (投与開始 77～79 日後), PL (投与開始 78～89 日後), メイアクト (投与開始 78～89 日後), セレスタミン (投与開始 80～89 日後), ジルテック (投与開始 90 日後～調査対象期間以降), アドフィード (投与開始 93 日後～調査対象期間以降), パントシン (投与開始 115 日後～調査対象期間以降), マグミット (投与開始 115 日後～調査対象期間以降), トリプタノール (投与開始 135 日後～調査対象期間以降), マイスリー (投与開始 45 日前～調査対象期間以降), リンデロン-VG (投与開始 35 日前～調査対象期間以降), ソリターT3 号 (投与開始 141～151 日後), ノボ・ヘパリン (投与開始 141～151 日後), ロセフィン (投与開始 143～151 日後), ワーファリン (投与開始 144 日後～調査対象期間以降), スタデルム (投与開始 151 日後～調査対象期間以降), アスベリン (投与開始 155 日後～調査対象期間以降), オムニパーク 300 (投与開始 141 日後), オイパロミン 300 (投与開始 60 日後), バリトゲンデラックス (投与開始 60 日後)							
リルゾールの使用	あり							

有害事象名(PT) 症例報告書 記載名 SOC	重症度 重篤性 判断 基準 ^{※4}	発現日 発現時期 ^{※5}	転 帰	転帰日 持続 期間 ^{※6}	追跡未実 施理由	治 験 薬 の 処 置	治験薬以 外の処置 ^{※7}	治 験 薬 と の 因 果 関 係	因 果 関 係 判 定 理 由	判 定 理 由 の 詳 細
骨盤静脈血栓症 左総腸骨静脈血栓 症 血管障害	中等度 重篤 (3)	投与開始 140 日後 (1)140 日目 (2)28 日目 (3)15 日目	軽 快	投与開始 210 日後 71 日間	根治療法 がなく完 治は見込 めないか ら	投 与 継 続	あ り	関 連 な し	時 間 的 関 係	過去5クールの投与期間中には症状はなく、治験薬の休薬期間中に発症したものであり、休薬期間中に症状が悪化していることから治験薬との因果関係はないと考えられる。また、エダラボンの作用機序からも因果関係があるとは考えにくい。本事象の他の要因としては、筋萎縮性側索硬化症の症状として自力での体動困難があり、同一体位での臥床時間・車椅子乗時間が延長することで引き起こしたと考えられる。

※1：M群：MCI-186群，P群：プラセボ群

※2：第1クール投与開始日～第6クール投与終了2週間/中止時の ALSFRS-R 評価日（欠測又は許容範囲外の場合，第6クールの最終投与日又は中止日）

※3：処置時の皮膚の消毒薬，胃瘻へ注入する経腸栄養剤及び併用薬の希釈に用いる生理食塩液以外を記載

※4：1.死亡 2.死亡につながるおそれのあるもの 3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4.障害 5.障害につながるおそれのあるもの 6.上記1.～5.に掲げる症例に準じて重篤であるもの 7.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの

※5：1.第1クール投与開始日からの経過日数（第1クール投与開始日を1日目とした場合），2.発現クール投与開始日からの経過日数（発現クール投与開始日を1日目とした場合），3.発現クール投与終了日からの経過日数（発現クール投与終了日を1日目とした場合）

※6：発現日からの持続期間（発現日を1日目とした場合）

※7：第6クール投与終了2週間/中止時まで使用した薬剤が該当する場合，詳細は空欄

<上表※7の処置に該当する併用薬※3>

併用薬(リルゾールを除く)						
薬剤名 <薬剤コードによる読み 替え名>	投与 経路	投与期間			併用理由	併用理由の詳細
		開始	～	終了		
ソリターT3号	注射	投与開始 141 日後	～	投与開始 151 日後	有害事象	総腸骨静脈血栓症の治療のための点滴
ノボ・ヘパリン	注射	投与開始 141 日後	～	投与開始 151 日後	有害事象	総腸骨静脈血栓症
ロセフィン	注射	投与開始 143 日後	～	投与開始 151 日後	有害事象	総腸骨静脈血栓症
ワーファリン	経口	投与開始 144 日後	～	調査対象期間以降	有害事象	総腸骨静脈血栓症

<経過>

投与開始 113～126 日後	第 5 クール治験薬投与。 治験薬投与のため入院継続中。
投与開始 140 日後	夕方、左下肢のふくらはぎ付近より足背にかけて浮腫出現。下肢挙上して軽減図るが不変。本人の自覚症状なし。
投与開始 141 日後	左大腿部から鼠径部まで浮腫拡大し著明となる（鼠径部から足背まで）。左下肢屈曲時に疼痛あり。腹部～骨盤部 CT（単純・造影）検査を実施し、「総腸骨静脈血栓症」と診断。18 時すぎ、持続点滴でノボ・ヘパリンを投与開始。左下肢挙上・弾性ストッキング着用。リハビリテーション中止し食事以外安静となる。
投与開始 142 日後	ノボ・ヘパリンを点滴静注継続中。第 6 クール治験薬投与開始。
投与開始 143 日後	血液検査の結果、CRP 7.27 mg/dL と上昇しており静脈炎が考えられるため、抗生剤（ロセフィン静注用 1 g バッグ×1）開始。
投与開始 144 日後	ノボ・ヘパリンを点滴静注継続中、ワーファリン錠（2 mg×1/日）併用開始。
投与開始 147 日後	ワーファリン錠（2.5 mg×1/日）増量。血液検査の結果、CRP 11.20 mg/dL と改善見られず抗生剤続行。左下肢の腫脹は軽減しているが、下肢屈曲時の疼痛は持続。
<p>治験責任医師コメント：</p> <p>本事象は過去 5 クールの投与期間中には症状はなく、治験薬の休薬期間中に発症したものであり、同休薬期間中に浮腫が拡大していることから治験薬との因果関係はないと考える。また、エダラボンの作用機序からも因果関係があるとは考えにくい。</p> <p>本事象の他の要因としては、筋萎縮性側索硬化症の症状として自力での体動困難があり、同一体位での臥床時間・車椅子移乗時間が延長することで引き起こしたと考えられる。</p>	

CT (Computed tomography) : コンピュータ断層撮影

2.7.6.5 探索的試験（第Ⅱ相）（MCI186-12 試験）

[添付資料：5.3.5.2-1] 評価資料

2.7.6.5.1 試験方法

表 2.7.6.5-1 試験方法（1/4）

項目	内容
試験課題名	MCI-186（エダラボン）の筋萎縮性側索硬化症に対する探索的試験（第Ⅱ相）
試験番号	MCI186-12
目的	ALS を対象として、フリーラジカルスカベンジャーMCI-186（エダラボン）の有効性と安全性を検討する。
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	オープンラベル非対照試験
被験者数	<p>【計画時】20名（30mg 群；5名，60mg 群；15名） 【解析時】19名（30mg 群；5名，60mg 群；14名）</p> <p>〔被験者数の設定根拠〕 治験実施医療機関の ALS 相談室を受診する ALS 患者は年間平均 30 名である。現在リルゾール以外に ALS の進行を遅くすることが示されている薬剤はないため、ほとんどの患者はあらゆる可能性のある薬剤の投与を希望している。しかし本剤が ALS 患者に対して投与されるのは本治験が最初であるため、30mg 投与にて ALS 患者における安全性を少数名で確認し、60mg 投与にてより高用量での安全性と有効性を検討することとした。以上のことより、安全性及び有効性について検討が可能な範囲で目標被験者数を設定した。</p>
対象	<p><u>対象疾患</u> ALS</p> <p><u>選択基準</u> (1) 2 週間の入院が可能な孤発性及び家族性 ALS 患者 (2) 本治験への参加について、同意の得られた患者 ※本人から自筆で同意の署名を得ることとしたが、手の機能が廃絶していて書字不可能な場合は、代理人が代筆して差し支えないこととした。</p> <p><u>除外基準</u> (1) 既に気管切開が施行されていた患者 (2) 既に人工呼吸器が装着されていた患者 (3) 呼吸機能が悪く、既に呼吸苦を訴えていた患者 (4) 進行がん、重症心不全等 ALS よりも予後に大きな影響を及ぼすと考えられる合併症を有した患者 (5) 直近の半年間で ALSFRS-R が進行していなかった患者 (6) 20 歳未満の患者 (7) 妊婦又は妊娠している可能性のあった患者 (8) 重篤な（例えば、入院加療が必要又は手術適応となる）肝疾患、心</p>

表 2.7.6.5-1 試験方法 (2/4)

項目	内容
対象 (続き)	疾患, 腎疾患等の合併症を有した患者 (9) 薬物過敏症の既往歴を持っていた患者 (10)悪性腫瘍の治療を行っていた患者 (11)他の治験に参加していた患者
被験薬 (ロット番号), 対照薬 (ロット番号)	被験薬: MCI-186 注 30 mg (ロット番号: XXXXXXXXXX) 対照薬: なし
用法・用量, 投与期間	MCI-186 30 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回生理食塩液 100 mL にて用時希釈して, 30 mg 群の場合には 30 分, 60 mg 群の場合には 60 分かけて持続点滴静注した.
治療期間	同意取得日から, 第 6 期投与終了 2 週間後 (第 6 期観察終了時). 投与期間は 2 週間 (入院) とし, 投与終了後 2 週間の観察期間を置いた (第 1 期). 観察期間終了後, 重篤な副作用が認められない限り, 同じ用法・用量で週 5 日, 2 週間の計 10 回の点滴投与を行い (外来・入院は不問), その後, 2 週間の観察期間を置いた. この反復投与を計 5 回, 2 週間の観察期を挟んで繰り返した (第 2~6 期). ただし, 第 6 期の最終投与日は入院とした.
評価項目	(1) 有効性の評価項目 1) 主要評価項目: 本剤投与開始後 24 週間の改訂 ALS 機能障害度 (ALSFRS-R) の変化 2) 副次評価項目: 本剤投与開始後 24 週間の徒手筋力検査 (Manual Muscle Testing), 呼吸機能検査, 動脈血ガス, 髄液たん白 {総たん白, アルブミン, 免疫グロブリン G (以下, IgG)}, 髄液中 3-Nitrotyrosine(以下, 3NT), 髄液・血液中過酸化脂質の変化 (2) 安全性の評価項目 1) 本剤投与開始後 24 週間の一般理学所見, 血液・尿検査, 感覚検査 2) 本剤投与開始後から第 6 期投与終了 2 週間後までの有害事象
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.5-2 に示した.
統計手法	(1) 有効性の評価項目 有効性については, 以下の評価項目について投与群ごとに解析を実施した. 有意水準は両側 5%としたが, 得られた p 値は結果解釈の参考とした. また, 被験者ごとの推移状況を捉えるために被験者ごとの推移図を作成した. 1) ALSFRS-R (a) 各期*の ALSFRS-R について要約統計量を算出すると共に, 第 1 期投与前との差を計算して要約統計量を算出し, paired t-検定を実施した. 3つのドメイン (球機能 1~3, 四肢機能 4~9, 呼吸機能 10) ごとに合計を算出し, 同様の解析を実施した. *治験 6~1ヶ月前 第 1~6 期 (各期ごとに投与前, 投与終了時), 第 6 期投与終了 2 週間後 (b) 本治験開始前 (治験前) の ALSFRS-R と本治験開始後 (治験期) の ALSFRS-R の推移の比較に基づいて被験者ごとの評価を行った

