率は，プラセボ群 4.1%（5/123 例），25 mg 群 7.3%（9/124 例），50 mg 群 5.7%（7/123 例）であった。プラセボ群，25 mg 群及び 50 mg 群の有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められず，本薬を筋肉内投与したときの安全性に問題は認められなかった。

(3)国内 763 試験における用法・用量の設定根拠及び結果

国内 761 試験において，「ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月以下」の部分集団解析を実施した結果，イベント発生までの期間延長効果及び ALSFRS-R 合計点数の低下抑制において用量反応性（単調及び飽和）が認められ，50 mg 群でより効果が期待されることが示唆された。一方，国内 761 試験及び国内 762 試験において，本薬 50 mg を筋肉内に長期投与した時の安全性に問題がないことが確認された。国内 763 試験における用量並びに投与方法（週 2 回筋肉内投与）は，この結果をもとに設定した。

国内 763 試験において，ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量（LS Mean）で，50 mg 群はプラセボ群に対し，群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間，*P* 値，以下同様）2.0（0.4，3.5，*P*=0.012）と統計学的に有意な低下抑制を示し，本薬 50 mg のプラセボに対する優越性が検証された。さらに，治療期を通じ，ALSFRS-R 合計点数の変化量（LS Mean）は両群とも経時的に低下し，いずれの評価時期でも 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度は有意に小さかった。一方，国内 763 試験の安全性解析対象集団において，治療期の有害事象発現率は，プラセボ群 65.6%（42/64 例），50 mg 群 61.5%（40/65 例），副作用発現率は，プラセボ群 1.6%（1/64 例），50 mg 群 7.7%（5/65 例）であった。プラセボ群，50 mg 群の有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められず，本薬を筋肉内投与したときの安全性が確認された。また，国内 763 試験の全期間（治療期及び継続投与期）の全例における有害事象発現率は 89.7%（113/126 例）であり，副作用発現率は 7.9%（10/126 例）であった。有害事象及び副作用の発現状況，加えて，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図でも臨床的に問題となるような変動は認められず，本薬 50 mg を筋肉内に長期投与した時の安全性に問題がないことが確認された。

(4)国内 762 試験における減量の有無

国内 762 試験（長期継続投与試験）では，本薬の投与量を 50 mg とした上で，副作用が発現した場合等，治験責任医師等の判断で適宜 25 mg（1 回 1 バイアル）に減量可能とした。しかし，治験薬の減量に至った有害事象の報告はなく，その他の理由による減量も行われなかった。したがって，本薬の用法・用量に 25 mg への減量に関する規定を設けないこととした。

なお，国内 763 試験の継続投与期では減量を可能としなかったが，特に安全性上で問題となる報告などは無かった。

以上より，国内 763 試験の治療期において，1 日 1 回本薬 50 mg を週 2 回，筋肉内に注射し，ALSFRS-R を用いた評価においてプラセボ群に対する有効性が検証された。また，有害事象及び副作用の発現状況にプラセボ群と 50 mg 群で明らかな違いは認められず，メコバラミン 50 mg を筋肉内に投与した際の安全性に問題は認められなかったことから，本薬の用法・用量（案）を，「通常，成人には，メコバラミンとして 50 mg を 1 日 1 回，週に 2 回，筋肉内に注射する」と設定した。

なお，国内 762 試験において治験薬の減量に至った被験者がいなかったことから，25 mg への減量規定を設ける必要はないと考えた。また，国内 761 試験及び国内 762 試験において有効性の維持を示唆する結果が認められ，安全性に問題が認められなかったことから，ALS 患者への負担は小さく，長期投与可能と考えた。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本項では，国内 761 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）の FAS のうち，「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団を対象とし，効果の持続性について評価した。

2.7.3.5.1 ALSFRS-R（国内 761 試験）

国内 761 試験の「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団を対象としたときの各評価時期における ALSFRS-R 合計点数の投与群ごとの観察期終了時からの変化量を表 2.7.3-77 に示した。また，ALSFRS-R 合計点数の中央値の推移を図 2.7.3-27 に示した。

50 mg 群の ALSFRS-R 合計点数の中央値は，全ての評価時期でプラセボ群と比べて高く，投与後 64～182 週の全ての評価時期で ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（単調）が認められた（*P*=0.001～0.018；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］の検定）。25 mg 群の ALSFRS-R 合計点数の中央値も，多くの時点でプラセボ群をやや上回っており，低下の抑制が維持された。投与後 76～182 週の全ての評価時期で ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（飽和）も認められた（*P*=0.003～0.015；Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定）。

表 2.7.3-77　各評価時期における ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの変化量（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下，追加解析）

評価時期（投与後）	プラセボ群（n=48）				25 mg 群（n=54）				50 mg 群（n=42）				Wilcoxon 順位和検定	
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	対比 [–1,0,1]	対比 [–2,1,1]
4 週	47	–2.0	–11	0	54	–1.0	–14	0	41	–1.0	–14	0	*P*=0.258	*P*=0.200
16 週	47	–6.0	–29	2	54	–4.0	–33	1	41	–3.0	–23	3	*P*=0.017	*P*=0.026
28 週	47	–9.0	–33	0	54	–9.0	–34	0	41	–6.0	–26	1	*P*=0.041	*P*=0.115
40 週	47	–11.0	–34	2	54	–12.5	–40	0	40	–8.0	–27	1	*P*=0.132	*P*=0.254
52 週	48	–14.5	–37	–1	54	–15.0	–40	0	41	–10.0	–32	0	*P*=0.111	*P*=0.195
64 週	48	–20.5	–40	–2	53	–17.0	–40	0	41	–12.0	–34	–1	*P*=0.018	*P*=0.056
76 週	48	–21.5	–40	–3	54	–19.0	–40	0	41	–14.0	–34	1	*P*=0.004	*P*=0.014
88 週	48	–23.0	–40	–3	54	–20.5	–40	0	41	–15.0	–34	1	*P*=0.005	*P*=0.015
100 週	48	–25.0	–40	–3	54	–22.0	–40	0	41	–17.0	–34	1	*P*=0.002	*P*=0.007
112 週	48	–25.5	–40	–3	54	–22.5	–40	0	39	–19.0	–34	1	*P*=0.003	*P*=0.010
124 週	48	–25.5	–40	–3	54	–23.0	–40	0	41	–19.0	–34	1	*P*=0.001	*P*=0.004
136 週	48	–25.5	–40	–3	53	–24.0	–40	0	41	–20.0	–34	1	*P*=0.001	*P*=0.003
148 週	48	–25.5	–40	–3	54	–24.0	–40	0	41	–21.0	–38	1	*P*=0.002	*P*=0.006
160 週	48	–26.0	–40	–3	54	–24.5	–40	0	40	–21.0	–38	1	*P*=0.003	*P*=0.009
172 週	48	–26.0	–40	–3	54	–26.0	–40	0	41	–21.0	–38	1	*P*=0.003	*P*=0.013
182 週	48	–26.5	–40	–3	54	–26.5	–40	0	41	–22.0	–38	1	*P*=0.003	*P*=0.013