表 2.7.6.5-1 試験方法 (3/4)

項目	内容
統計手法 (続き)	<p>(評価方法は [5.3.5.2-1 付録 16.1.9.1] を参照). また, 3つのドメインごとに同様の解析を行った.</p> <p>(c) 被験者ごとの評価においては, 中止時のデータも考慮して評価を行った.</p> <p>2) 徒手筋力検査</p> <p>(a) 各期*の徒手筋力検査の検査値について要約統計量を算出すると共に, 第1期投与前との差を計算して要約統計量を算出し, paired t-検定を実施した.</p> <p>*第1~6期 (各期ごとに投与前, 投与終了時), 第6期投与終了2週間後</p> <p>(b) 検査値について, 3つのドメイン (上肢筋力, 下肢筋力, 頸) ごとに合計を算出し, 同様の解析を実施した.</p> <p>(c) いずれの解析においても徒手筋力検査の検査値は, 左右を合計したものをを用いた.</p> <p>3) 呼吸機能検査</p> <p>各期*の呼吸機能検査 {肺活量 (以下, VC), %肺活量 (以下, %VC), 努力性肺活量 (以下, FVC), %FVC} の検査値について要約統計量を算出すると共に, 第1期投与前との差を計算して要約統計量を算出し, paired t-検定を実施した.</p> <p>*第1期 (投与前, 投与終了時), 第2~6期 (各期ごとに投与終了時)</p> <p>4) 動脈血ガス</p> <p>各期*の動脈血ガス {動脈血酸素分圧 (以下, PaO₂), 動脈血二酸化炭素分圧 (以下, PaCO₂)} の検査値について要約統計量を算出すると共に, 第1期投与前との差を計算して要約統計量を算出し, paired t-検定を実施した.</p> <p>*第1期 (投与前, 投与終了時), 第2~6期 (各期ごとに投与終了時)</p> <p>5) 髄液検査・血液検査</p> <p>各期*の髄液検査 (総たん白, IgG, アルブミン, 3NT, 過酸化脂質) 及び血液検査 (過酸化脂質) の検査値について要約統計量を算出すると共に, 第1期投与前との差を計算して要約統計量を算出し, paired t-検定を実施した.</p> <p>*第1期投与前, 第1期投与終了時, 第6期投与終了時</p> <p>(2) 安全性の評価項目</p> <p>1) 有害事象</p> <p>(a) 有害事象について, 重症度別, 関連性別, 発症時期別に発現件数及び発現被験者数を群ごとに集計した.</p> <p>(b) 副作用について, 重症度別, 発症時期別に発現件数及び発現被験者数を群ごとに集計した.</p> <p>(c) 重篤な有害事象について, 発症時期別に発現件数及び発現被験者数を群ごとに集計した.</p> <p>(d) 有害事象発現率, 副作用発現率, 重篤な有害事象発現率を群ごとに示した.</p>

表 2.7.6.5-1 試験方法 (4/4)

項目	内容
統計手法 (続き)	<p>2) 臨床検査</p> <p>(a) 各期*の一般理学所見, 血液検査の各項目について, 要約統計量を算出すると共に, 第1期投与前との差を計算して要約統計量を算出し, paired t-検定を実施した.</p> <p>*第1期 (投与前, 投与終了時), 第2~6期 (各期ごとに投与終了時)</p> <p>(b) 尿検査については, 群ごとに第1期投与前を基準とした推移を示した.</p> <p>(c) 血液検査, 尿検査の各項目について, 各期ごと, 群ごとに異常値発現率を示した.</p> <p>(d) 一般理学所見, 血液検査, 尿検査の各項目について, 群ごとに異常変動発現率を示した.</p> <p>(e) 一般理学所見, 血液検査の各項目について, 群ごとに推移図を作成した.</p> <p>3) 感覚検査</p> <p>(a) 各期*の感覚検査について, しびれ感 (左, 右), ふらつきについては, 投与群ごとに第1期投与前を基準とした推移を示した.</p> <p>*第1~6期 (各期ごとに投与前, 投与終了時), 第6期投与終了2週間後</p> <p>(b) 振動覚 (左, 右) については, 投与群ごとに要約統計量を算出すると共に, 第1期投与前との差を計算して要約統計量を算出し, paired t-検定を実施した.</p> <p>(c) 振動覚について, 群ごとに推移図を作成した.</p>
試験実施施設	1 施設
試験実施期間	2001年11月1日~2002年11月8日

表 2.7.6.5-2 検査, 観察スケジュール

	投与開始前	第1期			第2～6期			試験中止時
		投与期 (入院) 2週間 (毎日投与)		観察期 2週間	投与期 (入院・外来不問) 2週間 (5日/週投与)		観察期 2週間	
		投与開始時	投与終了時		投与開始時	投与終了時		
同意取得	●							
被験者背景	●							
既往歴・合併症	●							
現病歴	●							
他の治療状況	←	→						●
ALS機能障害度		●	●		●	●	● (第6期のみ)	●
徒手筋力評価		●	●		●	●	● (第6期のみ)	●
呼吸機能検査		●	●			●		
動脈血ガス		●	●			●		
髄液検査	●		●			● (第6期のみ)		
一般理学所見		●	●			●		●
血液・尿検査		●	●			●		●
感覚検査		●	●		●	●	● (第6期のみ)	●
有害事象		←						●

[5352-1 表 951 より引用]

2.7.6.5.2 要約

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した。

本治験への参加に同意が得られた患者は 20 名で、その全員が組み入れられ、本剤の投与が行われた。

本剤投与後に中止された被験者は 4 名（30 mg 群 1 名，60 mg 群 3 名）であり、その理由は「原疾患の悪化」が 2 名（30 mg 群 1 名，60 mg 群 1 名），「対象外疾患と判明したため」が 1 名（60 mg 群），「急性気管支炎，胃腸炎を合併し，抗生剤の点滴や絶飲食を必要としたため，投与間隔の変更を余儀なくされたため」が 1 名（60 mg 群）であった。

「対象外疾患が判明したため」に本剤の投与を途中で中止した 1 名（60 mg 群）を除く 19 名（30 mg 群 5 名，60 mg 群 14 名）が FAS 解析対象被験者として，有効性及び安全性を評価した。

投与群（30 mg 群，60 mg 群）ごとの中止・脱落有無を表 2.7.6.5-3 に示した。

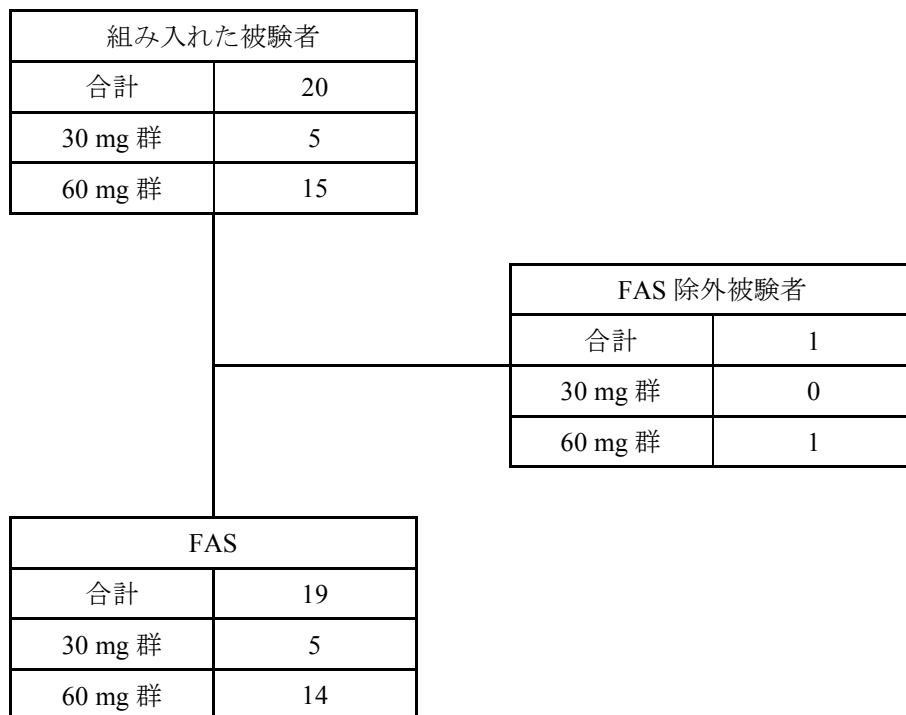


図 2.7.6.5-1 被験者の内訳（すべての被験者）

[5352-1 図 11.1.1 より引用]

表 2.7.6.5-3 中止・脱落有無（FAS）

有無	30 mg 群	60 mg 群	合計
無	4	12	16
有	1	2	3

[5352-1 表 11.1.1b より引用]

(2) 被験者背景

FASにおける被験者背景を表 2.7.6.5-4 に示した。

表 2.7.6.5-4 被験者背景 (FAS)