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.2.25 を引用）

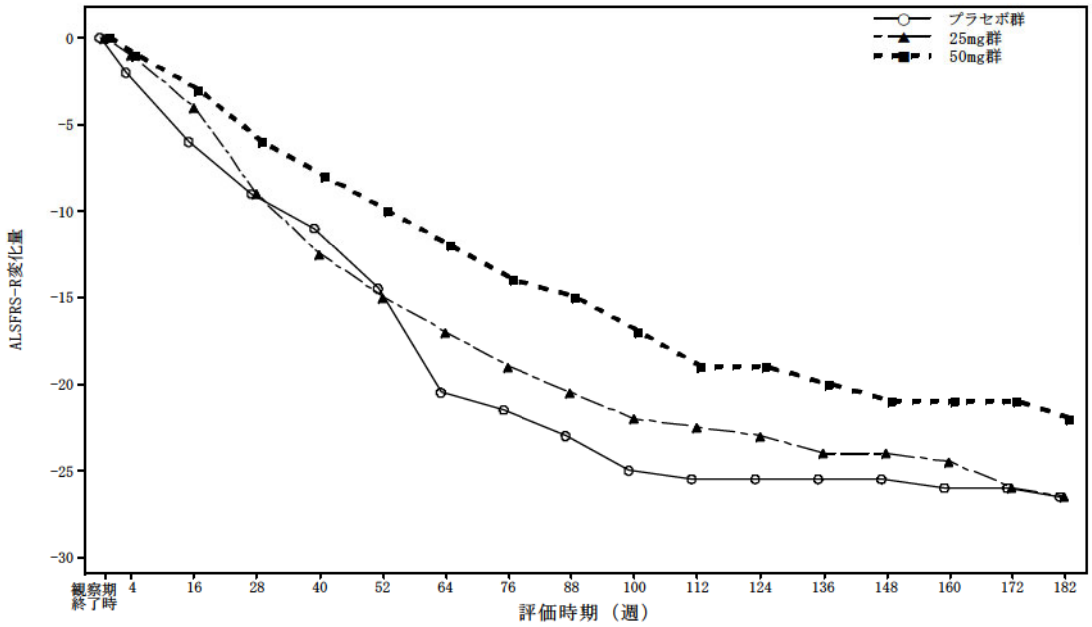


図 2.7.3-27　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下，追加解析）

（図 2.7.6.6-7 を引用）

2.7.3.5.2 イベント発生までの期間（国内 761 試験及び国内 762 試験の統合解析）

国内 761 試験の FAS の「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団を対象とし，治療期登録からイベント発生までの期間について継続投与試験の国内 762 試験と統合（すなわち，国内 761 試験でイベントが発生しなかった被験者に対しては，国内 762 試験におけるイベント発生状況を解析に含める）した結果を表 2.7.3-78 に示した。また，治療期登録からの累積イベント発生率を図 2.7.3-28 に示した。FAS 全体（ただし，国内 762 試験の GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外）及び「発症から 12 ヵ月超」の部分集団について，同様に国内 761 試験及び国内 762 試験を統合した結果を，それぞれ添付資料 5.3.5.3.1 の表 2-1-1 及び表 2-1-3 に添付し，治療期登録からの累積イベント発生率を，それぞれ添付資料 5.3.5.3.1 の図 2-1-1 及び図 2-1-3 に添付した。

当該統合解析は，国内 761 試験の各投与群に対し，イベント発生までの期間について国内 761 試験及び国内 762 試験通期（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）で Kaplan-Meier 法により投与群ごとの生存曲線を算出したものである。国内 761 試験で中止又はイベント発生により完了した被験者は統合解析でも同様にイベント・打ち切りとして扱った。また，国内 761 試験の治療期（182 週）を完了した被験者のうち，国内 762 試験に移行した被験者は，国内 762 試験の 52 週までのイベント，中止，打ち切り日をもって国内 761 試験登録日からの期間を計算し，国内 762 試験に移行しなかった被験者は，投与後 182 週評価時の許容期間の下限である 180 週目（1261 日目）をもって打ち切りとした。国内 762 試験の GCP 違反例（[redacted]，[redacted] 及び[redacted]）については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外されたことに伴い，当該解析においては国内 761 試験の投与後 182 週評価時の許容期間の下限である 180 週目（1261 日目）をもって打ち切りとした。

統合解析においても，国内 761 試験のみの解析結果（2.7.3.2.3.1 項）と同様，「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団において，イベント発生までの期間の延長に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれ P=0.006 及び P=0.009；ログランクスコアを用いた対比［–1，0，1］及

び対比［–2，1，1］の検定)。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 25 mg 群 0.659（0.394，1.102），50 mg 群 0.471（0.253，0.875），国内 761/762 試験メコバラミン群合計 0.557（0.346，0.896）であり，各投与群におけるイベント発生率 50%までの期間（95%信頼区間）は，プラセボ群 570（465，720）日に対し，25 mg 群 1087（564，1544）日，50 mg 群 1197（609，–）日であった。

表 2.7.3-78　治療期登録からイベント発生までの期間（日）（統合解析，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）

項目	投与群			対比 [a]	
	プラセボ群 (n=48)	25 mg 群 (n=54)	50 mg 群 (n=42)	[–1, 0, 1] (単調)	[–2, 1, 1] (飽和)
中央値（95%信頼区間）	570 (465, 720)	1087 (564, 1544)	1197 (609, –)	*P*=0.006	*P*=0.009
25%点（95%信頼区間）	363 (201, 491)	410 (304, 594)	448 (337, 1062)		
75%点（95%信頼区間）	925 (709,–)	– (1186,–)	– (–,–)		
各投与群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.659 (0.394, 1.102)	0.471 (0.253, 0.875)		
メコバラミン群合計のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.557 (0.346, 0.896)			

国内 762 試験の GCP 違反例については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外した。
–: 算出不能，イベント: 非侵襲的呼吸補助装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡
a: ログランクスコアを用いた対比の検定の *P* 値。

（添付資料 5.3.5.3.1 の表 2-1-2 を引用）

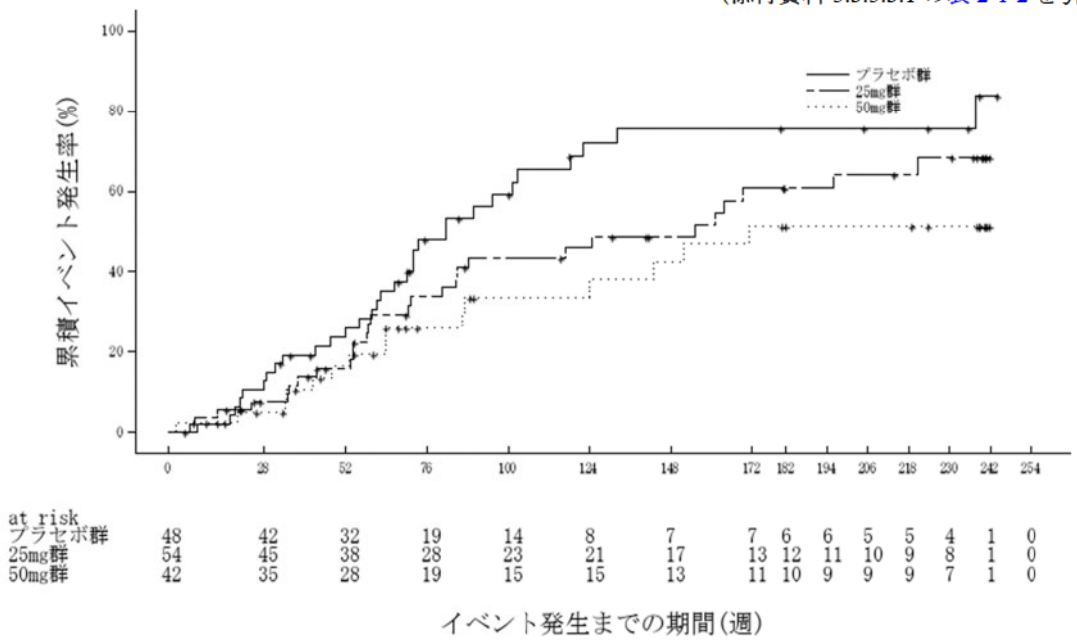


図 2.7.3-28　治療期登録からの累積イベント発生率
（統合解析，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）

国内 762 試験の GCP 違反例については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外した。

（添付資料 5.3.5.3.1 の図 2-1-2 を引用）

2.7.3.6 付録

該当せず。

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への暴露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 4
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 9
2.7.4.1.2.1 国内 763 試験 9
2.7.4.1.2.2 国内 761 試験 10
2.7.4.1.2.3 国内 762 試験 10
2.7.4.1.2.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 10
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 11
2.7.4.1.3.2 疾患の特性 13
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の概要 19
2.7.4.2.1.1 国内 763 試験 19
2.7.4.2.1.2 国内 761 試験 21
2.7.4.2.1.3 国内 762 試験 22
2.7.4.2.1.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 22
2.7.4.2.2 有害事象の解析 23
2.7.4.2.2.1 主な有害事象及び副作用 23
2.7.4.2.2.2 有害事象及び副作用の重症度 34
2.7.4.2.2.3 初発時期別の有害事象の集計 36
2.7.4.2.2.4 国内 761 試験の ALS 発症から治験開始日までの期間別解析 43
2.7.4.2.2.5 国内 762 試験の ALS 重症度別解析 45
2.7.4.2.2.6 死亡 46
2.7.4.2.2.7 その他の重篤な有害事象 48
2.7.4.2.2.8 その他の重要な有害事象 53
2.7.4.2.2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 56
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明 63
2.7.4.3 臨床検査値の評価 63
2.7.4.3.1 国内 763 試験 63
2.7.4.3.2 国内 761 試験 64
2.7.4.3.3 国内 762 試験 66
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 66
2.7.4.4.1 バイタルサイン 66
2.7.4.4.1.1 国内 763 試験 66
2.7.4.4.1.2 国内 761 試験 66
2.7.4.4.1.3 国内 762 試験 67
2.7.4.4.2 心電図 67
2.7.4.4.2.1 国内 763 試験 67
2.7.4.4.2.2 国内 761 試験 70
2.7.4.4.2.3 国内 762 試験 70
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 70
2.7.4.5.1 内因性要因 70

2.7.4.5.1.1 国内 763 試験 70
2.7.4.5.1.2 国内 761 試験 74
2.7.4.5.2 外因性要因 76
2.7.4.5.2.1 国内 763 試験 76
2.7.4.5.2.2 国内 761 試験 77
2.7.4.5.3 薬物相互作用 77
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 78
2.7.4.5.5 過量投与 78
2.7.4.5.6 薬物乱用 78
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 78
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 78
2.7.4.5.9 自己投与時の安全性 79
2.7.4.6 市販後データ 81
2.7.4.6.1 国内の承認時（一部承認後含む），再審査終了時における副作用発現状況 81
2.7.4.6.2 定期的安全性最新報告（PSUR） 82
2.7.4.7 付録 82