項目	カテゴリー	30mg群		60mg群		
症例数		5		14		
性別	男性	3	(60.0%)	12	(85.7%)	
	女性	2	(40.0%)	2	(14.3%)	
年齢 (歳)	~39歳	1	(20.0%)	1	(7.1%)	
	40歳~49歳	0	(0.0%)	1	(7.1%)	
	50歳~59歳	2	(40.0%)	5	(35.7%)	
	60歳~69歳	1	(20.0%)	5	(35.7%)	
	70歳~	1	(20.0%)	2	(14.3%)	
	平均値±S.D.	56.00	± 16.79	58.36	± 11.01	
	最小、中央、最大	30, 57, 75		33, 59.5, 73		
	~64歳 65歳~	3 2	(60.0%) (40.0%)	9 5	(64.3%) (35.7%)	
体重 (Kg)	平均値±S.D.	53.74	± 10.05	55.01	± 7.61	
	最小、中央、最大	41.1, 58.8, 63		46, 52.3, 70		
既往歴	無	5	(100.0%)	13	(92.9%)	
	有	0	(0.0%)	1	(7.1%)	
合併症	無	3	(60.0%)	5	(35.7%)	
	有	2	(40.0%)	9	(64.3%)	
診断名	孤発性	4	(80.0%)	14	(100.0%)	
	家族性	1	(20.0%)	0	(0.0%)	
罹病期間 (年)	~1年未満	2	(40.0%)	1	(7.1%)	
	1年~2年未満	1	(20.0%)	4	(28.6%)	
	2年~3年未満	0	(0.0%)	5	(35.7%)	
	3年~	2	(40.0%)	4	(28.6%)	
	平均値±S.D.	2.06	± 1.70	2.88	± 2.86	
	最小、中央、最大	0.4, 1.8, 4.4		0.8, 2.15, 12.4		
初発症状	球症状	1	(20.0%)	3	(21.4%)	
	四肢症状	4	(80.0%)	11	(78.6%)	
重症度分類	1度	1	(20.0%)	2	(14.3%)	
	2度	1	(20.0%)	8	(57.1%)	
	3度	3	(60.0%)	4	(28.6%)	
	4度	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
	5度	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
反射異常	顔面	無	3	(60.0%)	12	(85.7%)
		有	2	(40.0%)	2	(14.3%)
	上肢	無	4	(80.0%)	12	(85.7%)
		有	1	(20.0%)	2	(14.3%)
下肢	無	4	(80.0%)	9	(64.3%)	
	有	1	(20.0%)	5	(35.7%)	
神経原性変化	無	0	(0.0%)	1	(7.1%)	
	有	5	(100.0%)	13	(92.9%)	
ALSの治療	無	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
	有	5	(100.0%)	14	(100.0%)	
リルテック錠併用	無	1	(20.0%)	5	(35.7%)	
	有	4	(80.0%)	9	(64.3%)	
ALS以外の治療	無	1	(20.0%)	2	(14.3%)	
	有	4	(80.0%)	12	(85.7%)	

[5352-1 表 11.2 より引用]

(3) 有効性

1) ALSFRS-R (主要評価項目)

(a) 要約統計量

各期の ALSFRS-R 及び第 1 期投与前との差の要約統計量を表 2.7.6.5-5 に示した。

表 2.7.6.5-5 ALSFRS-R 及び第 1 期投与前との差の要約統計量 (FAS)

項目	投与前	要約統計量						第1期投与前との差の要約統計量								
		例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	S.D.	最小値	中央値	最大値	paired t-検定		
治験前	6ヶ月前	30mg群	5	41.00	7.94	32	44	48	5	8.60	3.85	4	9	14	p=0.007	
		60mg群	14	42.29	5.85	28	43	48	14	5.29	2.52	2	5	10	p<0.001	
	5ヶ月前	30mg群	5	40.80	8.20	32	44	48	5	8.40	4.04	4	9	14	p=0.010	
		60mg群	14	41.43	6.12	26	42.5	48	14	4.43	2.59	2	3.5	10	p<0.001	
	4ヶ月前	30mg群	5	39.80	9.09	29	44	48	5	7.40	4.39	3	7	14	p=0.020	
		60mg群	14	40.43	6.35	25	42.5	47	14	3.43	2.38	1	2.5	8	p<0.001	
	3ヶ月前	30mg群	5	38.00	10.37	24	43	47	5	5.60	4.83	2	3	13	p=0.060	
		60mg群	14	39.29	6.39	25	41.5	47	14	2.29	1.82	0	2	5	p<0.001	
	2ヶ月前	30mg群	5	36.80	10.66	23	41	46	5	4.40	4.72	1	2	12	p=0.106	
		60mg群	14	38.07	6.20	25	39	47	14	1.07	1.14	0	1	4	p=0.004	
	1ヶ月前	30mg群	5	35.00	9.14	23	39	45	5	2.60	2.19	1	1	5	p=0.057	
		60mg群	14	37.29	5.93	25	38	46	14	0.29	0.61	0	0	2	p=0.104	
	治験期	第1期	投与前	30mg群	5	32.40	8.38	22	34	44						
			60mg群	14	37.00	6.13	24	38	46							
投与終了時		30mg群	5	33.00	7.97	24	33	44	5	0.60	1.34	-1	0	2	p=0.374	
		60mg群	14	37.36	6.56	23	38	46	14	0.36	1.55	-1	0	5	p=0.404	
第2期		投与前	30mg群	5	30.60	7.67	25	27	43	5	-1.80	4.44	-9	-1	3	p=0.416
		60mg群	14	36.86	6.35	23	37	46	14	-0.14	1.79	-3	0	4	p=0.770	
投与終了時		30mg群	5	28.40	10.43	15	27	43	5	-4.00	8.51	-19	-1	2	p=0.353	
		60mg群	14	36.07	6.32	23	36	46	14	-0.93	2.34	-5	-0.5	4	p=0.161	
第3期		投与前	30mg群	5	27.60	10.67	14	27	43	5	-4.80	8.70	-20	-1	1	p=0.285
		60mg群	13	36.77	6.07	25	35	46	13	-0.85	3.13	-6	0	6	p=0.349	
投与終了時		30mg群	5	27.00	10.89	13	25	43	5	-5.40	9.07	-21	-2	2	p=0.254	
		60mg群	13	35.85	6.88	22	35	46	13	-1.77	3.32	-6	-2	6	p=0.079	
第4期		投与前	30mg群	4	30.00	9.27	22	27.5	43	4	-2.00	2.16	-5	-1.5	0	p=0.161
		60mg群	13	35.31	6.99	22	37	45	13	-2.31	3.33	-8	-2	5	p=0.028	
投与終了時		30mg群	4	29.50	8.06	23	27	41	4	-2.50	2.89	-6	-2.5	1	p=0.182	
		60mg群	13	36.15	7.17	21	38	46	13	-1.46	3.53	-7	-2	6	p=0.161	
第5期		投与前	30mg群	4	28.75	8.42	22	26	41	4	-3.25	3.40	-8	-2.5	0	p=0.152
		60mg群	13	35.46	6.98	20	37	46	13	-2.15	3.24	-8	-2	5	p=0.034	
投与終了時		30mg群	4	28.50	9.47	20	26	42	4	-3.50	3.00	-8	-2	-2	p=0.102	
		60mg群	13	35.62	7.29	20	38	46	13	-2.00	3.58	-7	-2	6	p=0.067	
第6期		投与前	30mg群	4	28.00	9.90	19	25.5	42	4	-4.00	2.71	-8	-3	-2	p=0.060
		60mg群	12	35.83	6.97	20	37.5	45	12	-2.17	3.13	-7	-1.5	4	p=0.035	
投与終了時		30mg群	4	27.25	10.50	18	24.5	42	4	-4.75	2.50	-8	-4.5	-2	p=0.032	
		60mg群	12	35.75	6.45	23	37.5	44	12	-2.25	3.47	-8	-1.5	4	p=0.046	
投与終了2週間後	30mg群	4	27.00	9.56	20	23.5	41	4	-5.00	3.56	-10	-4	-2	p=0.067		
	60mg群	12	35.75	7.25	21	36.5	45	12	-2.25	3.60	-9	-0.5	2	p=0.053		

[5352-1 表 11.5.1.1a より引用]

(b) 第 1 期投与前との差の累積に基づく判定

本治験開始前 (治験前) の ALSFRS-R と本治験開始後 (治験期) の ALSFRS-R の推移の比較に基づいて、被験者ごとの ALSFRS-R の累積差に基づく判定を投与前ごとに集計した結果

を表 2.7.6.5-6 に示した。

ALSFRS-R の累積差に基づく判定による抑制率は、30 mg 群で 20.0% (1/5 名)、60 mg 群で 50.0% (7/14 名) であった。

表 2.7.6.5-6 ALSFRS-R 累積差に基づく判定 (FAS)

投与群	判定			
	抑制	やや抑制	不変	抑制率
30mg群	1	3	1	20.0%
60mg群	7	1	6	50.0%

評価方法

各期の ALSFRS-R の第 1 期投与前との差について、治験 6 ヶ月前から治験 1 ヶ月前の 6 時点の平均、第 2 期から第 6 期の各投与前及び第 6 期投与前終了 2 週間後の 6 時点の平均をそれぞれ算出し、治験前の累積差、治験期の累積差とした。治験前の累積差と治験期の累積差の比 (100x 治験期の累積差/治験前の累積差) を算出し、この比に基づいて以下の基準により被験者ごとに判定を行った。

判定基準

抑制：比が 50%以下。

やや抑制：比が 50%より大きく、100%より小さい。

不変：比が 100%以上。

[5.3.5.2-1 表 11.5.1.1c より引用]

2) 徒手筋力検査 (副次評価項目)

徒手筋力検査の第 1 期投与前と第 6 期投与前終了 2 週間後との差の平均値は、30 mg 群 (4 名) : -1.50, 60 mg 群 (12 名) : -10.92 であった。

3) 呼吸機能検査 (副次評価項目)

呼吸機能検査の第 1 期投与前と第 6 期投与前終了時との差の平均値は、VC (L) で 30 mg 群 (4 名) : -0.19, 60 mg 群 (12 名) : -0.27, %VC で 30 mg 群 (4 名) : -5.68, 60 mg 群 (12 名) : -7.47 であった。FVC (L) で 30 mg 群 (4 名) : -0.28, 60 mg 群 (12 名) : -0.17, %FVC で 30 mg 群 (4 名) : -9.30, 60 mg 群 (12 名) : -4.47 であった。