臨床的安全性の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale-Revised	日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FVC	forced vital capacity	努力性肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
ID	identification	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 法による補正 QT 間隔
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

メコバラミン（以下，本薬）の筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する安全性は，国内 763 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験，医師主導治験），国内 761 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）及び国内 762 試験（国内 761 試験の継続長期投与オープン試験）の結果に基づき評価した。国内 762 試験については，カットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点での中止例，完了例及び投与継続例を対象に，中止例及び完了例については全データ，投与継続例については投与期間が 1 年以上の被験者の投与開始後 1 年（52 週評価時）までのデータを対象とした。安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示した。

なお，健康成人を対象とした第 1 相試験（外国 001 試験及び外国 002 試験）の安全性の結果は 2.7.6.1 項及び 2.7.6.2 項に示した。

表 2.7.4-1　安全性を評価した臨床試験一覧

試験名	対象 （ALS の重症度）	試験デザイン	1 日投与量	投与方法 投与期間	安全性解析対象 例数
国内 763 試験 （第 3 相）	孤発性 ALS 又は 家族性 ALS （1 度，2 度）	治療期： 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	プラセボ 又は 50 mg	週 2 回筋肉内投与 16 週間	プラセボ群：64 例 50 mg 群：65 例
		継続投与期： オープン	50 mg	週 2 回筋肉内投与 20[redacted] 年[redacted] 月まで	全期間（治療期及び継続投与期）の解析対象：126 例
国内 761 試験 （第 2/3 相）	孤発性 ALS 又は 家族性 ALS （1 度，2 度）	二重盲検 並行群間 プラセボ対照	プラセボ，25 又は 50 mg	週 2 回筋肉内投与 182 週間	プラセボ群：123 例 25 mg 群：124 例 50 mg 群：123 例
国内 762 試験 （第 3 相継続投与）	孤発性 ALS 又は 家族性 ALS （1 度～5 度）	オープン	50 mg （25 mg への減量可）	週 2 回筋肉内投与 医薬品製造販売承認時まで継続可能	144 例

2.7.4.1.1.1.1 安全性評価に用いた対象集団

安全性評価に用いた主な対象集団及び評価対象例数を表 2.7.4-2 に示した。臨床的安全性の項では，ALS 患者を対象とした国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験の結果を試験ごとに記載した。国内 763 試験については，治療期を対象とした各投与群の結果と，全期間（治療期及び継続投与期）のメコバラミン投与例を対象とした結果を示した。

また，本薬長期投与時の安全性を評価するため，国内 761 試験及び国内 762 試験におけるメコバラミン投与例を対象とした解析結果（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体）も適宜示した。

国内 763 試験では，これまでにデータカットオフを 2 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）実施し，安全性等の解析が行われた。臨床的安全性の項では，このうち 2 回目の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフのデータに基づく解析結果（総括報告書［分冊 B，添付資料 5.3.5.1.2］に添付）を示した。

国内 762 試験の安全性の結果は，主に 52 週評価最終日までのデータに基づく結果を記載し，有害事象の概要については，全治験期間を対象とした解析結果も示した。なお，52 週評価最終日とは，52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週までに完了・中止した被験者は完了日・中止日，52 週超の完了例，中止例及びカットオフ時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）での継続例は ALSFRS-R，%FVC，血液学的検査・血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの 52 週時評価の許容範囲内（50～54 週）の最も遅い評価日とした。国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体の解析では，国内 762 試験の中間報告書-2［補遺を含む］のカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに収集した全データを対象とした。国内 762 試験では，試験終了後，本治験に組み入れられた被験者 3 例（[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）について，実施医療機関が原資料を全て廃棄した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）旨を治験依頼者が電話にて確認した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。治験依頼者は当該 3 例を医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice；GCP）違反例と判断し，当該 3 例を除いた再解析を実施して，その結果に基づいて総括報告書（中間報告書-2）補遺（添付資料 5.3.5.2.2）及び総括報告書（最終報告書）補遺（添付資料 5.3.5.2.4）を作成した。臨床的安全性の評価においては，これらの補遺に基づく解析結果を示した。

また，国内 763 試験の全期間（治療期及び継続投与期）並びに国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体の解析は，いずれもメコバラミン投与例を対象として実施した。集計対象期間には，プラセボ投与期間（国内 763 試験の治療期［プラセボ群］，国内 761 試験［プラセボ群］）を含めないこととした。

安全性の評価は，安全性解析対象集団に基づき行った。各試験の安全性解析対象集団の定義を表 2.7.4-3 に記載した。なお，国内 761 試験で，治験薬の投与を受けたものの，対象疾患に合致しなかったため安全性解析対象集団から除外された被験者（3 例）の安全性の結果を 2.7.6.6.8.1 項に記載した。

表 2.7.4-2　安全性評価に用いた主な解析対象集団及び評価対象例数

試験名又は対象集団	評価対象例数（安全性解析対象集団）
国内 763 試験　治療期	129 例（プラセボ群 64 例，50 mg 群 65 例）
国内 763 試験　全期間（治療期及び継続投与期）	126 例（メコバラミン投与例）
国内 761 試験	370 例（プラセボ群 123 例，25 mg 群 124 例，50 mg 群 123 例）
国内 762 試験	144 例
国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体	291 例（メコバラミン投与例）

表 2.7.4-3　各試験の安全性の解析対象集団の定義

試験名	安全性解析対象集団の定義
国内 763 試験	治療期登録例のうち，以下に該当する被験者を除いた集団を安全性解析対象集団とした。 ・同意未取得の被験者 ・主要な対象疾患に関する下記の選択基準に合致しない被験者 · 本治験への参加について，本人より文書同意が得られた患者 · 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 · updated Awaji 基準の definite，probable 又は probable-laboratory supported に該当する孤発性又は家族性 ALS と診断された患者 · 観察期開始時において発症後 1 年以内の患者 · 観察期間（12 週間）中に，ALSFRS-R の合計点数が 1～2 点低下した患者 ・治験薬未投与の被験者 ・評価可能な安全性データが全くない被験者
国内 761 試験	治療期登録例のうち，以下に該当する被験者を除いた集団とした。 · 同意未取得の被験者 · 実施医療機関と治験依頼者の治験契約が未締結の状態で登録した被験者 · 主要な対象疾患に関する下記の選択基準に合致しない被験者 · 本人より文書による同意取得が可能な患者（代諾者より記名捺印又は署名による文書同意を得ることも可能とする） · 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 · El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の定めた clinically definite ALS，clinically probable ALS，clinically probable-laboratory-supported ALS に該当する患者 · 未投与例 · 評価可能な安全性データが全くない被験者
国内 762 試験	登録例のうち，以下に該当する被験者を除いた集団とした。 · 同意未取得の被験者 · 実施医療機関と治験依頼者の治験契約が未締結の状態で登録した被験者 · 対象疾患に関する下記の選択基準に合致しない被験者 · ALS 患者を対象とした国内 761 試験の完了例（761 試験において治療期を完了した被験者，非侵襲的呼吸補助装置の終日装着又は侵襲的呼吸補助装置の装着に至った被験者） · 本人より文書による同意取得が可能な患者（代諾者より記名捺印又は署名による文書同意を得ることも可能とする） · 未投与例 · 評価可能な安全性データが全くない被験者

2.7.4.1.1.1.2 有害事象の取扱い

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験の有害事象の取扱いを以下に示す。

2.7.4.1.1.1.2.1 有害事象の定義及び収集

有害事象とは，治験薬を投与された（国内 763 試験では，同意取得後に）被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又はその症状，徴候，あるいは臨床検査値等の異常変動をいい，治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。有害事象の評価方法を下記に示した。

なお，安全性評価者（治験責任医師又は治験分担医師）が原疾患の進行に伴う症状の悪化（気管切開，非侵襲的呼吸補助装置の装着，侵襲的呼吸補助装置の装着，呼吸機能低下に関する自覚症状等及び胃瘻造設等）と判断した事象は，有害事象として取り扱わないこととした（ただし，死亡を除く）。安全性評価者は，症状，徴候に基づく有害事象の評価のほか，臨床検査値，心電図及びバイタルサインの異常変動に基づいて有害事象を評価した。

(1)臨床検査値の異常変動に基づく有害事象

臨床検査値を確認し，基準値の範囲外である「異常値」の有無を確認した。異常値を認めた場合，「臨床検査値及び血圧・脈拍数の異常に関する採択基準」（添付資料 5.3.5.1.1 の付録 16.1.1 治験実施計画書の別紙 6）を参考に当該検査値の推移が臨床上問題かどうか判定し，異常変動ありの場合，有害事象として評価した。

(2)心電図，バイタルサインの異常変動に基づく有害事象

心電図，バイタルサインを確認し，厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」（添付資料 5.3.5.1.1 の付録 16.1.1 治験実施計画書の別紙 7）を参考に異常値の有無を確認した。投与後の心電図で「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」を参考にして，グレード 2 に該当する所見が認められた場合を異常変動とし，有害事象として評価した。また，バイタルサインは，(2) の「臨床検査値及び血圧・脈拍数の異常に関する採択基準」を参考に当該測定値の推移が臨床上問題かどうか判定し，異常変動ありの場合，有害事象として評価した。

国内 761 試験及び国内 762 試験において，有害事象は，治験薬投与期間中に発現した事象を評価し，重篤な有害事象の発現状況に関しては，投与終了（中止）28 日後まで調査した。ただし，各被験者の治験薬の投与終了日から 29 日以降に発現した事象であっても，安全性評価者が本治験との関連ありと判断した重篤な有害事象については，重篤な有害事象として扱った。

国内 763 試験において，同意取得時以降に認められた有害事象を調査した。ただし，重篤な有害事象の発現状況に関しては，投与終了（中止）28 日後まで調査した。有害事象の集計対象は，治験薬投与後から投与終了後 28 日以内に報告された事象とした。継続投与期に移行した被験者の治療期の有害事象は，継続投与期治療の最初の投与の前日までに発現した有害事象とした。

2.7.4.1.1.1.2.2 有害事象の重症度

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験では，有害事象の重症度は，下記の 3 段階（軽度，中等度，高度［国内 763 試験では重度］）で評価した。臨床検査値，心電図及びバイタルサインの異常変動に基づく有害事象の重症度は，厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」（添付資料 5.3.5.1.1 の付録 16.1.1 治験実施計画書の別紙 7）を参考に判定した。なお，薬安第 80 号で規定する「グレード 1」は「軽度」に，「グレード 2」は「中等度」に，「グレード 3」は「高度」に各々対応するものとした。

軽度： 不快感はあるが，通常の日常活動に支障が無い程度
中等度： 不快感のため通常の日常活動に支障をきたす程度
高度（国内 763 試験では重度）：就労不能若しくは通常の日常活動が不可能となるほど活動能力を奪われた状態

2.7.4.1.1.1.2.3 治験薬との因果関係

国内 763 試験に関しては，被験者の状態，治験薬の投与と発現の時間的関係等を考慮し，下

記の基準を参考として安全性評価者が判定した。治験薬との因果関係が「2.関連あり」に該当するものを因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

1.関連なし： 臨床検査値異常を含む臨床上の事象で，有害事象の発現時期と治験薬とに時間的な相関関係が明らかにないか，治験薬以外の要因（被験者において有害事象を増加させる危険因子等）によることが特定される場合

2.関連あり： 臨床検査値異常を含む臨床上の事象で，治験薬投与後，治験薬と関連づけられる時間経過で発現しており，発現時の疾病，他の併用薬又は環境因子等に起因しているとは推測し難いもの

国内 761 試験及び国内 762 試験に関しては，治験薬との因果関係について，下記の基準で判定した。なお，「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された事象を副作用として取り扱った。

関連なし： 治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。

関連あり： 治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる。
治験責任医師又は治験分担医師は，「関連あり」と判断した有害事象について，さらに，因果関係の程度に基づき，「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」に分類する（因果関係の程度は，「おそらく関連あり」が「関連あるかもしれない」よりも強い）。

2.7.4.1.1.1.2.4 有害事象の読み替え

MedDRA（国内 763 試験：ver. 22.1，国内 761 試験及び国内 762 試験：ver. 16.1）を用いて，症例報告書に記載された有害事象名を PT 及び SOC へ読み替えた。なお，同一被験者で同一の有害事象（MedDRA 読み替え後）が複数回発現した場合，因果関係，重症度について，それぞれ，治験薬との因果関係が最も強いもの，重症度が最も重いものを集計に用いた。

2.7.4.1.1.1.2.5 重篤な有害事象の定義

以下のいずれかに該当する事象を重篤な有害事象と定義した。

(1)死に至るもの

(2)生命を脅かすもの（「生命を脅かすもの」とは，被験者が有害事象を発症した際に死亡に至るリスクを伴っていた場合であり，さらに重症だったら死亡に至ったかもしれないといった場合ではない）

(3)入院又は入院期間の延長が必要となるもの

(4)永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの

(5)先天異常を来すもの

その他の医学的に重要な事象，すなわち直ちに生命を脅かしたり死亡又は入院には至らなくとも，適切な医学的判断の結果，被験者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような場合には，それらも重篤とみなした。

下記に例示するような入院は，入院に伴う有害事象（好ましくない医学的事象）が認められない場合であり，重篤な有害事象として取り扱わないこととした。

- 有害事象発現以外の理由による一時療養のための入院（ショートステイ，レスパイト入院［介護休養のための短期入院］）
- 原疾患の進行に伴う通院困難による入院
- 非侵襲的呼吸補助装置装着導入のトレーニングのための入院

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

2.7.4.1.2.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期における治験薬の暴露期間を表 2.7.4-4 に示した。

治療期における各投与群の投薬期間（平均値±標準偏差，以下同様）は，プラセボ群 104.3±7.5 日，50 mg 群 103.1±12.5 日で，カテゴリ別では 12～16 週未満の被験者が多く，プラセボ群 63 例（98.4%），50 mg 群 61 例（93.8%）であり，各投与群の投薬期間は同程度であった。

表 2.7.4-4 治験薬の暴露期間（国内 763 試験，治療期）

項目		プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)
投薬期間（日）[a]	平均値±標準偏差	104.3±7.5	103.1±12.5
	中央値	106	107
	最小値～最大値	64～112	25～113
投薬期間（カテゴリ）	4 週未満	0 (0.0)	1 (1.5)
	8 週～12 週未満	1 (1.6)	1 (1.5)
	12 週～16 週未満	63 (98.4)	61 (93.8)
	16 週以上	0 (0.0)	2 (3.1)

a: 投薬期間（日）= 治験薬最終投与日 – 治験薬投与開始日 +1

（表 2.7.6.8-8 を引用）

国内 763 試験の全期間（治療期及び継続投与期）における治験薬の暴露期間を表 2.7.4-5 に示した。

全期間（治療期及び継続投与期）における投薬期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 634.5±420.7 日であった。投薬期間が継続投与期 48 週までの被験者は 80 例（62.0%），96 週までの被験者は 50 例（38.8%），144 週までの被験者は 25 例（19.4%），192 週までの被験者は 11 例（8.5%）であった。

表 2.7.4-5 治験薬の暴露期間（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）

項目		全例 (n=129)
投薬期間（日）[a]	平均値±標準偏差	634.5±420.7
	中央値	475
	最小値～最大値	25～1605
投薬期間（カテゴリ）	～治療期	129 (100.0)
	～継続投与期 12 週	124 (96.1)
	～継続投与期 24 週	116 (89.9)
	～継続投与期 36 週	97 (75.2)
	～継続投与期 48 週	80 (62.0)
	～継続投与期 60 週	70 (54.3)
	～継続投与期 72 週	58 (45.0)
	～継続投与期 84 週	53 (41.1)
	～継続投与期 96 週	50 (38.8)
	～継続投与期 144 週	25 (19.4)
	～継続投与期 192 週	11 (8.5)
	～継続投与期 216 週	2 (1.6)

a: 投薬期間（日）= 治験薬最終投与日 – 治験薬投与開始日 +1，プラセボ群では，治療期のプラセボ投与期間を含む。

（表 2.7.6.8-9 を引用）

2.7.4.1.2.2 国内 761 試験

国内 761 試験の治験薬の暴露期間を表 2.7.4-6 に示した。

暴露期間は，プラセボ群 689.0±412.8（平均値±標準偏差）日，25 mg 群 704.5±448.0 日，50 mg 群 695.5±422.3 日であり，各投与群の暴露期間は同程度であった。1 年以上投与された被験者はプラセボ群 91 例（74.0%），25 mg 群 87 例（70.2%），50 mg 群 87 例（70.7%）であり，3 年以上投与された被験者はプラセボ群 32 例（26.0%），25 mg 群 41 例（33.1%），50 mg 群 33 例（26.8%）であった。

表 2.7.4-6 治験薬の暴露期間（国内 761 試験）

項目		プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)
暴露期間（日）[a]	平均値±標準偏差	689.0±412.8	704.5±448.0	695.5±422.3
	中央値	613.0	590.5	616.0
	最小値～最大値	1～1274	25～1279	1～1275
	52 週（1 年）超	91 (74.0%)	87 (70.2%)	87 (70.7%)
	104 週（2 年）超	52 (42.3%)	57 (46.0%)	57 (46.3%)
	156 週（3 年）超	32 (26.0%)	41 (33.1%)	33 (26.8%)

a: 暴露期間（日）=治験薬最終投与日–治験薬投与開始日+1

（表 2.7.6.6-8 を引用）

2.7.4.1.2.3 国内 762 試験

国内 762 試験の 52 週評価時までの治験薬の暴露期間を表 2.7.4-7 に示した。

暴露期間は 308.9±94.0（平均値±標準偏差）日であった。また，暴露期間の中央値（最小値～最大値）は 358.0（8～378）日であった。治験薬を 25 mg に減量した被験者はいなかった。