4) 動脈血ガス (副次評価項目)

動脈血ガスの第 1 期投与前と第 6 期投与前終了時との差の平均値は PaO₂ (mmHg) で 30 mg 群 (4 名) : -12.90, 60 mg 群 (12 名) : 0.48, PaCO₂ (mmHg) で 30 mg 群 (4 名) : -1.38, 60 mg 群 (12 名) : 0.46 であった。

5) 髄液検査・血液検査 (副次評価項目)

髄液検査の第 1 期投与前と第 6 期投与前終了時との差の平均値は、総たん白 (mg/dL) で 30 mg 群 (4 名) : -4.50, 60 mg 群 (12 名) : -1.00, IgG (mg/dL) で 30 mg 群 (4 名) : -0.55, 60 mg 群 (12 名) : 0.31, アルブミン (mg/dL) で 30 mg 群 (4 名) : -5.98, 60 mg 群 (12 名) : 2.86, 3NT (ng/mL) で 30 mg 群 (4 名) : -0.63, 60 mg 群 (12 名) : -1.12 であった。

60 mg 群の髄液中 3NT の推移を図 2.7.6.5-2 に示した。

一部の被験者を除き、第 1 期投与前と比較し第 6 期投与終了時には、髄液中 3NT は検出限界以下若しくはそれに近似した値に減少した。

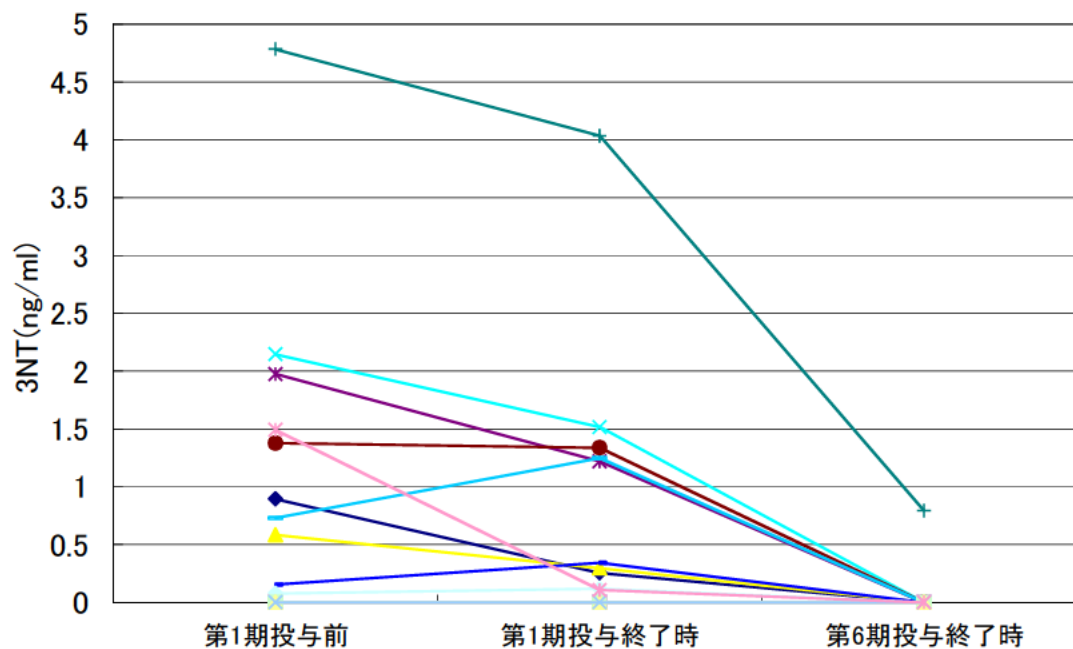


図 2.7.6.5-2 60 mg 群の髄液中 3NT の推移

被験者数：60 mg 群 14 名。

5352-1 付録 16.2.6.1 より引用（作図）

過酸化脂質 (nmol/mL) は 30 mg 群のデータは除外とされ、60 mg 群 (14 名) のデータはすべて検出限界以下であった。

血液検査の過酸化脂質 (nmol/mL) の第 1 期投与前と第 6 期投与終了時との差の平均値は、30 mg 群のデータは除外となり、60 mg 群 (11 名)：-0.33 であった。

(4) 安全性

60 mg 群投与開始の可否判断においては、30 mg 群の 5 番目の被験者の第 2 期終了時点で、本剤の ALS 患者に対する安全性を安全性検討会にて検討した。その結果、臨床検査値異常及び有害事象から重篤な副作用はなく、更に ALSFRS-R から症状の進行が極端に早まったと考えられる被験者も見られなかったことから、60 mg 群への移行に問題ないと判断した。

1) 有害事象及び副作用

投与群別の有害事象発現率を表 2.7.6.5-7、ICH MedDRA/J の SOC 別 PT 別 Lowest Level Term (以下、LLT) 別の有害事象を表 2.7.6.5-8、有害事象内訳 (重症度別) を表 2.7.6.5-9、有害事象内訳 (発現時期別) を表 2.7.6.5-10 に示した。

30 mg 群で 5 名 (100%) 17 件、60 mg 群で 13 名 (92.9%) 36 件、合計で 18 名 (94.7%) 53 件の有害事象が認められた。有害事象の発現件数は、30 mg 群で「鼻咽頭炎」が 4 件、「呼吸不全」、「白血球数増加」がそれぞれ 2 件、その他各 1 件で計 17 件、60 mg 群で「胃不快感」「下痢 NOS」、「咳嗽」、「呼吸不全」、「頭痛」、「鼻咽頭炎」がそれぞれ 2 件、その他各 1 件で計 36 件であった。

重症度別では、「重度」が 30 mg 群に 1 件、60 mg 群に 6 件、「中等度」が 30 mg 群に 2 件、60 mg 群に 6 件、「軽度」が 30 mg 群に 14 件、60 mg 群に 24 件であった。

発症時期別では、「投与期」が 30 mg 群に 15 件、60 mg 群に 21 件、「観察期」が 30 mg 群に 2 件、60 mg 群に 15 件であった。

表 2.7.6.5-7 有害事象発現率 (FAS)

投与群	症例数	発現例数	発現率
30mg群	5	5	100.0%
60mg群	14	13	92.9%
合計	19	18	94.7%

[5352-1 表 1221b より引用]

表 2.7.6.5-8 器官別大分類別基本語別下層語別有害事象 (FAS)

CRF記載名	MedDRA					
	LLT		PT		SOC	
	コード	漢字	コード	漢字	コード	漢字
胃部不快感	10042101	胃部不快感	10042101	胃部不快感	10017947	胃腸障害
下痢	10012727	下痢	10012745	下痢NOS	10017947	胃腸障害
急性胃腸炎	10017888	胃腸炎	10017907	胃腸炎NOS	10017947	胃腸障害
口内炎	10042128	口内炎	10042128	口内炎	10017947	胃腸障害
舌潰瘍	10043991	舌潰瘍	10043991	舌潰瘍	10017947	胃腸障害
呑気症	10001431	空気嚥下症	10052813	空気嚥下	10017947	胃腸障害
軟便	10024840	軟便	10024840	軟便	10017947	胃腸障害
腹部不快感	10000059	腹部不快感	10000059	腹部不快感	10017947	胃腸障害
便秘	10010774	便秘	10010774	便秘	10017947	胃腸障害
嚥下困難	10042645	嚥下困難	10013950	嚥下障害	10017947	胃腸障害
咽喉頭炎	10023887	咽喉頭炎NOS	10023887	咽喉頭炎NOS	10021881	感染症および寄生虫症
疥癬(臀部)	10043868	臀部白癬	10043868	臀部白癬	10021881	感染症および寄生虫症
急性気管支炎	10006452	急性気管支炎	10006453	急性気管支炎NOS	10021881	感染症および寄生虫症
肺炎	10035664	肺炎	10035725	肺炎NOS	10021881	感染症および寄生虫症
アレルギー性結膜炎	10010744	アレルギー性結膜炎	10010744	アレルギー性結膜炎	10015919	眼障害
眼指	10015915	眼指	10015915	眼指	10015919	眼障害
腰痛	10024891	腰痛	10003988	背骨痛	10028395	筋骨格系および結合組織障害
せき	10011224	咳嗽	10011224	咳嗽	10038738	呼吸器、胸郭および縦隔障害
咳嗽	10011224	咳嗽	10011224	咳嗽	10038738	呼吸器、胸郭および縦隔障害
感冒	10010106	感冒	10028810	鼻咽喉炎	10038738	呼吸器、胸郭および縦隔障害
気管支炎	10006451	気管支炎	10006461	気管支炎NOS	10038738	呼吸器、胸郭および縦隔障害
呼吸不全	10038695	呼吸不全	10038695	呼吸不全	10038738	呼吸器、胸郭および縦隔障害
呼吸不全悪化	10038695	呼吸不全	10038695	呼吸不全	10038738	呼吸器、胸郭および縦隔障害
上気道炎	10049590	上気道の炎症	10049590	上気道の炎症	10038738	呼吸器、胸郭および縦隔障害
両側感音難聴	10040016	感音難聴	10011891	感音性難聴	10013993	耳および迷路障害
仙骨部表皮剥離	10000266	表皮剥離	10000245	剥離NOS	10022117	傷害、中毒および処置合併症
振戦(手指)	10044570	手指振戦	10044565	振戦	10029205	神経系障害
頭痛	10019211	頭痛	10019211	頭痛	10029205	神経系障害
眠け	10041014	眠気	10041349	催眠	10029205	神経系障害
排尿困難	10013990	排尿困難	10013990	排尿困難	10038359	腎および尿路障害
頻尿	10046539	頻尿	10046539	頻尿	10038359	腎および尿路障害
静脈炎	10022090	注射部位静脈炎	10022090	注射部位静脈炎	10018065	全身障害および投与局所状態
転倒	10016173	転倒	10016173	転倒	10018065	全身障害および投与局所状態
食欲不振	10002646	食欲不振	10002646	食欲不振	10027433	代謝および栄養障害
かぶれ	10012442	接触性皮膚炎	10012442	接触性皮膚炎	10040785	皮膚および皮下組織障害
異汗性湿疹	10036145	汗疱性湿疹	10036144	汗疱	10040785	皮膚および皮下組織障害
脂漏性皮膚炎(頭)	10039794	頭部脂漏性皮膚炎	10011859	頭部脂漏性皮膚炎	10040785	皮膚および皮下組織障害
発疹	10037844	発疹	10037872	発疹NOS	10040785	皮膚および皮下組織障害
血清コレステロール値の上昇	10040190	血清コレステロール増加	10005425	血中コレステロール増加	10022891	臨床検査
尿蛋白陽性	10046554	尿蛋白陽性	10053123	尿中蛋白陽性	10022891	臨床検査
白血球数増加	10047943	白血球数増加	10047943	白血球数増加	10022891	臨床検査