表 2.7.4-7 治験薬の暴露期間（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

項目		n=144
暴露期間（日）[a]	平均±標準偏差	308.9±94.0
	中央値	358.0
	最小値～最大値	8～378

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外

a: 暴露期間（日）=52 週評価最終日–治験薬投与開始日+1

評価最終日：52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週までに完了・中止した被験者は完了日・中止日，52 週超の完了例，中止例及びカットオフ時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での継続例は 52 週評価最終日（ALSFRS-R，%FVC，血液学的検査・血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの投与後 52 週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日）とした。

（表 2.7.6.7-6 を引用）

2.7.4.1.2.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体の暴露状況を表 2.7.4-8 に示した。

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体の暴露期間は 801.7±584.7（平均値±標準偏差）日であった。また，暴露期間の中央値（最小値～最大値）は 631.0（1～2529）日であった。本薬を 1 年以上投与された被験者は 202 例（69.4%）であった。

表 2.7.4-8　メコバラミンの暴露期間（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）

項目		国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
		プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
暴露期間（日）[c]	平均値±標準偏差	375.1±315.8	876.6±593.5	878.8±587.4	801.7±584.7
	中央値	355.0	760.5	774.0	631.0
	最小値～最大値	14～2042	65～2529	1～2178	1～2529
	52 週（1 年）超	17 (38.6%)	93 (75.0%)	92 (74.8%)	202 (69.4%)
	104 週（2 年）超	3 (6.8%)	65 (52.4%)	66 (53.7%)	134 (46.0%)
	156 週（3 年）超	1 (2.3%)	47 (37.9%)	43 (35.0%)	91 (31.3%)
	208 週（4 年）超	1 (2.3%)	32 (25.8%)	33 (26.8%)	66 (22.7%)

国内 762 試験の GCP 違反例については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外した。
a: 国内 762 試験に移行した被験者は国内 762 試験開始後 50 mg を週 2 回投与した。
b: 国内 762 試験の治験薬投与開始後のデータを集計対象とした。
c: 暴露期間（日）=国内 761 試験暴露期間（日）＋国内 762 試験暴露期間（日）
国内 761 試験暴露期間（日）は，国内 761 試験治験薬投与開始日から解析計画書で規定した評価最終日までの日数とした。ただし，国内 761 試験におけるプラセボ群は，国内 761 試験暴露期間（日）は 0 日とした。
国内 762 試験暴露期間（日）は，国内 762 試験の治験薬投与開始日から評価最終日までの日数とした。なお，国内 762 試験評価最終日は以下のとおり定義した。
国内 762 試験で 52 週以内の完了例（死亡例）：国内 762 試験の完了日（死亡日）
国内 762 試験で 52 週以内の中止例：中止日
国内 762 試験 52 週超の完了例（死亡例）及び中止例：カットオフ日時点での最終投与日
カットオフ日時点での継続例：投与後 52 週評価日

（添付資料 5.3.5.3.1 の表 3-1 を引用）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性
2.7.4.1.3.1.1 国内 763 試験

国内 763 試験の安全性解析集団について，人口統計学的特性の要約を表 2.7.4-9 に示した。

安全性解析対象集団における人口統計学的特性に投与群間での明らかな違いは認められなかった。投与群合計の性別の構成比は男性 57.4%（74/129 例），女性 42.6%（55/129 例）であった。投与群合計の年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 61.0±11.7 歳，65 歳以上の被験者の割合は 48.1%（62/129 例）であり，投与群合計の body mass index（BMI）は 22.2±3.4 kg/m^2 であった。

表 2.7.4-9　人口統計学的特性の要約（国内 763 試験，治療期）

項目		プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)	投与群合計 (n=129)
性別	男性	40 (62.5)	34 (52.3)	74 (57.4)
	女性	24 (37.5)	31 (47.7)	55 (42.6)
年齢（歳）	65 歳未満	33 (51.6)	34 (52.3)	67 (51.9)
	65 歳以上	31 (48.4)	31 (47.7)	62 (48.1)
	平均値±標準偏差	60.8±12.1	61.2±11.4	61.0±11.7
	中央値	62.5	64	64
	最小値～最大値	25～86	32～85	25～86
Body Mass Index (kg/m^2)	平均値±標準偏差	22.6±3.9	21.8±2.8	22.2±3.4
	中央値	22.5	21.9	22.0
	最小値～最大値	16.2～33.6	15.5～27.6	15.5～33.6

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.1.3.1，表 14.2.1.6.1 を引用）

2.7.4.1.3.1.2 国内 761 試験

国内 761 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4-10 に示した。

投与群合計の性別の構成比は男 60.3%（223/370 例），女 39.7%（147/370 例）であった。また，年齢は，61.8±10.1（平均値±標準偏差）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 45.1%（167/370 例）であった。

年齢のカテゴリカル解析（65 歳未満，65 歳以上）でのみ，投与群間に偏りが認められ（*P*=0.122；カイ二乗検定），65 歳以上の被験者の割合は，プラセボ群 50.4%，25 mg 群 37.9%，50 mg 群 47.2%であった。

表 2.7.4-10 人口統計学的特性の要約（国内 761 試験）

項目		プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	投与群合計 (n=370)
性別	男性	71 (57.7)	81 (65.3)	71 (57.7)	223 (60.3)
	女性	52 (42.3)	43 (34.7)	52 (42.3)	147 (39.7)
年齢（歳）[a]	65 歳未満	61 (49.6)	77 (62.1)	65 (52.8)	203 (54.9)
	65 歳以上	62 (50.4)	47 (37.9)	58 (47.2)	167 (45.1)
	平均値±標準偏差	62.2±10.7	60.8±10.1	62.4±9.6	61.8±10.1
	中央値	65.0	61.5	63.0	63.0
	最小値～最大値	27～82	33～85	33～81	27～85

例数（%）

a: 同意取得日（被験者本人の文書同意取得日，ただし，本人の記名捺印又は署名が困難な場合で，本人が治験参加に同意していることを確認の上で代諾者より文書同意を得た場合には代諾者の文書同意日）時点の年齢

（表 2.7.6.6-6 を引用）

2.7.4.1.3.1.3 国内 762 試験

国内 762 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4-11 に示した。

性別の構成比は男性 61.1%（88/144 例），女性 38.9%（56/144 例），年齢は 62.1±10.1（平均値±標準偏差）歳であった。また，国内 761 試験の投与群の内訳はプラセボ群 44 例，25 mg 群 51 例，50 mg 群 49 例であった。

表 2.7.4-11 人口統計学的特性の要約（国内 762 試験）

項目		国内 761 試験の投与群			合計 (n=144)
		プラセボ群 (n=44)	25 mg 群 (n=51)	50 mg 群 (n=49)	
性別	男性	24 (54.5)	35 (68.6)	29 (59.2)	88 (61.1)
	女性	20 (45.5)	16 (31.4)	20 (40.8)	56 (38.9)
年齢（歳）[a]	65 歳未満	25 (56.8)	29 (56.9)	24 (49.0)	78 (54.2)
	65 歳以上	19 (43.2)	22 (43.1)	25 (51.0)	66 (45.8)
	平均±標準偏差	61.3±10.6	61.4±9.7	63.6±10.1	62.1±10.1
	中央値	64.0	62.0	65.0	64.0
	最小値～最大値	31～74	37～80	44～80	31～80

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外

例数（%）

a: 国内 762 試験登録時の年齢

（表 2.7.6.7-4 を引用）

2.7.4.1.3.1.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4-12 に示した。

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体の性別の構成比は男性 60.5%（176/291 例），女性

39.5%（115/291 例），年齢は 61.5±10.0（平均値±標準偏差）歳であった。

表 2.7.4-12 人口統計学的特性の要約（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体）

項目		国内 761 試験の投与群[a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
		プラセボ群[b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
性別	男性	24 (54.5)	81 (65.3)	71 (57.7)	176 (60.5)
	女性	20 (45.5)	43 (34.7)	52 (42.3)	115 (39.5)
年齢（歳）	65 歳未満	25 (56.8)	77 (62.1)	65 (52.8)	167 (57.4)
	65 歳以上	19 (43.2)	47 (37.9)	58 (47.2)	124 (42.6)
	平均±標準偏差	61.3±10.6	60.8±10.1	62.4±9.6	61.5±10.0
	中央値	64.0	61.5	63.0	63.0
	最小値～最大値	31～74	33～85	33～81	31～85

例数（%）
国内 762 試験の GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外した。
a: 国内 762 試験に移行した被験者は国内 762 試験開始後 50 mg を週 2 回投与した。
b: 国内 762 試験登録時のデータを集計対象とした。