MedDRA/J ver5.1

CRF (Case report form) : 症例報告書。

[5.3.5.2-1 表 12.2.2a より引用]

表 2.7.6.5-9 有害事象内訳（重症度別）（FAS）

投与群 症例数	30mg群				60mg群			
	5				14			
内容	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
アレルギー性結膜炎	1			1				0
胃腸炎NOS				0			1	1
胃不快感				0	2			2
咽喉頭炎NOS				0	1			1
下痢NOS				0	1	1		2
咳嗽				0	2			2
感音性難聴				0	1			1
汗疱				0	1			1
眼脂	1			1				0
気管支炎NOS		1		1				0
急性気管支炎NOS				0			1	1
空気嚥下				0		1		1
傾眠				0	1			1
血中コレステロール増加	1			1				0
呼吸不全		1	1	2			2	2
股部白癬				0	1			1
口内炎				0	1			1
上気道の炎症				0	1			1
食欲不振				0		1		1
振戦				0	1			1
接触性皮膚炎	1			1				0
舌潰瘍				0	1			1
注射部位静脈炎				0	1			1
転倒	1			1				0
頭痛	1			1	2			2
頭部粗糠疹				0	1			1
軟便				0	1			1
尿中蛋白陽性	1			1				0
排尿困難				0	1			1
背部痛				0	1			1
肺炎NOS				0			1	1
剥離NOS				0		1		1
白血球数増加	2			2				0
発疹NOS				0	1			1
鼻咽頭炎	4			4	1	1		2
頻尿				0	1			1
腹部不快感				0		1		1
便秘	1			1				0
嚥下障害				0			1	1
件数	14	2	1	17	24	6	6	36
例数	4	2	1	5	11	3	3	13
発現率	80.0%	40.0%	20.0%	100.0%	78.6%	21.4%	21.4%	92.9%

MedDRA/J ver5.1

[5352-1 表 1222b より引用]

表 2.7.6.5-10 有害事象内訳（発現時期別）（FAS）

投与群 症例数	30mg群			60mg群		
	5			14		
内容	投与期	観察期	合計	投与期	観察期	合計
アレルギー性結膜炎	1		1			0
胃腸炎NOS			0	1		1
胃不快感			0	1	1	2
咽喉頭炎NOS			0	1		1
下痢NOS			0	1	1	2
咳嗽			0	2		2
感音性難聴			0		1	1
汗疱			0		1	1
眼脂	1		1			0
気管支炎NOS	1		1			0
急性気管支炎NOS			0	1		1
空気嚥下			0		1	1
傾眠			0	1		1
血中コレステロール増加	1		1			0
呼吸不全	2		2		2	2
股部白癬			0	1		1
口内炎			0	1		1
上気道の炎症			0		1	1
食欲不振			0	1		1
振戦			0	1		1
接触性皮膚炎	1		1			0
舌潰瘍			0	1		1
注射部位静脈炎			0		1	1
転倒		1	1			0
頭痛	1		1	1	1	2
頭部皰癬疹			0	1		1
軟便			0	1		1
尿中蛋白陽性	1		1			0
排尿困難			0	1		1
背部痛			0		1	1
肺炎NOS			0		1	1
剥離NOS			0		1	1
白血球数増加	2		2			0
発疹NOS			0	1		1
鼻咽頭炎	4		4	1	1	2
頻尿			0	1		1
腹部不快感			0	1		1
便秘		1	1			0
嚥下障害			0		1	1
件数	15	2	17	21	15	36
例数	5	2	5	11	7	13
発現率	100.0%	40.0%	100.0%	78.6%	50.0%	92.9%

MedDRA/J ver5.1

[5352-1 表 12.2.2d より引用]

有害事象内訳（因果関係別）を表 2.7.6.5-11 に示した。

副作用（治験薬との関連性が、「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判定された有害事象）は 60 mg 群 1 名（7.1%）で「軟便」及び「下痢 NOS」が各 1 件（合計 2 件）認められた。いずれも程度は軽度、重篤度は非重篤であった。

副作用内訳（重症度別）を表 2.7.6.5-12、副作用内訳（発現時期別）を表 2.7.6.5-13 に示した。

表 2.7.6.5-11 有害事象内訳（因果関係別）（FAS）

投与群	30mg群			60mg群		
症例数	5			14		
内容	関連性を否定 できない*	関連なし**	合計	関連性を否定 できない*	関連なし**	合計
アレルギー性結膜炎		1	1			0
胃腸炎NOS			0		1	1
胃不快感			0		2	2
咽喉頭炎NOS			0		1	1
下痢NOS			0	1	1	2
咳嗽			0		2	2
感音性難聴			0		1	1
汗疱			0		1	1
眼脂		1	1			0
気管支炎NOS		1	1			0
急性気管支炎NOS			0		1	1
空気嚥下			0		1	1
傾眠			0		1	1
血中コレステロール増加		1	1			0
呼吸不全		2	2		2	2
股部白癬			0		1	1
口内炎			0		1	1
上気道の炎症			0		1	1
食欲不振			0		1	1
振戦			0		1	1
接触性皮膚炎		1	1			0
舌潰瘍			0		1	1
注射部位静脈炎			0		1	1
転倒		1	1			0
頭痛		1	1		2	2
頭部粗糠疹			0		1	1
軟便			0	1		1
尿中蛋白陽性		1	1			0
排尿困難			0		1	1
背部痛			0		1	1
肺炎NOS			0		1	1
剥離NOS			0		1	1
白血球数増加		2	2			0
発疹NOS			0		1	1
鼻咽頭炎		4	4		2	2
頻尿			0		1	1
腹部不快感			0		1	1
便秘		1	1			0
嚥下障害			0		1	1
件数	0	17	17	2	34	36
例数	0	5	5	1	12	13
発現率	0.0%	100.0%	100.0%	7.1%	85.7%	92.9%

MedDRA/J ver5.1

*)関連あるかもしれない，関連あり．

**)関連なし，多分関連なし．

[5352-1 表 1222c より引用]

表 2.7.6.5-12 副作用内訳（重症度別）（FAS）

投与群	30mg群				60mg群			
症例数	5				14			
内容	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
下痢NOS				0	1			1
軟便				0	1			1
件数	0	0	0	0	2	0	0	2
例数	0	0	0	0	1	0	0	1
発現率	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.1%	0.0%	0.0%	7.1%

MedDRA/J ver5.1

[5352-1 表 1222e より引用]

表 2.7.6.5-13 副作用内訳（発現時期別）（FAS）

投与群	30mg群			60mg群		
症例数	5			14		
内容	投与期	観察期	合計	投与期	観察期	合計
下痢NOS			0	1		1
軟便			0	1		1
件数	0	0	0	2	0	2
例数	0	0	0	1	0	1
発現率	0.0%	0.0%	0.0%	7.1%	0.0%	7.1%

MedDRA/J ver5.1

[5352-1 表 1222f より引用]

2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中に死亡被験者は認められなかった。

重篤な有害事象内訳（発現時期別）を表 2.7.6.5-14 に示した。

重篤な有害事象は、30 mg 群で「呼吸不全（2名）」及び「気管支炎 NOS」の3名、60 mg 群で「急性気管支炎 NOS, 呼吸不全」, 「呼吸不全」及び「肺炎 NOS, 嚥下障害」の3名が認められた。

治験責任医師と治験依頼者の重篤度の判断が異なる有害事象はなかった。

重篤な副作用は認められなかった。

重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）を、2.7.6.5.4 に叙述した。

なお、治験期間外の死亡被験者1名の情報を入手したので、併せて叙述した。

表 2.7.6.5-14 重篤な有害事象内訳（発現時期別）（FAS）

投与群	30mg群			60mg群		
症例数	5			14		
内容	投与期	観察期	合計	投与期	観察期	合計
気管支炎NOS	1		1			0
急性気管支炎NOS			0	1		1
呼吸不全	2		2		2	2
肺炎NOS			0		1	1
嚥下障害			0		1	1
件数	3	0	3	1	4	5
例数	3	0	3	1	3	3
発現率	60.0%	0.0%	60.0%	7.1%	21.4%	21.4%

MedDRA/J ver5.1

[5352-1 表 1222g より引用]

3) その他の重要な有害事象

本治験では、重要な有害事象は定義されなかった。

4) 中止に至った有害事象

原疾患の悪化により中止となった被験者で、中止日に「白血球数増加」が発現した以外は、治験薬の投与が中止に至った有害事象は認められなかった。

5) 肝機能障害及び腎機能障害に関連する有害事象

肝機能障害及び腎機能障害に関連する有害事象については、SOCが「肝胆道系障害」、「腎および尿路障害」及び「臨床検査」に分類されるSOC別PT別の有害事象を該当事象として表 2.7.6.5-15 に示した。なお、SOCが「臨床検査」に分類される有害事象については、報告された有害事象から事後的に医学専門家が肝機能障害又は腎機能障害に該当すると判断した事象を抽出した。

SOCが「肝胆道系障害」及び「腎および尿路障害」に分類された有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-15 器官別大分類別基本語別肝機能障害，腎機能障害及び臨床検査に関する有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	30mg群			60mg群		
症例数	5			14		
内容	投与期	観察期	合計	投与期	観察期	合計
臨床検査※	1		1			0
尿中蛋白陽性	1		1			0
件数	1	0	1	0	0	0

MedDRA/J ver5.1

※：報告された有害事象から事後的に医学専門家が肝機能障害又は腎機能障害に該当すると判断した事象を抽出した。
 なお，臨床検査の合計は，SOC：「臨床検査」の全有害事象の総数とした。

[5.3.5.2-1 表 12.2.2a 及び表 12.2.2d より引用（一部改変）]

6) 臨床検査

副作用と考えられる臨床検査値異常変動はなかった。

7) バイタルサイン及び身体所見

感覚検査のしびれ感（左，右），ふらつき及び振動覚（左，右）に関して，異常は散見されたが，大半が原疾患の進行に伴い生じた異常であり，本剤投与に起因する異常は認められなかった。

(MedDRA/J ver5.1)

2.7.6.5.3 結論

(1) 有効性

有効性解析対象被験者 30 mg 群 5 名, 60 mg 群 14 名において, ALSFRS-R の累積差に基づく判定による抑制率は 60 mg 群で 50%であった. ALS に出現する著明な四肢・体幹の筋萎縮, 筋力低下や球麻痺などの臨床症状は進行性に悪化し, 寛解を示すことはないことから, 疾患の進展を抑制する薬剤の出現は臨床的に大きな意義をもつと考えた.