（添付資料 5.3.5.3.1 の表 1-1 を引用）

2.7.4.1.3.2 疾患の特性

2.7.4.1.3.2.1 国内 763 試験

国内 763 試験の安全性解析集団について，疾患の特性の要約を表 2.7.4-13 に示した。なお，本治験において，full analysis set（FAS）と安全性解析集団は同一であった。

FAS 及び安全性解析対象集団における ALSFRS-R 合計点数の中央値（最小値～最大値）は，観察期開始時 44 点（33～48），観察期終了時 43 点（31～47）であり，観察期間 ALSFRS-R 合計点数の変化は–2 点が 45.7%（59/129 例），–1 点が 54.3%（70/129 例）であった。また，%FVC の中央値（最小値～最大値）は，観察期開始時 96%（62.9～138.7），観察期終了時 92%（60.1～138.2）であり，観察期間%FVC 変化量の中央値（最小値～最大値）は–2.6%（–49.7～16）であった。

投与群合計の初発症状は上肢発症型が 50.4%（65/129 例），下肢発症型が 20.2%（26/129 例），球発症型が 29.5%（38/129 例）であり，ALS 発症型は家族性 ALS が 0.8%（1/129 例），孤発性 ALS が 99.2%（128/129 例）であった。また，ALS 発症から観察期開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は，8.4 ヵ月（3.1～11.5）であった。エダラボン投与歴がありの被験者は 7.8%（10/129 例），リルゾールの併用がありの被験者は 89.9%（116/129 例）であった。

観察期終了時の updated Awaji 基準による診断は，definite が 30.2%（39/129 例），probable が 48.1%（62/129 例），probable-laboratory supported が 21.7%（28/129 例）であり，観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による診断は，臨床的に確実な ALS（clinically definite ALS）が 17.1%（22/129 例），臨床的に可能性大な ALS（clinically probable ALS）が 46.5%（60/129 例），臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられる ALS（clinically probable-laboratory-supported ALS）が 30.2%（39/129 例），臨床的に ALS の可能性あり（clinically possible ALS）が 6.2%（8/129 例）であった。観察期終了時の ALS の重症度基準は，1 度が 32.6%（42/129 例），2 度が 67.4%（87/129 例）であった。

疾患の特性に関する各項目について，投与群間の偏りは認められなかった。

表 2.7.4-13　疾患の特性の要約（国内 763 試験，治療期）

項目		プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)	投与群合計 (n=129)
初発症状	球発症型	19 (29.7)	19 (29.2)	38 (29.5)
	上肢発症型	32 (50.0)	33 (50.8)	65 (50.4)
	下肢発症型	13 (20.3)	13 (20.0)	26 (20.2)
ALS 発症型	孤発性	64 (100.0)	64 (98.5)	128 (99.2)
	家族性	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
ALS 発症から観察期開始までの期間（ヵ月）	平均値±標準偏差	8.5±2.3	8.2±2.4	8.3±2.3
	中央値	9.0	8.1	8.4
	最小値～最大値	3.1～11.5	3.1～11.5	3.1～11.5
観察期開始時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	43.8±2.6	43.9±2.5	43.8±2.5
	中央値	44	44	44
	最小値～最大値	33～48	38～48	33～48
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	42.3±2.7	42.4±2.6	42.4±2.6
	中央値	43	43	43
	最小値～最大値	31～46	36～47	31～47
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	36 (56.3)	34 (52.3)	70 (54.3)
	–2 点	28 (43.8)	31 (47.7)	59 (45.7)
観察期開始時 %FVC	平均値±標準偏差	94.71±14.88	97.36±15.74	96.04±15.32
	中央値	95.2	96.9	96
	最小値～最大値	62.9～138.7	69.7～132.9	62.9～138.7
観察期終了時 %FVC	平均値±標準偏差	90.56±16.85	93.44±16.85	92.01±16.85
	中央値	91.85	93.8	92
	最小値～最大値	61.4～138.2	60.1～131	60.1～138.2
観察期間の %FVC 変化量	平均値±標準偏差	–4.15±8.63	–3.92±8.49	–4.03±8.53
	中央値	–3.3	–2.6	–2.6
	最小値～最大値	–30～16	–49.7～10	–49.7～16
観察期終了時 updated Awaji 基準による診断	definite	16 (25.0)	23 (35.4)	39 (30.2)
	probable	32 (50.0)	30 (46.2)	62 (48.1)
	probable-laboratory supported	16 (25.0)	12 (18.5)	28 (21.7)
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による診断	clinically definite ALS	10 (15.6)	12 (18.5)	22 (17.1)
	clinically probable ALS	30 (46.9)	30 (46.2)	60 (46.5)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	20 (31.3)	19 (29.2)	39 (30.2)
	clinically possible ALS	4 (6.3)	4 (6.2)	8 (6.2)
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	21 (32.8)	21 (32.3)	42 (32.6)
	2 度	43 (67.2)	44 (67.7)	87 (67.4)
エダラボン投与歴	なし	58 (90.6)	61 (93.8)	119 (92.2)
	あり	6 (9.4)	4 (6.2)	10 (7.8)
リルゾールの併用	なし	6 (9.4)	7 (10.8)	13 (10.1)
	あり	58 (90.6)	58 (89.2)	116 (89.9)

例数（%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.1.3.1 を引用）

2.7.4.1.3.2.2 国内 761 試験

国内 761 試験の疾患の特性の要約を表 2.7.4-14 に示した。

投与群合計の ALS の初発症状は，球発症型 23.5%（87/370 例），上肢発症型 49.5%（183/370 例），下肢発症型 27.0%（100/370 例）であり，発症型は孤発性 96.5%（357/370 例），家族性 3.5%（13/370 例）であった。また，ALS 発症から治療期開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は，18.0（5～38）ヵ月であった。

観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は，clinically definite ALS 33.8%（125/370 例），clinically probable ALS 46.2%（171/370 例），clinically probable-laboratory-supported ALS 20.0%（74/370 例）であった。観察期終了時の ALS の重症度基準は，1 度 13.8%（51/370 例），2 度 86.2%（319/370 例）であった。観察期間にリルゾールを服用していた被験者は 89.7%（332/370 例）であった。疾患の特性に関する各項目について，投与群間の偏りは認められなかった。

表 2.7.4-14　疾患の特性の要約（国内 761 試験）

項目		プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	投与群合計 (n=370)
初発症状	球発症型	30 (24.4)	29 (23.4)	28 (22.8)	87 (23.5)
	上肢発症型	60 (48.8)	62 (50.0)	61 (49.6)	183 (49.5)
	下肢発症型	33 (26.8)	33 (26.6)	34 (27.6)	100 (27.0)
ALS 発症型	孤発性	117 (95.1)	122 (98.4)	118 (95.9)	357 (96.5)
	家族性	6 (4.9)	2 (1.6)	5 (4.1)	13 (3.5)
ALS 発症から治療期開始までの期間（ヵ月）	平均値±標準偏差	19.6±8.1	19.2±8.2	19.7±7.8	19.5±8.0
	中央値	19.0	17.0	18.0	18.0
	最小値～最大値	5～38	6～38	6～38	5～38
観察期開始時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	42.1±3.5	41.7±3.8	41.9±3.8	41.9±3.7
	中央値	43.0	42.0	43.0	43.0
	最小値～最大値	30～48	30～48	31～48	30～48
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	40.1±3.5	39.8±4.0	39.9±4.0	40.0±3.8
	中央値	41.0	40.0	40.0	40.0
	最小値～最大値	28～47	29～47	28～47	28～47
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	42 (34.1)	45 (36.3)	42 (34.1)	129 (34.9)
	–2 点	46 (37.4)	41 (33.1)	45 (36.6)	132 (35.7)
	–3 点	35 (28.5)	38 (30.6)	36 (29.3)	109 (29.5)
観察期開始時 %FVC	平均値±標準偏差	97.40±18.22	93.75±17.26	93.99±15.97	95.04±17.21
	中央値	98.40	91.40	93.50	93.60
	最小値～最大値	60.6～161.6	62.4～129.8	62.5～137.4	60.6～161.6
観察期終了時 %FVC	平均値±標準偏差	92.83±20.07	89.98±17.45	89.39±17.55	90.74±18.41
	中央値	91.70	91.75	89.20	91.50
	最小値～最大値	60.8～160.3	60.2～127.1	60.5～139.8	60.2～160.3
観察期間の %FVC 変化量	平均値±標準偏差	–4.57±10.63	–3.76±9.36	–4.59±8.77	–4.31±9.60
	中央値	–3.70	–3.30	–3.20	–3.65
	最小値～最大値	–38.7～39.9	–50.6～25.5	–30.9～16.8	–50.6～39.9
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	33 (26.8)	43 (34.7)	49 (39.8)	125 (33.8)
	clinically probable ALS	62 (50.4)	60 (48.4)	49 (39.8)	171 (46.2)
	clinically probable-laboratory -supported ALS	28 (22.8)	21 (16.9)	25 (20.3)	74 (20.0)
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	14 (11.4)	20 (16.1)	17 (13.8)	51 (13.8)
	2 度	109 (88.6)	104 (83.9)	106 (86.2)	319 (86.2)
観察期間の リルゾール服用	なし	13 (10.6)	12 (9.7)	13 (10.6)	38 (10.3)
	あり	110 (89.4)	112 (90.3)	110 (89.4)	332 (89.7)