また, 呼吸機能検査の第 1 期投与前と第 6 期投与終了時との差の平均値は, %FVC で 60 mg 群: -4.47 であった. ALS 患者を対象にした他の臨床試験³⁾のプラセボにおいてほぼ同期間(6 ヶ月)で-13.8 の減少が見られており, 本剤における呼吸機能低下の抑制効果が期待された. ALS 患者は呼吸機能低下により人工呼吸器を用いなければ通常は 2~4 年で死亡することから, 本治験における結果は本剤の有効性を示唆するものと考えた.

(2) 安全性

安全性解析対象被験者 30 mg 群 5 名, 60 mg 群 14 名において, 副作用は 60 mg 群 1 名(7.1%)に 2 件認められたが, いずれも軽度であり, ALS 患者への使用の安全が示唆された.

なお, 既承認の適応(脳梗塞急性期)における本剤の副作用は, 承認時の集計にて, 総被験者数 569 名のうち 26 名(4.57%)に認められている. 本治験の副作用発現率は 60 mg 群 1 名(7.1%)であり, 脳梗塞急性期に比較し, 同程度の頻度と考えた.

(3) 全般的結論

本剤の ALS に対する有効性及び安全性が示唆された.

2.7.6.5.4 死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

第1期投与開始日を、投与開始1日目とした。

【症例番号：Y-1, 30 mg群】

被験者背景：年齢：7歳 性別：女

診断名：孤発性 発症時期：投与開始4年前夏頃

初発症状：四肢症状 重症度分類：3度

反射異常：下肢（バビンスキー徴候陽性） 神経原性変化：有

既往歴：無 合併症：無

本剤投与：第1期：投与開始1日目～投与開始14日後

第2期：投与開始28～32日後，投与開始35～39日後

第3期：投与開始57～61日後，投与開始63～67日後

第4期：投与開始85～89日後，投与開始91～95日後

第5期：投与開始112～116日後，投与開始119～123日後

第6期：投与開始141～145日後，投与開始147～151日後

第6期観察終了日：投与開始170日後

有害事象：呼吸不全

発現日：投与開始145日後 重症度：中等度

転帰：持続（投与開始378日後現在） 治験薬との関連性：関連なし

有害事象発現日の使用薬剤等

有害事象の発現日における使用薬剤等	治験薬投与開始前2ヶ月～治験終了時における使用方法			
	経路	一日量	開始	終了
メチコパール	経口	1.5 mg	前継続	後継続
ユベラ N ソフトカプセル	経口	600 mg	前継続	後継続
リルテック	経口	100 mg	前継続	後継続
酸化マグネシウム	経口	1.0 g	投与開始58日後	後継続
BiPAP	—	—	投与開始65日後	後継続
プルゼニド	経口 (頓用)	24 mg	投与開始25日後	後継続
呼吸理学療法	—	—	投与開始143日後	投与開始156日後

発現状況，症状，処置等の経過

投与開始 57 日後	治験薬第 3 期投与開始にて入院。入院時，血液ガス分析にて PO_2 73.3, PCO_2 54.3 と呼吸機能低下あり。入院後，全身倦怠感の増強，食思不振見られる。
投与開始 63 日後	血液ガス分析実施したところ， PCO_2 60.5 と CO_2 の貯留傾向見られる。
投与開始 67 日後	治験薬第 3 期投与終了（投与開始 72 日後退院）
投与開始 85 日後	治験薬第 4 期投与開始にて入院。BiPAP, 50 分程度で苦しくなる。（しかし，慣れてきている）
投与開始 86 日後	現在の全身状態を考えると，BiPAP を使用する意味は乏しいかもしれないが，食欲や倦怠感の改善は使用前と比較し，得られているので今後も続けることとする。
投与開始 88 日後	動脈血液ガス分析にて CO_2 の著しい貯留（ PCO_2 65.6）が認められた。
投与開始 91 日後	BiPAP は夜間中使用は無理との訴えあり。
投与開始 95 日後	治験薬第 4 期投与終了時より入院期間を延長し，呼吸機能について経過を観察することとする。
投与開始 96 日後	本日より夜間 BiPAP 装着開始。
投与開始 109 日後	CO_2 貯留軽減（ PCO_2 60.5）。
投与開始 112 日後	治験薬第 5 期投与開始。
投与開始 113 日後	投与開始 96 日後より夜間 BiPAP 装着してから装着中は眠れないが，はずした後は眠れるとのこと。
投与開始 123 日後	治験薬第 5 期投与終了（投与開始 126 日後退院）
投与開始 141 日後	治験薬第 6 期投与開始（投与開始 140 日後入院）
投与開始 145 日後	夜間 BiPAP 継続使用開始となった（日中も使用することあり）。
投与開始 151 日後	治験薬第 6 期投与終了（投与開始 157 日後退院）

担当医師コメント

BiPAP 夜間継続装着が必要となった投与開始 145 日後を重篤な有害事象の発現日として取り上げることとした。投与期間中，観察期間中を比較しても，呼吸状態の進行に差はなく，呼吸不全は病気に伴う自然経過であると考えられ，治験薬との因果関係はないと判断する。

なお，本事象に関連した重篤な有害事象として，投与開始 88 日後に発現した PCO_2 増加を投与開始 119 日後に詳細報告している。

BiPAP (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

PO_2 (Partial pressure of oxygen) : 酸素分圧

PCO_2 (Partial pressure of carbon dioxide) : 二酸化炭素分圧

【症例番号：Y-2, 30 mg群】

被験者背景：年齢：31歳 性別：男
 診断名：家族性 発症時期：投与開始6ヶ月前
 初発症状：四肢症状 重症度分類：3度
 反射異常：無 神経原性変化：有
 既往歴：無 合併症：無

本剤投与：第1期：投与開始1日目～投与開始14日後
 第2期：投与開始29～33日後，投与開始39～43日後
 第3期：投与開始56～60日後，投与開始63～67日後
中止日：投与開始67日後

有害事象：呼吸不全

発現日：投与開始31日後 重症度：重度
転帰：持続（投与開始371日後現在） 治験薬との関連性：関連なし

有害事象発現日の使用薬剤等

有害事象の発現日における使用薬剤等	治験薬投与開始前2ヶ月～治験終了時における使用方法			
	経路	一日量	開始	終了
リルテック	経口	100 mg	投与開始18日前	後継続
呼吸理学療法	—	—	投与開始30日後	投与開始42日後

発現状況，症状，処置等の経過

投与開始31日後	朝，前夜胸が膨らまない気がして寝苦しいとの訴えあり．夜はベットを15度ギャッジアップしたところ良眠できた．これらの事象は呼吸筋低下のために生じたと判断． BiPAP（鼻マスクによる人工呼吸器）を夜間のみ開始． 上記の状態は現時点まで継続している．
投与開始32日後	
投与開始45日後	

担当医師コメント

本被験者は治験薬投与開始前から進行が極めて早い被験者であり，時期的に呼吸不全の症状が始まってもおかしくないと考えられ，治験薬との因果関係はないと判断する．治験薬投与前，又は休薬期間に比較して治験薬投与中に原疾患が著しく悪化しているわけではなく，髄液検査を含めたいくつかの検査値において改善傾向が認められているので治験薬の投与は継続している．

BiPAP（Bilevel positive airway pressure）：人工呼吸器（非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法）

【症例番号：Y-4, 30 mg群】

被験者背景：年齢：6歳 性別：男

診断名：孤発性 発症時期：投与開始3年1ヶ月前

初発症状：四肢症状 重症度分類：3度

反射異常：顔面（下顎反射亢進） 神経原性変化：有

既往歴：無 合併症：無

本剤投与：第1期：投与開始1日目～投与開始14日後

第2期：投与開始30日後，投与開始33～37日後，投与開始41～44日後

第3期：投与開始56～58日後，投与開始61～65日後，投与開始70～71日後

第4期：投与開始89～93日後，投与開始96～100日後

第5期：投与開始113～114日後，投与開始117～119日後，投与開始124～128日後

第6期：投与開始142～146日後，投与開始149～153日後

第6期観察終了日：投与開始170日後

有害事象：気管支炎 NOS

発現日：投与開始150日後 重症度：中等度

転帰：消失（投与開始156日後現在） 治験薬との関連性：関連なし

有害事象発現日の使用薬剤等

有害事象の発現日における使用薬剤等	治験薬投与開始前2ヶ月～治験終了時における使用方法			
	経路	一日量	開始	終了
リルテック	経口	100 mg	前継続	後継続
呼吸理学療法	—	—	投与開始146日後	投与開始155日後
エンシュアリキッド	経管	1500 mL	投与開始30日後	後継続

発現状況，症状，処置等の経過

投与開始142日後 投与開始150日後 投与開始151日後	治験薬第6期投与目的にて入院。 夜より痰のからみあり，タッピング，喀痰吸引により改善。 夕より再度痰のからみあり，このときは痰が十分にとれず，夜間呼吸苦あり（2:30 a.m. SaO ₂ 88）. 酸素1L投与し，SaO ₂ 90台に回復．ペントシリン2 g×2/日，ラクテック500 mL＋ビソルボン1A，テオフィリン1A開始．内服もムコダイン3T，ビソルボン3T開始．
投与開始152日後 投与開始153日後	呼吸苦改善。 WBC 13,000，CRP 20.29，血液ガス Room Air でPO ₂ 52.4，PCO ₂ 40.1 とCO ₂ の貯留は認めなかったものの，気管支炎が続いており，同日退院予定であったが，入院を延長した．
投与開始154,155日後 投与開始156日後	呼吸苦なく，SaO ₂ 95～97（酸素1L投与中）. CRP 4.8，WBC 7000 と改善したため，同日退院．