例数（%）

（表 2.7.6.6-7 を引用）

2.7.4.1.3.2.3 国内 762 試験

国内 762 試験の疾患の特性の要約を表 2.7.4-15 に示した。

ALS の初発症状は，球発症型 15.3%（22/144 例），上肢発症型 56.3%（81/144 例），下肢発症型 28.5%（41/144 例）であり，発症型は孤発性 95.8%（138/144 例），家族性 4.2%（6/144 例）であった。ALS 発症から国内 761 試験治療期登録までの期間（平均値±標準偏差，以下同様）は，20.0±8.3 ヵ月，ALS 発症から国内 762 試験登録時までの期間は，53.2±17.9 ヵ月であった。

本治験における投与前の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は，clinically definite ALS 62.5%（90/144 例），clinically probable ALS 31.3%（45/144 例），clinically probable-laboratory-supported ALS 6.3%（9/144 例）であった。国内 762 試験投与前の ALSFRS-R の合計点数の中央値（最小値～最大値，以下同様）は 13.0（0～48），%FVC は 62.80（8.4～146.0）%であった。また，ALS の重症度基準は，3 度以上の被験者が 85.4%（123/144 例）とほとんどであり，1 度又は 2 度の被験者は 14.6%（21/144 例）であった。761 試験におけるイベント発生例は 43.1%（62/144 例）であった。イベントの種類は非侵襲的呼吸補助装置の終日装着 26.4%（38/144 例），侵襲的呼吸補助装置の装着 16.7%（24/144 例）であった。

表 2.7.4-15　疾患の特性の要約（国内 762 試験）

項目		国内 761 試験の投与群			合計 (n=144)
		プラセボ群 (n=44)	25 mg 群 (n=51)	50 mg 群 (n=49)	
初発症状	球発症型	8 (18.2)	6 (11.8)	8 (16.3)	22 (15.3)
	上肢発症型	23 (52.3)	31 (60.8)	27 (55.1)	81 (56.3)
	下肢発症型	13 (29.5)	14 (27.5)	14 (28.6)	41 (28.5)
ALS 発症型	孤発性	41 (93.2)	50 (98.0)	47 (95.9)	138 (95.8)
	家族性	3 (6.8)	1 (2.0)	2 (4.1)	6 (4.2)
ALS 発症から国内 761 試験治療期登録までの期間（ヵ月）	平均±標準偏差	20.5±8.4	20.6±8.9	18.9±7.6	20.0±8.3
	中央値	20.0	19.0	18.0	19.0
	最小値～最大値	8～38	6～38	6～38	6～38
ALS 発症から国内 762 試験登録時までの期間（ヵ月）	平均±標準偏差	52.2±19.1	54.6±18.5	52.6±16.4	53.2±17.9
	中央値	56.5	56.0	55.0	56.0
	最小値～最大値	15～81	12～82	16～82	12～82
国内 762 試験投与前の ALSFRS-R 合計点数	平均±標準偏差	15.4±11.6	16.7±13.0	18.2±13.0	16.8±12.6
	中央値	12.0	13.0	15.0	13.0
	最小値～最大値	1～39	0～47	1～48	0～48
国内 762 試験投与前の%FVC[a]	例数	20	28	25	73
	平均±標準偏差	63.36±29.36	50.91±27.40	63.86±35.03	58.76±30.93
	中央値	63.90	54.95	64.40	62.80
	最小値～最大値	9.8～103.9	8.4～92.2	12.2～146.0	8.4～146.0
国内 762 試験投与前の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	26 (59.1)	33 (64.7)	31 (63.3)	90 (62.5)
	clinically probable ALS	15 (34.1)	15 (29.4)	15 (30.6)	45 (31.3)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	3 (6.8)	3 (5.9)	3 (6.1)	9 (6.3)
国内 762 試験投与前の ALS 重症度基準	1 度	1 (2.3)	2 (3.9)	1 (2.0)	4 (2.8)
	2 度	4 (9.1)	5 (9.8)	8 (16.3)	17 (11.8)
	3 度	10 (22.7)	9 (17.6)	9 (18.4)	28 (19.4)
	4 度	8 (18.2)	19 (37.3)	15 (30.6)	42 (29.2)
	5 度	21 (47.7)	16 (31.4)	16 (32.7)	53 (36.8)
	1 度・2 度	5 (11.4)	7 (13.7)	9 (18.4)	21 (14.6)
	3 度・4 度・5 度	39 (88.6)	44 (86.3)	40 (81.6)	123 (85.4)
国内 761 試験でのイベント発生の有無	なし	23 (52.3)	32 (62.7)	27 (55.1)	82 (56.9)
	あり	21 (47.7)	19 (37.3)	22 (44.9)	62 (43.1)
国内 761 試験でのイベントの種類	非侵襲的呼吸補助装置の終日装着	13 (29.5)	15 (29.4)	10 (20.4)	38 (26.4)
	侵襲的呼吸補助装置の装着	8 (18.2)	4 (7.8)	12 (24.5)	24 (16.7)
国内 762 試験投与前の呼吸機能	非侵襲的呼吸補助装置の装着	12 (27.3)	13 (25.5)	18 (36.7)	43 (29.9)
	侵襲的呼吸補助装置の装着	14 (31.8)	17 (33.3)	11 (22.4)	42 (29.2)
	気管切開	16 (36.4)	19 (37.3)	13 (26.5)	48 (33.3)
国内 762 試験投与前の非侵襲的呼吸補助装置の終日装着合計時間（時間/日）	例数	12	13	18	43
	平均±標準偏差	17.8±8.4	12.5±7.9	17.8±8.0	16.2±8.3
	中央値	22.5	10.0	22.5	22.0
	最小値～最大値	2～24	1～24	2～24	1～24

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
例数（%）
a: 国内 761 試験において既にイベントが発生した被験者又は気管切開が実施された後に登録された被験者は集計から除外した。

（表 2.7.6.7-5 を引用）

2.7.4.1.3.2.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体の疾患の特性の要約を表 2.7.4-16 に示した。

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体の ALS の初発症状は，球発症型 22.3%（65/291 例），上肢発症型 50.2%（146/291 例），下肢発症型 27.5%（80/291 例）であり，発症型は孤発性 96.6%（281/291 例），家族性 3.4%（10/291 例）であった。

本薬投与前の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は，clinically definite ALS 40.5%（118/291 例），clinically probable ALS 42.6%（124/291 例），clinically probable-laboratory-supported ALS 16.8%（49/291 例）であった。ALS の重症度基準は，1 度 13.1%（38/291 例），2 度 73.5%（214/291 例）であり，3 度以上は 13.4%（39/291 例）であった。

表 2.7.4-16 疾患の特性の要約（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体）

項目		国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
		プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
初発症状 [b]	球発症型	8 (18.2)	29 (23.4)	28 (22.8)	65 (22.3)
	上肢発症型	23 (52.3)	62 (50.0)	61 (49.6)	146 (50.2)
	下肢発症型	13 (29.5)	33 (26.6)	34 (27.6)	80 (27.5)
ALS 発症型 [b]	孤発性	41 (93.2)	122 (98.4)	118 (95.9)	281 (96.6)
	家族性	3 (6.8)	2 (1.6)	5 (4.1)	10 (3.4)
国内 761 試験観察期開始時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均±標準偏差	42.1±4.0	41.7±3.8	41.9±3.8	41.9±3.8
	中央値	43.0	42.0	43.0	43.0
	最小値～最大値	30～48	30～48	31～48	30～48
国内 761 試験観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均±標準偏差	40.1±4.1	39.8±4.0	39.9±4.0	39.9±4.0
	中央値	41.5	40.0	40.0	40.0
	最小値～最大値	28～47	29～47	28～47	28～47
ALS 発症から国内 761 試験治療期登録又は国内 762 試験登録時までの期間 [c]（ヵ月）	平均±標準偏差	52.2±19.1	19.2±8.2	19.7±7.8	24.4±15.7
	中央値	56.5	17.0	18.0	20.0
	最小値～最大値	15～81	6～38	6～38	6～81
国内 761 試験観察期開始時%FVC	平均±標準偏差	96.34±16.88	93.75±17.26	93.99±15.97	94.24±16.64
	中央値	97.00	91.40	93.50	92.70
	最小値～最大値	65.6～143.0	62.4～129.8	62.5～137.4	62.4～143.0
国内 761 試験観察期終了時%FVC	平均±標準偏差	92.55±20.43	89.98±17.45	89.39±17.55	90.12±17.94
	中央値	93.80	91.75	89.20	91.60
	最小値～最大値	60.8～137.5	60.2～127.1	60.5～139.8	60.2～139.8
国内 761 試験観察期間%FVC 変化量	平均±標準偏差	–3.80±8.54	–3.76±9.36	–4.59±8.77	–4.12±8.97
	中央値	–3.40	–3.30	–3.20	–3.20
	最小値～最大値	–28.1～15.0	–50.6～25.5	–30.9～16.8	–50.6～25.5
国内 761 試験観察期間のリルゾール服用	なし	3 (6.8)	12 (9.7)	13 (10.6)	28 (9.6)
	あり	41 (93.2)	112 (90.3)	110 (89.4)	263 (90.4)
メコバラミン投与前の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	26 (59.1)	43 (34.7)	49 (39.8)	118 (40.5)
	clinically probable ALS	15 (34.1)	60 (48.4)	49 (39.8)	124 (42.6)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	3 (6.8)	21 (16.9)	25 (20.3)	49 (16.8)

表 2.7.4-16　疾患の特性の要約（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体）

項目		国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
		プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
メコバラミン投与前の ALS 重症度基準	1 度	1 (2.3)	20 (16.1)	17 (13.8)	38 (13.1)
	2 度	4 (9.1)	104 (83.9)	106 (86.2)	214 (73.5)
	3 度	10 (22.7)	0	0	10 (3.4)
	4 度	8 (18.2)	0	0	8 (2.7)
	5 度	21 (47.7)	0	0	21 (7.2)
	1 度・2 度	5 (11.4)	124 (100.0)	123 (100.0)	252 (86.6)
	3 度・4 度・5 度	39 (88.6)	0	0	39 (13.4)
国内 761 試験の観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	12 (27.3)	45 (36.3)	42 (34.1)	99 (34.0)
	–2 点	21 (47.7)	41 (33.1)	45 (36.6)	107 (36.8)
	–3 点	11 (25.0)	38 (30.6)	36 (29.3)	85 (29.2)

例数（%）
国内 762 試験の GCP 違反例（被験者 [redacted] 及び [redacted]）については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外した。
a: 国内 762 試験に移行した被験者は国内 762 試験開始後 50 mg を週 2 回投与した。
b: 国内 762 試験登録時のデータを集計対象とした。
c: 国内 761 試験でプラセボ群の被験者は国内 762 試験登録時までの期間，国内 761 試験で 25 mg 群，50 mg 群の被験者は国内 761 試験治療期登録時までの期間

（添付資料 5.3.5.3.1 の表 1-1 を引用）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期における有害事象の概要を表 2.7.4-17 に示した。

治療期の安全性解析対象集団は 129 例（プラセボ群 64 例，50 mg 群 65 例）であった。治療期における有害事象発現率は，プラセボ群 65.6%（42/64 例），50 mg 群 61.5%（40/65 例）であり，副作用発現率は，プラセボ群 1.6%（1/64 例），50 mg 群 7.7%（5/65 例）であった。

治療期において，重篤な有害事象は，プラセボ群 2 例（3.1%），50 mg 群 1 例（1.5%）に認められ，このうち死亡に至った有害事象及び重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-17　有害事象の概要（国内 763 試験，治療期）

項目	プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)
有害事象	42 (65.6)	40 (61.5)
副作用	1 (1.6)	5 (7.7)
重度の有害事象	1 (1.6)	1 (1.5)
重度の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (3.1)	1 (1.5)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤とした理由（重複集計）		
生命を脅かすもの	0 (0.0)	0 (0.0)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	2 (3.1)	1 (1.5)
永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの	0 (0.0)	0 (0.0)
先天異常を来たすもの	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の医学的に重要な状態	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.8-20 を引用）

国内 763 試験の全期間（治療期及び継続投与期）における本薬投与開始後に発現した有害事象の概要を表 2.7.4-18 に示した。

全期間の安全性解析対象集団（メコバラミン投与例）は 126 例（プラセボ群 61 例，50 mg 群 65 例）であった。有害事象発現率は 89.7%（113/126 例）であり，副作用発現率は 7.9%（10/126 例）であった。

全期間の本薬投与開始後において，重篤な有害事象は 54 例（42.9%）に認められ，このうち，死亡に至った有害事象は 20 例（15.9%）に認められた。また，治験薬の投与中止に至った有害事象は 19 例（15.1%）に認められた。重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 2.7.4-18　有害事象の概要（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）

項目	全例 (n=126)	治療期の投与群別	
		プラセボ群 (n=61)	50 mg 群 (n=65)
有害事象	113 (89.7)	54 (88.5)	59 (90.8)
副作用	10 (7.9)	2 (3.3)	8 (12.3)
重度の有害事象	38 (30.2)	18 (29.5)	20 (30.8)
重度の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	54 (42.9)	27 (44.3)	27 (41.5)
死亡に至った有害事象	20 (15.9)	11 (18.0)	9 (13.8)
重篤とした理由（重複集計）			
死に至るもの	16 (12.7)	9 (14.8)	7 (10.8)
生命を脅かすもの	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	44 (34.9)	21 (34.4)	23 (35.4)
その他の医学的に重要な状態	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	19 (15.1)	12 (19.7)	7 (10.8)
治験薬の投与中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

プラセボ群：継続投与期以後に発現した有害事象，50 mg 群：治療期開始時以後に発現した有害事象
発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.8-23 を引用）

2.7.4.2.1.2 国内 761 試験

国内 761 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-19 に示した。

有害事象発現率は，プラセボ群 99.2%（122/123 例），25 mg 群 97.6%（121/124 例），50 mg 群 98.4%（121/123 例）であった。一方，副作用発現率は，プラセボ群 4.1%（5/123 例），25 mg 群 7.3%（9/124 例），50 mg 群 5.7%（7/123 例）であった。

表 2.7.4-19　有害事象の概要（国内 761 試験）

項目	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群合計 (n=247)
有害事象	122 (99.2)	121 (97.6)	121 (98.4)	242 (98.0)
副作用 [a]	5 (4.1)	9 (7.3)	7 (5.7)	16 (6.5)
高度の有害事象	50 (40.7)	51 (41.1)	52 (42.3)	103 (41.7)
高度の副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
重篤な有害事象 [b]	79 (64.2)	77 (62.1)	80 (65.0)	157 (63.6)
死亡 [b]	32 (26.0)	27 (21.8)	34 (27.6)	61 (24.7)
その他の重篤な有害事象	62 (50.4)[c]	66 (53.2)	61 (49.6)	127 (51.4)
重篤な副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
死亡 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
その他の重篤な副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (4.9)	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現率%）
a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）
b: 原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を含む
c: 転帰死亡と判定された有害事象（心肺停止）を発現した 1 例を含む

（表 2.7.6.6-24 を引用）

2.7.4.2.1.3 国内 762 試験

国内 762 試験の有害事象の解析は，52 週評価最終日までに認められた事象を対象とした。ただし，有害事象の概要については，全治験期間を対象とした解析結果も示した。国内 762 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-20 に示した。

52 週評価最終日までを対象とした解析において，有害事象及び副作用の発現率はそれぞれ 94.4%（136/144 例）及び 3.5%（5/144 例）であった。全治験期間を対象とした解析において，有害事象及び副作用の発現率はそれぞれ 97.9%（141/144 例）及び 4.9%（7/144 例）であった。

表 2.7.4-20 有害事象の概要（国内 762 試験）

項目	52 週評価最終日 [a] まで (n=144)	全治験期間 (n=144)
有害事象	136 (94.4)	141 (97.9)
副作用 [b]	5 (3.5)	7 (4.9)
高度の有害事象	33 (22.9)	79 (54.9)
重篤な有害事象	49 (34.0)	104 (72.2)
死亡	19 (13.2)	43 (29.9)
その他の重篤な有害事象	39 (27.1)	84 (58.3)
生命を脅かすもの	3 (2.1)	6 (4.2)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	37 (25.7)	83 (57.6)
永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの	1 (0.7)	2 (1.4)
その他の医学的に重要な状態	1 (0.7)	4 (2.8)
重篤な副作用 [b]	0 (0.0)	1 (0.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重篤な副作用	0 (0.0)	1 (0.7)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	0 (0.0)	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	2 (1.4)	6 (4.2)
投与中止に至った副作用 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)
減量に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
減量に至った副作用 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現率%）

GCP 違反例（被験者[redacted]，[redacted] 及び[redacted]）除外

a: 52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週までに完了・中止した被験者は完了日・中止日，54 週までに完了・中止に至っていない被験者は本治験の評価項目である ALSFRS-R，%FVC，血液学的検査・血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの 52 週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日を 52 週評価最終日とした。

b: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

（表 2.7.6.7-14 を引用）

2.7.4.2.1.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体の有害事象の解析では，国内 762 試験のカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの全ての有害事象を解析の対象とした。国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体の有害事象の概要を表 2.7.4-21 に示した。

有害事象及び副作用の発現率は 97.9%（285/291 例）及び 6.5%（19/291 例）であった。