担当医師コメント

治験薬との関連性は既に球麻痺症状が強く、治験薬を投与する以前からも痰のからみがあったことと、喀出が困難で気管支炎になったことがしばしばあるため、今回の気管支炎についても治験薬との関連性はないと判断する。今回生じた気管支炎の程度は中程度であると判断する。

NOS (Not otherwise specified) : 他に規定のない限り

SaO₂ (Arterial oxygen saturation) : 動脈血酸素飽和度

PO₂ (Partial pressure of oxygen) : 酸素分圧

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide) : 二酸化炭素分圧

【症例番号：Y-17, 60 mg群】

被験者背景：年齢：6歳 性別：男

診断名：孤発性 発症時期：投与開始2年7ヶ月前

初発症状：四肢症状 重症度分類：3度

反射異常：下肢（バビンスキー徴候陽性） 神経原性変化：無

既往歴：無 合併症：腰椎脊椎管狭窄症

本剤投与：第1期：投与開始1日目～投与開始14日後

第2期：投与開始29～33日後，投与開始35～39日後

第3期：投与開始56～60日後，投与開始63～67日後

第4期：投与開始81～85日後，投与開始88～92日後

第5期：投与開始109日後，投与開始112～116日後，投与開始119～122日後

中止日：投与開始167日後

有害事象：急性気管支炎 NOS

発現日：投与開始115日後 重症度：重度

転帰：消失（投与開始252日後現在） 治験薬との関連性：関連なし

有害事象発現日の使用薬剤等

有害事象の発現日における使用薬剤等	治験薬投与開始前2ヶ月～治験終了時における使用方法			
	経路	一日量	開始	終了
メチコバル	経口	1500 μg	前継続	投与開始162日後
ユベラ NS	経口	600 mg	前継続	投与開始162日後
ハイシー	経口	3 g	前継続	後継続
インテバン軟膏	外用 (頓用)	適量	投与開始38日後	後継続
BiPAP	—	—	投与開始68日後	投与開始140日後
呼吸理学療法	—	—	投与開始113日後	後継続
アルサルミン	経口	3 g	前継続	後継続
カマ	経口	2 g	前継続	投与開始122日後
アンダームクリーム	外用 (頓用)	適量	投与開始67日後	後継続
タリビット点眼液	外用 (頓用)	適量	投与開始52日後	後継続
ムコダイン	経口	750 mg	投与開始114日後	投与開始162日後
ビソルボン	吸入	適量	投与開始114日後	後継続

発現状況，症状，処置等の経過

投与開始 109 日後	治験薬第 5 期投与目的にて入院。
投与開始 114 日後	痰が出るのでムコダイン（1 日 3 回，1 回 1 錠）内服する。
投与開始 115 日後	痰の増加あり。咳嗽が見られるようになる。
投与開始 116 日後	熱発が出現。
投与開始 117 日後	38℃台の高熱となる。
投与開始 118 日後	抗生剤パンスポリン（1 日 2 回，1 回 1 g）使用開始する。投与開始 119 日後胸部レントゲン上，右肺野の気管支影の増強あり，採血にて CRP 10.69 と上昇が見られたため，急性気管支炎と診断した。その後解熱し，痰量の減少あり。
投与開始 122 日後	治験薬第 5 期投与終了後，退院予定であったが，症状が未回復のため，入院を延長した。
投与開始 127 日後	症状は軽快しており，パンスポリン投与を中止した。
投与開始 128 日後	痰のからみに対してビソルボン点滴（1A/日）を使用開始。

担当医師コメント

誤嚥性ではないが，家族が風邪を引いており，そこからウイルスに感染した可能性を否定できない。また，有害事象発現後も治験薬を投与継続しているが，継続中に解熱や痰量の減少が見られたことから治験薬との因果関係はないと考える。

有害事象：呼吸不全

発現日：投与開始140日後 重症度：重度

転帰：持続（投与開始283日後現在） 治験薬との関連性：関連なし

有害事象発現日の使用薬剤等

有害事象の発現日における使用薬剤等	治験薬投与開始前 2 ヶ月～治験終了時における使用方法			
	経路	一日量	開始	終了
メチコバル	経口	1500 μg	前継続	投与開始 162 日後
ユベラ NS	経口	600 mg	前継続	投与開始 162 日後
ハイシー	経口	3 g	前継続	後継続
インテバン軟膏	外用 (頓用)	適量	投与開始 38 日後	後継続
BiPAP	—	—	投与開始 68 日後	投与開始 140 日後
呼吸理学療法	—	—	投与開始 113 日後	後継続
アルサルミン	経口	3 g	前継続	後継続
アンダームクリーム	外用 (頓用)	適量	投与開始 67 日後	後継続
タリビット点眼液	外用 (頓用)	適量	投与開始 52 日後	後継続
ムコダイン	経口	750 mg	投与開始 114 日後	投与開始 162 日後
ビソルボン	吸入	適量	投与開始 114 日後	後継続
ソリタ T3G	静注	1000 mL	投与開始 140 日後	投与開始 144 日後
ガスター	静注	20 mg	投与開始 140 日後	投与開始 144 日後

アミカリック	静注	500 mL	投与開始 140 日後	投与開始 156 日後
ビタメジン	静注	1V	投与開始 140 日後	投与開始 144 日後
ソリタ T3	静注	500 mL	投与開始 140 日後	投与開始 140 日後
モダシン	静注	2 g	投与開始 140 日後	投与開始 149 日後
ブレドバ	静注	約 24 時間で 300 mg	投与開始 140 日後	投与開始 141 日後

発現状況，症状，処置等の経過

投与開始 53 日後	治験薬第 3 期投与開始にて入院。同日，仰臥位で寝る事は困難（dyspnea のため）夜間も 20 度前後の bed up を必要。
投与開始 68 日後 投与開始 84 日後	BiPAP の練習開始した（1 日 30～40 分でスタート）。 BiPAP AM 1 hr, PM 30 分行う（装着時は明らかに dyspnea が軽減するとのこと）。
投与開始 91 日後	BiPAP AM, PM, 寝る前 30 分ずつ行う。自ら時間の延長を希望する。BiPAP を行った後は明らかに dyspnea の改善あるとのこと。
投与開始 109 日後 投与開始 114 日後 投与開始 115 日後 投与開始 116 日後 投与開始 117 日後 投与開始 118 日後	治験薬第 5 期投与目的にて入院。 痰が出るのでムコダイン（1 日 3 回，1 回 1 錠）内服する。 痰の増加あり。咳嗽が見られるようになる。 熱発が出現。 38℃台の高熱となる。
投与開始 122 日後	抗生剤パンスポリン（1 日 2 回，1 回 1 g）使用開始する。投与開始 119 日後胸部レントゲン上，右肺野の気管支影の増強あり，採血にて CRP 10.69 と上昇が見られたため，急性気管支炎と診断した。その後解熱し，痰量の減少あり。
投与開始 127 日後	治験薬第 5 期投与終了後，退院予定であったが，症状が未回復のため，入院を延長した。
投与開始 128 日後 投与開始 129 日後	症状は軽快しており，パンスポリン投与を中止した。BiPAP 装着時間が徐々に延長されており，呼吸状態も悪化していることから急変時は挿管，レスピレータ装着を行う事とする方向で患者の意思を確認した。
投与開始 134 日後	痰のからみに対してビソルボン点滴（1A/日）を使用開始。
投与開始 140 日後	再び気管支炎の再燃と考えられる。炎症反応の上昇，気道症状の悪化が見られ，抗生剤ペントシリン（1 日 2 回，1 回 1 g）使用開始とする。しかし症状及び炎症反応の改善乏しく，呼吸不全をきたした。
投与開始 143 日後 投与開始 148 日後	Dyspnea の自覚強く，気管切開及びレスピレータの装着も考えているとのこと。 気管切開による従量式人工呼吸器を装着した。また同日より抗生剤をモダシン（1 日 2 回，1 回 1 g）に変更した。 抗生剤ダラシン（1 日 2 回，1 回 600 mg）を追加とした。 WBC 3,200, CRP 2.99 と低下しており，気管支炎は軽快している。

担当医師コメント

急性気管支炎は誤嚥性ではないが、家族が風邪を引いており、そこからウイルスに感染した可能性を否定できない。また、有害事象発現後も治験薬を投与継続していたが、症状が一度軽快しており、治験薬との因果関係はないと考える。呼吸不全悪化は原疾患に起因する呼吸筋力低下による呼吸困難の増強である。気管支炎の再燃以降の期間、治験薬は投与していないが、悪化が見られたことから治験薬との因果関係はないと考える。投与開始 151 日後の検査結果を見てから治験薬第 6 期投与開始するかどうか判断する。

NOS (Not otherwise specified) : 他に規定のない限り

BiPAP (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

【症例番号：Y-19, 60 mg群】

被験者背景：年齢：3歳 性別：女

診断名：孤発性 発症時期：投与開始1年11ヶ月前

初発症状：四肢症状 重症度分類：3度

反射異常：下肢（バビンスキー徴候陽性） 神経原性変化：有

既往歴：右中足骨骨折 合併症：無

本剤投与：第1期：投与開始1日目～投与開始14日後

第2期：投与開始32～36日後，投与開始39～43日後

中止日：投与開始60日後

有害事象：呼吸不全

発現日：投与開始60日後 重症度：重度

転帰：死亡（投与開始184日後現在） 治験薬との関連性：関連なし

有害事象発現日の使用薬剤等

有害事象の発現日における使用薬剤等	治験薬投与開始前2ヶ月～治験終了時における使用方法			
	経路	一日量	開始	終了
ユベラ顆粒	経口	300 mg	投与開始2日後	後継続
ハイシー	経口	3 g	投与開始2日後	後継続
リルテック	経口	100 mg	前継続	後継続
カロマイド散	経口	1500 μg	投与開始2日後	後継続
ムコダイン	経口	750 mg	前継続	後継続
エンシュアリキッド	経管	250 mL	前継続	後継続

発現状況，症状，処置等の経過

投与開始3ヶ月前	風呂に入ると仰向けになると息苦しくなる。 喉に圧迫感あり，鼻に声が抜ける感じがするようになる。他院受診。%VC：80%となったため，気管切開の必要性について話される。 息苦しくなり他院入院。BiPAP装着したがかえって息苦しくなる。%VC：73%。 ベットをギャッジアップしないと寝苦しくなる。 他院を退院。 当院外来受診。BiPAP装着したが，かえって息苦しくなって今はやっておらず。%VC：73%。 呼吸筋力低下進行中，本日より治験薬第1期投与開始。%VC：71%。 第1期投与終了。%VC：61.1。 第2期投与開始。投与開始14日後に退院後，他院を再度受診，BiPAPすすめられて施行したが，合わず。今はやらなくても眠れる。ベットのギャッジアップしたりしなかったり。%VC：68.6%。 第2期投与終了。%VC：45.7。
投与開始2ヶ月前	
投与開始67日前	
投与開始1ヶ月前	
投与開始21日前	
投与開始8日前	
投与開始1日目	
投与開始14日後	
投与開始32日後	
投与開始43日後	

投与開始 60 日後	%VC : 42.7%. データ上投与期間中の方が%VC の低下大. 通いのためつかれかもしれない. 少なくとも患者自身も点滴投与期間中病気が緩やかになった感じはない. 話し合いの結果, 原疾患の悪化で効果期待できず中止とする. 夜 2 時間, 昼寝の時 BiPAP 使用.
投与開始 76 日後	治験中止後受診, 呼吸困難は少しずつ進行. BiPAP 3 hr/day.
投与開始 84 日後	適用外使用でミノマイシンを 200 mg/day 処方.
投与開始 95 日後	他院入院. この後も呼吸困難進行.
投与開始 177 日後	ナルコーシスとなる.
投与開始 184 日後	呼吸不全のため死亡.

担当医師コメント

治験薬投与中は%VC の低下は見られるものの, 呼吸不全なしであり, 治験薬中止時 (投与開始 60 日後) の呼吸不全は治験薬投与終了後から 2 週間以上経過してから生じており, 治験薬との因果関係はないと判断する. 呼吸不全悪化による死亡については治験薬投与終了後から 4 ヶ月以上は経過していること, 病気の経過も原疾患進行による自然経過と考えられる事から, 治験薬との因果関係はないと判断する. 投与開始 189 日後に治験中止後の経過について他院担当医に電話にて確認した. 死亡する 2 週前 PCO₂ 80%. なお, 他院担当医より死亡する直近においては検査上, また理学所見上, 腎機能障害を示唆する所見はなかったとコメントあり.

%VC (% vital capacity) : %肺活量

BiPAP (Bilevel positive airway pressure) : 人工呼吸器 (非侵襲的間歇陽圧式呼吸療法)

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide) : 二酸化炭素分圧

【症例番号：Y-20, 60 mg群】

被験者背景：年齢：5歳 性別：男

診断名：孤発性 発症時期：投与開始1年4ヶ月前

初発症状：球症状 重症度分類：2度

反射異常：下肢（バビンスキー徴候陽性） 神経原性変化：有

既往歴：無 合併症：高血圧

本剤投与：第1期：投与開始1日目～投与開始14日後

第2期：投与開始36～40日後，投与開始42～46日後

第3期：投与開始59～63日後，投与開始66～70日後

第4期：投与開始88～92日後，投与開始95～99日後

第5期：投与開始113～117日後，投与開始119～123日後

第6期：投与開始141～145日後，投与開始147～151日後

第6期観察終了日：投与開始165日後

有害事象：肺炎NOS

発現日：投与開始16日後 重症度：重度

転帰：消失（投与開始28日後現在） 治験薬との関連性：関連なし

有害事象発現日の使用薬剤等

有害事象の発現日における使用薬剤等	治験薬投与開始前2ヶ月～治験終了時における使用方法			
	経路	一日量	開始	終了
リルテック	経口	100 mg	前継続	後継続
ムコダイン	経口	1500 mg	前継続	後継続
レフトーゼ	経口	270 mg	投与開始1日前	投与開始29日後
ユベラ	経口	300 mg	投与開始1日前	後継続
アムロジン	経口	5 mg	投与開始1日前	後継続
デパス	経口	0.5 mg	前継続	後継続
レンドルミン	経口	0.25 mg	前継続	投与開始17日後
ノーシン	経口	不明	投与開始16日後	投与開始18日後

発現状況、症状、処置等の経過

投与開始 1 日前	MCI-186 ALS に対する有効性、安全性の試験に参加目的で入院。
投与開始 1 日目	MCI-186 60 mg/日、投与開始。
投与開始 14 日後	MCI-186 14 日間投与後、やや呑み込みがよくなったと自覚的に改善し退院。
投与開始 16 日後	午後 38.8℃、ノーシン服用し下熱。
投与開始 17 日後	午後 38.7℃、ノーシン服用し下熱。
投与開始 18 日後	発熱、ノーシン服用し下熱したが、来院するよう勧め、検査したところ右下葉に肺炎像認め、WBC 15,900、CRP 31.62、体温 37.6℃、肺炎と診断。入院して治療を開始。ペントシリン 4 g/日投与開始。
投与開始 19 日後	ペントシリンに加えて、ダラシン 1.2 g/日、チエナム 1.0 g/日、ベニロン 5.0 g/日投与開始。また、対処療法として酸素を 1.0 L/分注入開始した。
投与開始 21 日後	WBC 18,300、CRP 27.69、胸部 X 線上肺炎は未回復。酸素 2.0 L/分に増量。
投与開始 22 日後	内科受診。ペントシリンからバンコマイシン 1.0 g/日に変更。誤嚥性肺炎の可能性が高いとのコメント。血液ガス PO ₂ 77.4、PCO ₂ 40.9。
投与開始 23 日後	朝、経鼻管挿入。エンシュアリキッド 1 日 3 回開始。血液ガス PO ₂ 93.1、PCO ₂ 38.9 と回復。
投与開始 24 日後	全身状態改善。体温 36.7℃、WBC 12,700、CRP 12.30 と改善。

担当医師コメント

入院を要するため、重篤と判断。治験薬投与中は発熱が見られず、投与終了 2 日後に発熱が生じたこと、以前から球麻痺症状が強い患者であり、原疾患の影響による誤嚥性肺炎と考えられることから治験薬との因果関係はないと考える。

有害事象：嚥下障害

発現日：投与開始31日後 重症度：重度

転帰：持続（投与開始275日後現在） 治験薬との関連性：関連なし

有害事象発現日の使用薬剤等

有害事象の発現日における使用薬剤等	治験薬投与開始前 2 ヶ月～治験終了時における使用方法			
	経路	一日量	開始	終了
リルテック	経口	100 mg	前継続	後継続
ムコダイン	経口	1500 mg	前継続	後継続
アクディーム	経口	270 mg	投与開始 30 日後	後継続
ユベラ	経口	300 mg	投与開始 1 日前	後継続
エンシュアリキッド	経管	1500 mL	投与開始 23 日後	投与開始 31 日後
アムロジン	経口	5 mg	投与開始 1 日前	後継続
デパス	経口	0.5 mg	前継続	後継続
アモバン	経口	7.5 mg	投与開始 18 日後	後継続
ボルタレンサボ	外用	25 mg	投与開始 31 日後	投与開始 32 日後

サイレース	静注	2 mg	投与開始 31 日後	投与開始 34 日後
ラクテック G	静注	500 mL	投与開始 31 日後	投与開始 37 日後
ガスター	静注	10 mg	投与開始 31 日後	投与開始 37 日後
アミノフリード	静注	500mL	投与開始 31 日後	投与開始 36 日後
ビタメジン	静注	1V	投与開始 18 日後	投与開始 35 日後
アスコルチン	静注	500 mg	投与開始 18 日後	投与開始 35 日後
ビソルボン	静注	4 mg	投与開始 31 日後	投与開始 35 日後
ペントシリン	静注	4 g	投与開始 31 日後	投与開始 35 日後
ソリタ T3G	静注	1000 mL	投与開始 31 日後	投与開始 35 日後
ソセゴン	筋注	30 mg	投与開始 31 日後	投与開始 31 日後

発現状況、症状、処置等の経過

投与開始 1 年 4 ヶ月前	嚙む力が弱くなってきた。
投与開始 1 年前 1 ヶ月	顔の左側がつるような感じを自覚した。
投与開始 1 年前	固形物が食べにくくなり、食事は軟食のみとなった。
投与開始 363 日前	物が嚙めないことを主訴として他院を受診した。
投与開始 271 日前	当科初診。このころミキサー食。ハシ又はスプーン使用。
投与開始 5 ヶ月前	たまにヨダレがでるようになる。
投与開始月	しゃべり聞き取りずらくなる。
投与開始 1 日前	MCI-186 ALS に対する有効性、安全性の試験に参加目的で入院。
投与開始 1 日目	MCI-186 60 mg/日、投与開始。
投与開始 14 日後	MCI-186 14 日間投与後、やや呑み込みがよくなったと自覚的に改善し退院。
投与開始 16 日後	肺炎を発現したが、この件については既に重篤な有害事象として報告済である。
投与開始 28 日後	肺炎が回復 (WBC, CRP より)。
投与開始 30 日後	胃瘻造設術の実施について本人から同意取得。
投与開始 31 日後	胃瘻造設術を施行した。
投与開始 35 日後	被験者の安全性確保の点から第 2 期投与開始をずらしていたが、状態が落ち着いていることを確認し、翌日より第 2 期投与開始することとした。
投与開始 36 日後	第 2 期投与開始した。(投与開始 35 日後のデータより CRP, WBC 高いが、WBC は低下傾向であること、胃瘻造設術に伴う炎症と考えるが軽快傾向であることから治験薬の投与開始は問題ないと判断)

担当医師コメント

以前から球麻痺症状が強い患者であり、原疾患の進行に伴う処置であるため、治験薬との因果関係はないと考える。

NOS (Not otherwise specified) : 他に規定のない限り

PO₂ (Partial pressure of oxygen) : 酸素分圧

PCO₂ (Partial pressure of carbon dioxide) : 二酸化炭素分圧

(MedDRA/J ver5.1)